



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 25.VIII.1964 (P 105 573)

Pierwszeństwo: 26.VIII.1963 dla zastrz. 2
Niemiecka
Republika
Federalna

Opublikowano: 5.I.1967

Kl. 12 q, 1/01

MKP CO 7 c 91/40

UKD

Współtwórcy wynalazku: dr Herbert Köppe, dr Albrecht Engelhardt, dr
Gerhard Ludwig, prof. dr. Karl Zeile

Właściciel patentu: C. H. Boehringer Sohn Ingelheim n/Renem, (Niemiec-
ka Republika Federalna)

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Sposób wytwarzania nowych 1-arylooksy-2-hydroksy-3-izopropilo-
aminowych pochodnych propanu

1

Wynalazek dotyczy wytwarzania nowych 1-arylo-
oksy-2-hydroksy-3-izopropiloaminopropanów i ich
soli o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza chlo-
rowiec, grupę alkilową lub alkoksylową o łańcuchu
prostym lub rozgałęzionym zawierającą 1—4 ato-
mów węgla, grupę nitrową, grupę aminową, grupę
wodorotlenową, grupę nitrylową, grupę acylową
o 2—4 atomach węgla, podwójnie podstawioną gru-
pę dwuoksymetylenową, lub resztę arylooksyalkilo-
wą, a X oznacza liczbę całkowitą od 1—3, przy
czym w przypadku gdy X = 2 lub 3, podstawniki
w pierścieniu fenylovym mogą być różne, a gdy
X = 1, R nie może oznaczać grupy O-chlorowcowej
lub O-metoksyłowej lub O-metyłowej, a w przypad-
ku, gdy X = 2, R nie może być grupą 2,6-dwume-
tylową.

Według wynalazku wyżej opisane związki wy-
tworza się następującymi sposobami: przez reakcję
związków epoksydowych o ogólnym wzorze 2,
w którym R i X mają wyżej podane znaczenie z izo-
propyloaminą, przez reakcję zawierającego chloro-
wec związku o ogólnym wzorze 3, w którym R i X
mają wyżej podane znaczenie, z izopropyloaminą,
lub przez alkilowanie pierwszorzędowej aminy
o ogólnym wzorze 4, w którym R i X mają wyżej
podane znaczenie, za pomocą haloidku izopropylu,
albo hydrolizę oksazolidonu o ogólnym wzorze 5,
w którym R i X mają wyżej podane znaczenie, lub
przez reakcję fenolanu o ogólnym wzorze 6, w któ-
rym R i X mają wyżej podane znaczenie, a M jest

2

jednowartościowym kationem z 1-halogeno-2-hydro-
ksy-3-izopropiloaminopropanem, ewentualnie przez
uwodornienie III-rzędowej aminy o ogólnym wzo-
rze 7, w którym R i X mają wyżej podane znacze-
nie, przy czym sposób ten nie nadaje się do wytwa-
rzania takich końcowych produktów reakcji, w któ-
rych R oznacza grupę nitrową.

Związki o wzorze 1 wytwarza się również przez
redukcję ketonu o ogólnym wzorze 8, na przykład
za pomocą pobudzonego katalitycznie wodoru lub
borowodorów. Wszystkie produkty wyjściowe dla
sposobów wyżej podanych można uzyskiwać zna-
nymi metodami.

Związki otrzymywane sposobami według wynalaz-
ku występują w związku z asymetrycznym węglem
w położeniu 2 w postaci optycznie czynnych izo-
merów, które można rozdzielać znanymi sposobami.
Związki optycznie czynne posiadają podobnie jak
i racematy cenne właściwości farmakologiczne.

