



OPIS PATENTOWY

98225

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 16.01.74 (P. 183 007)

Pierwszeństwo: 17.01.73 Szwajcaria

Zgłoszenie ogłoszono: 02.05.75

Opis patentowy opublikowano: 31.01.1979

MKP C07c 93/06
C07c 149/32

Int. Cl.² C07C 93/06
C07C 149/32

CZYIŁL NIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Ciba-Geigy AG., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 1-fenoksy-2-hydroksy-3-aminopropanu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych 1-fenoksy-2-hydroksy-3-aminopropanu o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza niższą grupę alkilową zawierającą do 7 atomów węgla, R₁ oznacza niższą grupę alkilową zawierającą do 7 atomów węgla, a R₂ oznacza niższą grupę alkilenową zawierającą do 3 atomów węgla, oraz ich soli.

Nowe związki posiadają cenne właściwości farmakologiczne. Blokują one sercowe β -receptory, co wykazano u narkotyzowanego kota za pomocą określenia zdolności tych związków, podanych dożylnie w dawkach 0,02—2 μ g/kg, w działaniu znoszącym tachykardię (częstoskurcz), wywołaną dożylną dawką 0,5 μ g/kg siarczanu d/l izoproterenolu, następnie związki te blokują naczyniowe β -receptory, co wykazano u narkotyzowanego kota przez określenie antagonizmu w rozszerzeniu naczyń wywołanego dożylną dawką 0,5 μ g/kg siarczanu d/l izoproterenolu, znoszonego dożylną dawką 3 mg/kg lub większą. Blokują sercowe β -receptory jak wykazano in vitro na izolowanych sercach świnek morskich przy określeniu tachykardii wywołanej siarczanem d/l izoproterenolu w ilości 0,005 μ g/ml, a znoszonej przez nowe związki w stężeniach 0,02—2 μ g/ml. Dalsze dane dotyczące związków o wzorze ogólnym 1 są uwidocznione w poniższej tablicy:

Nowe związki zatem mogą być stosowane jako kardioselektywne substancje przeciwdziałające stymulacji adrenergicznych β -receptorów, odpo-

2

Tablica

$-O-R_2-S-R_1$	R	Hamowanie tachykardii wywołanej izoproterenolem na izolowanym sercu świnki morskiej ED ₅₀ w μ g/my
$-OCH_2-CH_2-$	CH(CH ₃) ₂	0,14
$-S-CH_3$	III rzęd.	
$-OCH_2-CH_2-S-$	butyl	0,4
$-CH_3$		
$-OCH_2-CH_2-CH_2-$	$-CH(CH_3)_2$	0,19
$S-CH_3$		
$-OCH_2-CH_2-S-$	$-CH(CH_3)_2$	0,13
$-CH_2-CH_3$		

wiednie do stosowania przy arytmii i chorobie Angina Pectoris. Mogą być również zastosowane jako cenne półprodukty do otrzymywania innych potrzebnych związków zwłaszcza aktywnych farmakologicznie.

Związki wyjściowe o wzorze 2 nie posiadają takich własności farmakologicznych jak produkty końcowe o wzorze 1.

Na uwagę zasługują aminy, o wzorze ogólnym 1, w którym R , R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie.

Szczególnie cenne są aminy o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza korzystnie grupę III rzędu, butylową lub izopropylową, R_1 oznacza grupę metylową, a R_2 oznacza zwłaszcza grupę 1, 2-etylenową. Na szczególną uwagę zasługuje 1-[4-(2-metylotioetoksyfenoksy)]-2-hydroksy-3-izopropylamionopropan.

Sposobem według wynalazku nowe pochodne 1-fenoksy-2-hydroksy-3-aminopropanu otrzymuje się poddając związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, reakcji ze związkiem o wzorze $R-Z$, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a Z oznacza reaktywną, zestryfikowaną grupę hydroksylową.

Zdolną do reakcji, zestryfikowaną grupą hydroksylową jest zwłaszcza grupa hydroksylowa zestryfikowana silnym kwasem nieorganicznym lub organicznym, przede wszystkim kwasem chlorowodorowym jak chlorowodorowym, bromowodorowym lub jodowodorowym, następnie siarkowym lub silnym organicznym aromatycznym kwasem sulfonowym jak na przykład kwas benzeno-sulfonowy, 4-bromobenzenosulfonowy lub 4-toluenosulfonowy. Tak więc Z oznacza zwłaszcza chlor, brom lub jod.

Reakcję tę przeprowadza się w zwykły sposób, korzystnie w obecności zasadowego środka kondensującego i/lub w nadmiarze aminy. Odpowiednimi zasadowymi środkami kondensującymi są na przykład alkoholany metali alkalicznych, zwłaszcza alkoholany sodowe lub potasowe, lub także węglany metali alkalicznych takie jak węglan sodowy lub potasowy.