Otrzymywane sposobem według wynalazku nowe
1-arylooksy-2-hydroksy-3-izopropiloaminopropany
o ogólnym wzorze 1, można znanymi metodami
przeprowadzić w sole addycyjne z kwasami. Do
utworzenia soli odpowiednie są, na przykład nastę-
pujące kwasy: kwas solny, bromowodorowy, siar-
kowy, fosforowy, metanosulfonowy, octowy, mleko-
wy, winowy, askorbinowy. Otrzymywane sposobem
według wynalazku 1-arylooksy-2-hydroksy-3-izopro-
pyloaminopropany wywołują bradykardię, a jedno-
cześnie działają antagonistycznie wobec N-izopro-

pylo-noradrenaliny. Wywołaną działaniem N-izopropylo-noradrenaliny tachykardię, można przez uprzednie podanie jednego ze związków o wzorze ogólnym 1 zmniejszyć. Można na przykład za pomocą związków otrzymanych sposobem według wynalazku spowodować wyrównanie arytmii sercowej. Przy ich zastosowaniu udało się zablokować sympatyczny układ nerwowy serca, co dotąd nie było możliwe za pomocą środków hemoterapeutycznych.

Środki te znajdują zastosowanie w chorobie nadciśnieniowej, w anginie pectoris, przy arytmiach sercowych, przy zatruciach digitalisowych i w chorobie nadciśnienia napadowego przebiegu guza chromochłonnego tak zwanej „przebiegu feochromocytomy”.

W badaniach farmakologicznych zastosowano jako substancję porównawczą znany związek dwuchloroizoproterenol (A) o wzorze 9, który wykazuje bardzo podobne działanie do związków otrzymywanych według wynalazku. Następnie w badaniach porównawczych stosowano dwa inne znane już związki:

aminopropan (B) i 1-(2'-metylofenylooksy)-2-hydroaminopropan (B) i 1-(2'-metylofenylooksy)-2-hydroksy-3-izopropyloaminopropan (C).

Obydwa ostatnio wymienione związki są bardzo podobne pod względem budowy do nowych związków otrzymywanych sposobem według wynalazku, przy czym jednakże nie wiadomo dotąd, że związki te powodują bradykardię lub, że działają antagonistycznie wobec N-izopropylo-noradrenaliny.

Wyniki badań porównawczych zostały zestawione w niżej podanej tablicy.

Jak z tablicy wynika otrzymywane sposobem według wynalazku związki mają w stosunku do znanych już związków przewagę zarówno pod względem działania wywołującego bradykardię, jak i działania antagonistycznego w stosunku do N-izopropylo-noradrenaliny. Przy stosowaniu w postaci iniekcji dawkuje się nowe związki następująco:

dożylnie 0,5—10 mg, korzystnie 1—5 mg
podskórnice 1—50 mg, korzystnie 5—15 mg

Dawkowanie, przy stosowaniu doustnym wynosi: 25—200 mg, korzystnie 50—150 mg.

Przykład I. Chlorowodorek 1-(2', 4'-dwuchlorofenylooksy)-2 -hydroksy- 3 izopropyloaminopropanu.

Do roztworu z 94,5 g (0,405 mola) tlenu 2,4-dwuchlorofenylooksypropylenu w 400 ml etanolu dodaje się mieszając roztwór z 100 g (1,7 mola) izopropyloaminy w 60 ml wody. Po ustaniu reakcji egzotermicznej całość ogrzewa się 2 godziny w temperaturze 60°C. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się pozostałość w postaci substancji stałej, którą rozpuszcza się w nadmiarze kwasu solnego. Kwaśny roztwór po wyekstrahowaniu eterem alkalinizuje się wodorotlenkiem sodowym, przy czym wolna zasada wytrąca się w postaci krystalicznej. Po wysuszeniu nad P₂O₅ otrzymuje się 112,5 (93,7% wydajności teoretycznej) 1-(2', 2'-dwuchlorofenylooksy)-2-hydroksy- 3-izopropyloaminopropanu. Po rozpuszczeniu w alkoholu wytrąca się działaniem eterowego roztworu kwasu chlorowodorowego chlo-

Substancja	Działanie wywołujące bradykardię	Antagonizm wobec N-izopropylo-noradrenaliny	Toksyczność w mg/kg wagi ciała myszy (podskórnie)
A	1	1	235
B	0,5	4,5	770
C	1,2	1,5	700
1-(3'-chlorofenooksy)-2-hydroksy- 3 -izopropyloaminopropan	18	12	490
1-(3'-metylofenooksy)-2-hydroksy- 3 izopropyloaminopropan	23	5	630
1-(2', 4'-dwuchlorofenooksy)-2-hydroksy- 3 -izopropyloaminopropan	12	11	500
1-(2', 4', 5'-trójchlorofenylooksy)- 2 hydroksy-3-izopropyloaminopropan	10	3,3	418
1-(2', 3'-dwumetylofenooksy)-2-hydroksy- 3 -izopropyloaminopropan	15	7	
1-(2', 3'-dwumetylofenooksy)-2-hydroksy- 3 -izopropyloaminopropan	60	4	255
1-(2', 5'-dwumetylofenooksy)-2-hydroksy- 3 -izopropyloaminopropan	11	4	510
1-(2', 5'-dwumetylofenooksy)-2-hydroksy- 3 -izopropyloaminopropan	7,3	7,4	625
1-(3', 4'-dwumetylofenooksy)-2-hydroksy- 3 -izopropyloaminopropan	6	2	330

rowodorek, który po przekrystalizowaniu z mieszaniny alkoholu i eteru wykazuje temperaturę topnienia 150,5—152°C.

Przykład II. Chlorowodorek 1-(3'-metylofenylooksy)- 2 -hydroksy- 3 izopropyloaminopropanu.

Do roztworu z 82 g (0,5 mola) tlenu 1-(3'-metylofenylooksy)-propylenu w 400 ml etanolu dodaje się 59 g (1 mol) izopropyloaminy w 60 ml wody i po ustaniu reakcji egzotermicznej ogrzewa się całość w ciągu 2 godzin w temperaturze 60°C. Po oddestylowaniu lotnych składników otrzymuje się jako pozostałość zasadę w postaci stałej. Zasadę rozpuszcza się w kwasie solnym, kwaśny roztwór ekstrahuje eterem, a następnie alkalinizuje ługiem sodowym. Po wykryszalizowaniu i wysuszeniu zasady nad P₂O₅ otrzymuje się 101,9 g (91,3% wydajności teoretycznej) 1-(3'-metylofenylooksy)- 2-hydroksy- 3 -izopropyloaminopropanu. Zasada ta, przekrystalizowana z mieszaniny octanu etylu i eteru naftowego topnieje w temperaturze 75—76°C.

Po dodaniu eterowego roztworu kwasu chlorowodorowego do alkoholowego roztworu zasady wytrąca się chlorowodorek, który wykazuje po przekrystalizowaniu z mieszaniny alkoholu i eteru temperaturę topnienia = 120—121°C.

Przykład III. 1-(2', 3'-dwumetylofenyloksy)-2-hydroksy-3-izopropylaminopropan.

17,8 g (0,1 mola) tlenku 1-(2', 3'-dwumetylofenyloksy)-propylenu rozpuszcza się w 100 ml etanolu, dodaje 17,7 g (0,3 mola) izopropylaminy rozpuszczonej w 15 ml wody i po 2-godzinnym pozostawieniu mieszaniny w temperaturze pokojowej ogrzewa 3 godziny w temperaturze 50–60°C. Następnie oddestylowuje się rozpuszczalniki, otrzymaną pozostałość rozpuszcza w kwasie solnym i ekstrahuje eterem. Warstwę wodną alkalinizuje się za pomocą 20%owego ługu sodowego, w wyniku czego zasada krystalizuje. Po odsączeniu i wysuszeniu otrzymuje się 21,5 g zasady (90,7% wydajności teoretycznej). Zasadę wytrąca się z alkoholowego roztworu eterowym roztworem kwasu chlorowodorowego, wytrącony chlorowodorek przekształca się z mieszaniny etanolu i eteru. Chlorowodorek 1-(2', 3'-dwumetylofenyloksy)-2-hydroksy-3-izopropylaminopropanu wykazuje temperaturę topnienia 150–151°C.

Przykład IV. 1-(3'-chlorofenyloksy)-2-hydroksy-3-izopropylaminopropan.