W zależności od warunków prowadzenia reakcji otrzymuje się produkty końcowe w postaci wolnej lub również w postaci objętej wynalazkiem — soli addycyjnych z kwasami.

Tak więc można otrzymywać na przykład zasadowe, obojętne lub mieszane sole ewentualnie także ich pół-, jedno, półtora lub wielowodziany. Sole addycyjne nowych związków z kwasami można przeprowadzać w znany sposób w wolne związki na przykład za pomocą zasadowych związków takich jak alkalia lub wymieniacze jonowe. Z drugiej strony można z otrzymanych wolnych zasad tworzyć sole z organicznymi lub nieorganicznymi kwasami. Do otrzymywania soli addycyjnych z kwasami stosuje się zwłaszcza takie kwasy, które są odpowiednie do tworzenia soli mających zastosowanie w lecznictwie. Takimi kwasami są: kwasy chlorowodorowe, siarkowe, fosforowe, azotowe, alifatyczne, alicykliczne, aromatyczne lub heterocykliczne karboksylowe lub sulfonowe jak mrówkowy, octowy, propionowy, bursztynowy, glikolowy, mlekowy, jabłkowy, winowy, cytrynowy, askorbinowy, maleinowy, hydroksymaleinowy lub pirogronowy, benzoesowy, p-aminobenzoesowy, antranilowy, p-hydroksybenzoesowy, salicylowy lub embonowy, metanosulfonowy, etanosulfonowy, hydroksyetanosulfonowy, etylenosulfonowy, chlorowcobenzenosulfonowy, toluenosulfonowy, naftalenosulfonowy lub sulfanilowy.

Te lub inne sole nowych związków jak na przykład pikryniany mogą służyć także do oczyszczania otrzymanych wolnych zasad, przy czym przeprowadza się wolną zasadę, w sól, sól oddziela się, a następnie przeprowadza się ją z powrotem w wolną zasadę.

Dzięki małym różnicom między nowymi związkami w postaci soli rozumie się zarówno w uprzednich wywodach jak i poniżej, pod nazwą wolne związki ewentualnie także odpowiednie ich sole.

Nowe związki można otrzymać w zależności od wyboru produktów wyjściowych i sposobu postępowania jako optyczne antypody lub racematy ponieważ posiadają co najmniej dwa asymetryczne atomy węgla także w postaci mieszaniny izomerów (mieszaniny racematów).

Otrzymane mieszaniny izomerów (racematów) można na podstawie różnic fizyko-chemicznych rozdzielić na dwa stereoizomery (diastereoizomery) czyste racematy, na przykład metodą chromatografii i/lub frakcjonowanej krystalizacji.

Otrzymane racematy można rozdzielić znanymi metodami na przykład przez krystalizację z optycznie czynnego rozpuszczalnika, za pomocą drobnoustrojów lub przez reakcję z optycznie czynnym kwasem tworzącym sole ze związkami racemicznymi i rozdzielić tak otrzymane sole, na przykład na podstawie ich różnej rozpuszczalności, na diastereoizomery, z których mogą być wydzielone antypody przez działanie odpowiednim środkiem.

Stosuje się zwłaszcza kwasy optyczne czynne jak na przykład D- i L-postaci kwasu winowego, dwu-*o*-toluolowinowego, jabłkowego, migdałowego, kamforosulfonowego lub chinowego, korzystnie izoluje się aktywne obie antypody.

Celowo stosuje się przy przeprowadzaniu sposobu według wynalazku takie produkty wyjściowe, które prowadzą do przyłączenia wybranej grupy w produkcie końcowym, a szczególnie do opisanych lub wyróżnionych produktów końcowych.

Produkty wyjściowe o wzorze 2 są związkami nowymi i można je otrzymać według znanych metod.

Nowe związki mogą znaleźć zastosowanie jako środki lecznicze na przykład w postaci preparatów leczniczych, które zawierają je jako takie lub w postaci ich soli w mieszaninie z na przykład nośnikami organicznymi lub nieorganicznymi, stałymi lub ciekłymi, odpowiednimi do stosowania dojelitowego lub pozajelitowego. Do wytwarzania ich stosuje się takie substancje, które nie reagują z nowymi związkami, jak na przykład wodę, żelatynę, cukier mlekowy, skrobię, stearynian magnezu, talk, oleje roślinne, alkohole benzylowe, gumę arabską polialkilenoglikole, wazelinę, cholesterinę lub inne znane w lecznictwie nośniki.

Preparaty farmaceutyczne można wytwarzać na przykład w postaci tabletek, drażetek, kapsułek, czopków, maści, kremów lub w postaci ciekłej jako roztwory (na przykład jako eliksir lub syrop) zawiesin lub emulsji. Ewentualnie poddaje się je sterylizacji i względnie dodaje środki pomocnicze jak konserwujące, stabilizujące, zwilżające lub emulgujące, sole zmieniające ciśnienie osmotyczne lub bu-

fory. Mogą one zawierać również inne cenne terapeutycznie środki. Zwykłymi metodami można również otrzymać preparaty, które mogą znaleźć zastosowanie w weterynarii.