14,8 g (0,08 mola) tlenku 1-(3'-chlorofenyloksy)-propylenu poddaje się podobnie jak w wyżej przytoczonych przykładach reakcji z izopropylaminą. Po odpędzeniu rozpuszczalników odsącza się krystalizującą zasadę, suszy ją, rozpuszcza w małej ilości etanolu i traktuje eterowym roztworem HCl. Krystaliczny chlorowodorek 1-(3'-chlorofenyloksy)-2-hydroksy-3-izopropylaminopropanu przekształca się z mieszaniny etanolu i eteru. Otrzymuje się 12,6 g (56% wydajności teoretycznej) chlorowodoru 1-(3'-chlorofenyloksy)-2-hydroksy-3-izopropylaminopropanu o temperaturze topnienia (86–88°C).

Przykład V. 1-(2'-nitrofenyloksy)-2-hydroksy-3-izopropylaminopropan.

23,15 g (0,1 mola) 1-(2'-nitrofenyloksy)-3-chloroizopropanolu rozpuszcza się w 75 ml etanolu i do tego roztworu dodaje 17,7 g (0,3 mola) izopropylaminy. Po ustaniu reakcji egzotermicznej pozostawia się mieszaninę reakcyjną przez noc w temperaturze pokojowej, a następnie ogrzewa 3 godziny w temperaturze 60°C. Po oddestylowaniu alkoholu w próżni postępuje się dalej z suchą pozostałością jak w wyżej podanych przykładach, po czym produkt przekształca się z mieszaniny etanolu i eteru. Chlorowodorek 1-(2'-nitrofenyloksy)-2-hydroksy-3-izopropylaminopropanu topnieje w temperaturze 140–141°C.

Przykład VI. 1-(2', 4', 5'-trójchlorofenyloksy)-2-hydroksy-3-izopropylaminopropan.

1-(2', 4', 5'-trójchlorofenyloksy)-3-bromoizopropanol poddaje się reakcji z izopropylaminą, po czym postępuje analogicznie jak w przykładzie V. Zasadę wytrąca się jak zwykle w postaci chlorowodoru. Po przekształceniu wykazuje ona temperaturę topnienia 156–158°C.

Przykład VII. 1-m-tolilooksy-2-hydroksy-3-izopropylaminopropan.

21,75 g (0,1 mola) chlorowodoru m-tolilo-oksy-2-hydroksy-3-aminopropanu rozpuszcza się w 100 ml dwumetyloformamidu z dodatkiem 250 ml czterohydrofuranu, dodaje 16,8 g (0,2 mola) drobno spro-

szkowanego kwaśnego węgla sodowego i 12,3 g (0,1 mola) bromku izopropylu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu 20 godzin pod chłodnicą zwrotną przy stałym mieszanin. Po oziębieniu odsącza się nierozpuszczone, nieorganiczne substancje, a rozpuszczalnik oddestylowuje się w próżni. Suchą pozostałość rozpuszcza się w octanie etylu, po czym dodaje eteru naftowego aż do wystąpienia zmętnienia cieczy. Wytrącające się, przeważnie nieorganiczne substancje, odsącza się za pomocą pompy, a do warstwy organicznej dodaje się eterowego roztworu kwasu solnego. Wytrącający się chlorowodorek przekształca się parokrotnie z mieszaniny etanolu i eteru.

Otrzymany chlorowodorek 1-m-tolilooksy-2-hydroksy-3-izopropylaminopropanu wykazuje temperaturę topnienia 118–120°C.

Przykład VIII. 1-m-tolilooksy-2-hydroksy-3-izopropylaminopropan.

5 g 3-izopropyl-5-m-tolilooksy-metyloksazolidonu-2 i 5 g ługu sodowego ogrzewa się w ciągu około 10 minut w temperaturze 200–250°C. Po oziębieniu dodaje się wody, zakwasza kwasem solnym i ekstrahuje eterem. Warstwę wodną oddziela się i alkalinizuje za pomocą amoniaku. Po ekstrakcji eterem otrzymaną w ten sposób warstwę eterową osusza się siarczanem sodowym, po czym eter oddestylowuje się. Otrzymana oleista pozostałość zawiera 1-m-tolilooksy-2-hydroksy-3-izopropylaminopropan, który wytrąca się eterowym roztworem kwasu chlorowodorowego, a po odsączeniu i rozpuszczeniu w etanolu wytrąca ponownie przez dodanie eteru w postaci stałego chlorowodoru.

Przykład IX. 1-m-tolilooksy-2-hydroksy-3-izopropylaminopropan.

31,3 g (0,1 mola) 1-m-tolilooksy-2-hydroksy-3-izopropylbenzylaminopropanu rozpuszcza się w 200 ml metanolu i w 10 ml wody i poddaje uwodornieniu nad chlorkiem palladu w temperaturze 60°C i przy ciśnieniu 5 atmosfer. Po odsączeniu katalizatora oddestylowuje się rozpuszczalnik. Pozostaje stały 1-m-tolilooksy-2-hydroksy-3-izopropylaminopropan, który przekształcony z octanu etylu wykazuje temperaturę topnienia 76–78°C. Związek ten otrzymuje się z wydajnością = 67%.

Dalsze związki o ogólnym wzorze 1, które zostały już zsyntetyzowane umieszczono w niżej podanej tablicy:

Nr	R	X	Temperatura topnienia °C	Związek tworzony według przykładu
1	3-CH ₃ , 4-Cl, 5-CH ₃	3	165–168	1
2	4-OCH ₃	1	141–142	1
3	4-CH ₃	1	141–142	1
4	4-NO ₂	1	160–161	1
5	3-Cl, 4-Cl	2	151–152	1
6	4-NH ₂	1	240–241	1
7	3-CH ₃ , 4-CH ₃	2	148–149	V
8	3-CH ₃ , 5-CH ₃	2	130–132	V

Nr	R	X	Temperatura topnienia °C	Związek wy- tworzony we- dług przy- kładu
9	2-CH ₃ , 5-CH ₃	2	123—125	V
10	2-CH ₃ , H-CH ₃	2	129—130	V
11	3,4-O-CH ₂ -O	1	127—127,5	V
12	4-Cl	1	152—154	1
13	4-OH	1	166—169	1
14	2-NH ₂	1	216—219	1
15	3-NO ₂	1	151—152	1
16	3-NH ₂	1	91—92	1
17	2-Cl, 4-Br, 5-Cl	3	188—189	1
18	2-Cl, 5-Cl	2	153—154	1
19	3-OCH ₃	1	77—78,5	1
20	2-C ₄ H ₉ (trzeciorzęd.), 4-CH ₃	2	161—162	V
21	2-OH	1	126—128	1
22	2-CH ₃ , 4-C ₄ H ₉ (trzecio- rzęd.)	2	110—115	V
23	2-Cl, 6-Cl	2	130—131	1
24	2-Cl, 3-Cl	2	144—146	1
25	4-OCH ₂ C ₆ H ₅	1	165—166	1
26	2-CH ₃ , 3-CH ₃ , 5-CH ₃	3	158—160	1
27	3-CH ₃ , 5-C ₂ H ₅	2	105—107	1
28	4-CN	1	157—159	1
29	4-CO-C ₂ H ₅	1	168—170	1
30	3-Cl, 5-Cl	2	142—144	1
31	3-CH ₃ , 4-CH ₃ , 5-CH ₃	3	174—176	1
32	2-CH ₃ , 4-CH ₃ , 6-CH ₃	3	167—168	1
33	2-CH ₃ , 4-CH ₃ , 5-CH ₃	3	167—168	1
34	2-CH ₃ , 6-Cl	2	126—128	1
35	2-CH ₃ , 4-Cl	2	144—146	1
36	2-CO-C ₂ H ₅ , 4-Cl	2	120—123	1
37	3-CH ₃ , 4-Cl	2	139—141	1
38	2-COC ₂ H ₅ , 5-CH ₃	2	136—138	1
39	2-C ₂ H ₅	1	75—77,5	1