Następujący przykład objaśnia wynalazek nie ograniczając go. Temperatury podane są w stopniach Celsjusza.

Przykład. Do roztworu 5,1 g 1-amino-2-hydroksy-3-[4-(2-metylotioetoksy)-fenoksy]-propanu i 5,2 g bromku izopropylu w 100 ml etanolu dodaje się 10 g węglanu potasu i ogrzewa w ciągu 10 godzin w autoklawie wstrząsanym, w temperaturze 120°C. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość rozdziela się między 100 ml wody i 200 ml octanu etylu. Po osuszeniu i odparowaniu fazy organicznej, pozostały olej destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem, stosując chłodnicę kulkową. Frakcję destylującą w temperaturze 150–160°C/0,04 tora, neutralizuje się 2-n kwasem solnym, odparowuje i krystalizuje z butanonu. Otrzymuje się 1-[4-(2-metylotioetoksy)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylaminopropan w postaci chlorowodoru o temperaturze topnienia 102–103°C.

Nowy związek wyjściowy otrzymuje się w następujący sposób.

Roztwór 18,4 g 4-(2-metylotioetoksy)-fenolu i 9,3 g epichlorohydriny w 110 ml dwumetyloformamidu oraz 6,9 g węglanu potasowego ogrzewa się przez 3 godziny na wrzącej łaźni wodnej. Ochłodzoną mieszaninę reakcyjną sączy się usuwając wydzielony chlorek potasowy a przesącz odparowuje się pod próżnią wytwarzaną przez strumieniową pompę wodną, otrzymując 4-[(2-metylotioetoksy)-fenoksy]-2,3-epoksypropan jako surowy produkt w postaci oleju. Otrzymany produkt rozpuszcza się w 150 ml bezwodnego dioksanu zawierającego 2,0 g rozpuszczonego gazowego amoniaku i pozostawia w zamkniętym naczyniu przez noc.

Następnie roztwór odparowuje się do sucha otrzymując 1-amino-2-hydroksy-3-[4-(2-metylotioetoksy)-fenoksy]-propan, który jako surowy produkt poddaje się dalszej przeróbce.

Zastrzeżenia patentowe

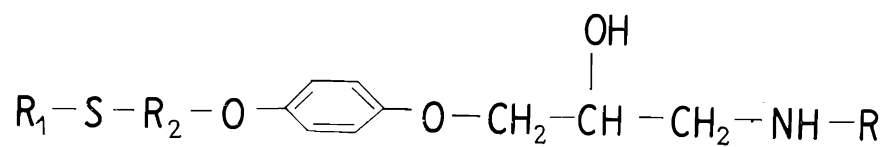
1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 1-fenoksy-2-hydroksy-3-aminopropanu o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza niższą grupę alkilową zawierającą do 7 atomów węgla, R₁ oznacza niższą grupę alkilową zawierającą do 7 atomów węgla, a R₂ oznacza niższą grupę alkilenową zawierającą do 3 atomów węgla, oraz ich soli, znamienny tym, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze R-Z, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a Z oznacza reaktywną, zestryfikowaną grupę hydroksylową i ewentualnie otrzymane w postaci mieszaniny, izomerów związku o wzorze 1 rozdziela się na czyste izomery, i/lub otrzymane racematy rozdziela się na antypody optyczne i/lub otrzymane zasady o wzorze 1 przeprowadza się w ich sole lub otrzymane sole przeprowadza się w wolne zasady.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako substrat stosuje się związek o wzorze R-Z, w którym reaktywną zestryfikowaną grupą hydroksylową Z, jest grupa hydroksylowa, zestryfikowana kwasem chlorowcowodorowym, siarkowym lub sulfonowym.

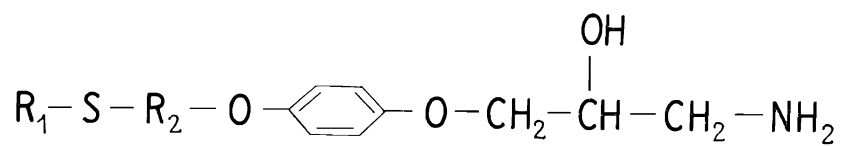
3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że reakcję prowadzi się w obecności zasadowego środka kondensującego i/lub z nadmiarem aminy.

4. Sposób według zastrz. 3, znamienny tym, że jako zasadowy środek kondensujący stosuje się alkohole metali alkalicznych lub węglany metali alkalicznych.

5. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że substrat o wzorze 2 stosuje się w postaci soli.



Wzór 1



Wzór 2