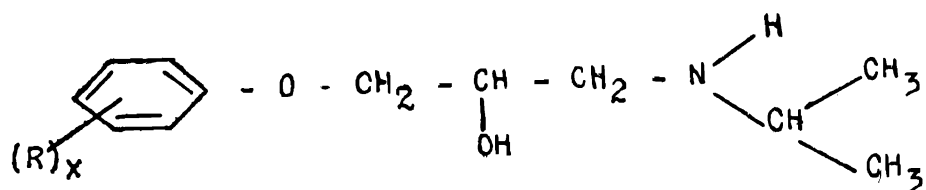
Wszystkie podane w powyższej tablicy temperatury topnienia za wyjątkiem przykładu 39 odnoszą się do chlorowodorów.

Zastrzeżenia patentowe

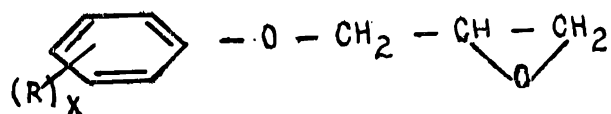
1. Sposób wytwarzania nowych 1-arylooksy-2-hydroksy-3-izopropylaminowych pochodnych propanu o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza chlorowiec, prostą lub rozgałęzioną grupę alkilową lub alkoksylową, o 1—4 atomach węgla, grupę nitrową, grupę aminową, grupę wodorotlenową, grupę nitrylową, grupę acylową o 2—4 atomach węgla, podwójnie podstawioną grupę dwuoksymetylenową lub resztę arylooksyalkilową, a X oznacza liczbę całkowitą od 1—3, przy czym w przypadku gdy X = 2 lub 3 podstawniki

w pierścieniu fenyłowym mogą być różne, podczas gdy X = 1, R nie może oznaczać grupy O-chlorowcowej, lub O-metoksylowej lub O-metylowej, a w przypadku, gdy X = 2, R nie może być grupą 2,6-dwumetylową, **znamienny tym**, że związki epoksydowe o ogólnym wzorze 2, w którym R i X mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z izopropylaminą lub zawierający chlorowiec związek o ogólnym wzorze 3, w którym R i X mają wyżej podane znaczenie — poddaje się reakcji z izopropylaminą lub pierwszorzędową aminą o ogólnym wzorze 4, w którym R i X mają wyżej podane znaczenie, alkuluje się haloidkiem izopropylu, lub oksazolidon o ogólnym wzorze 5, w którym R i X mają wyżej podane znaczenie poddaje się hydrolizie lub fenolan o ogólnym wzorze 6, w którym R i X mają wyżej podane znaczenie, a M oznacza jednowartościowy kation — poddaje się reakcji z 1-chlorowco-2-hydroksy-3-izopropylaminopropanem, lub trzeciorzędową aminą o ogólnym wzorze 7, w którym R i X mają wyżej podane znaczenie — poddaje się reakcji uwodornienia, lub keton o ogólnym wzorze 8, w którym R i X mają wyżej podane znaczenie — poddaje się reakcji uwodornienia, a otrzymane związki ewentualnie przeprowadza się w ich sole.

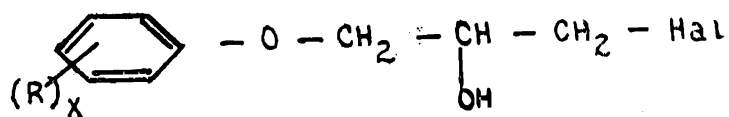
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w celu wytworzenia 1-arylooksy-2-hydroksy-3-izopropylaminowych pochodnych propanu o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza prostą lub rozgałęzioną grupę alkilową, grupę alkoksylową, grupę dwuoksymetylenową, grupę nitrową, grupę aminową, grupę wodorotlenową lub resztę arylooksyłową, a X oznacza liczbę całkowitą od 1—3, przy czym w przypadku gdy X = 1, R nie może być grupą O-chlorowcową lub O-metylową, związki epoksydowe o ogólnym wzorze 2, w którym R i X mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z izopropylaminą, lub zawierający chlorowiec związek o ogólnym wzorze 3, w którym R i X mają wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji z izopropylaminą, albo pierwszorzędową aminą o wzorze 4, w którym R i X mają wyżej podane znaczenie, alkuluje się haloidkiem izopropylu, lub oksazolidon o ogólnym wzorze 5, w którym R i X mają wyżej podane znaczenie, poddaje się hydrolizie, lub fenolan o ogólnym wzorze 6, w którym R i X mają wyżej podane znaczenie, a M oznacza jednowartościowy kation — poddaje się reakcji z 1-chlorowco-2-hydroksy-3-izopropylaminopropanem, lub trzeciorzędową aminą o ogólnym wzorze 7, w którym R i X mają wyżej podane znaczenie — poddaje się uwodornieniu, albo też keton o ogólnym wzorze 8, w którym R i X mają wyżej podane znaczenie — poddaje się uwodornieniu, a otrzymane związki ewentualnie przeprowadza się w ich sole.



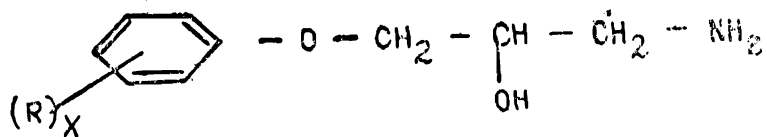
Wzór 1



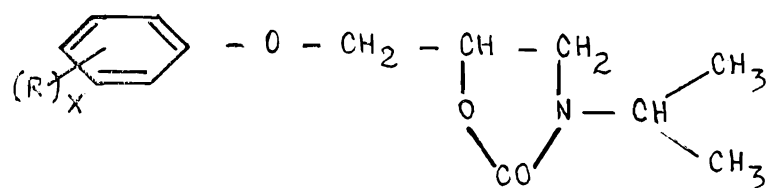
Wzór 2



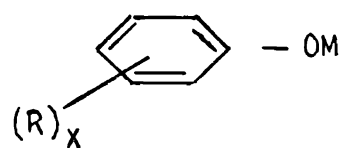
Wzór 3



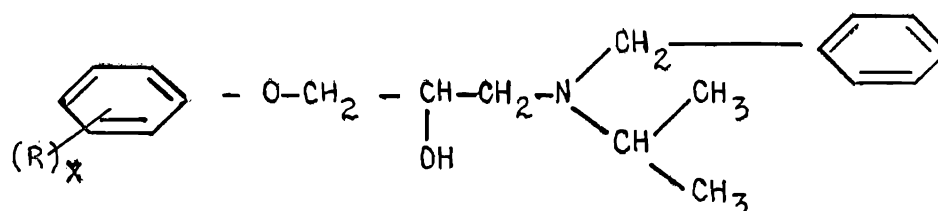
Wzór 4



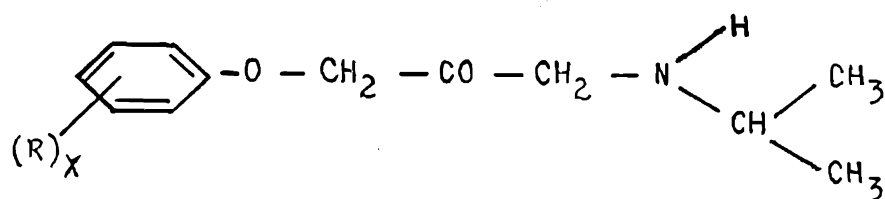
Wzór 5



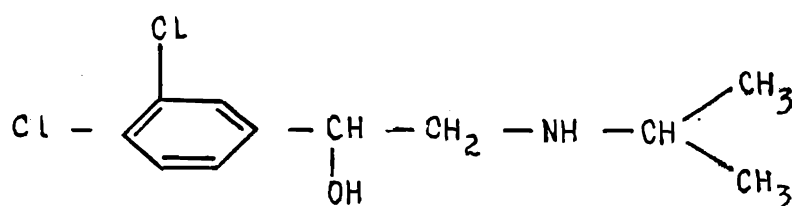
Wzór 6



Wzór 7



Wzór 8



Wzór 9