



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 07.01.71 (P. 178939)

Pierwszeństwo: 13.11.70 dla zastrz. 1—10
Szwajcaria

Zgłoszenie ogłoszono: 02.05.73

Opis patentowy opublikowano: 15.02.1979

CZYTELNIJA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Int. Cl.²
C07C 93/06
C07C 127/00

Twórca wynalazku: _____

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

Sposób wytwarzania nowych ureidofenoksy-2-hidroksy-3-aminopropanów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych ureidofenoksy-2-hidroksy-3-aminopropanów o wzorze 1, w którym R_1 , oznacza atom wodoru lub grupę metylową, R_2 oznacza grupę metylową, etylową lub cykloheksylową, albo R_1 i R_2 razem z atomem azotu oznaczają resztę morfoliny, R_3 oznacza resztę alifatyczną zawierającą 1 — 7 atomów węgla, R_4 oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkenylowy o 2 — 4 atomach węgla lub atom chlorowca, przy czym reszta ureidowa umiejscowiona jest w pozycji para do reszty zawierającej podstawnik R_3 , jak i soli tych związków.

Nowe związki posiadające cenne własności farmakologiczne, przy czym nieoczekiwanie, w porównaniu ze związkami o wzorze 2, wykazują one zdolność selektywnego blokowania sercowych β -receptorów, jak wykazały badania na zwierzętach, na przykład w dawkach dożylnych 0,1 — 1 mg/kg podawanych kotom w narkozie pentobarbitalowej w teście izoproterenolo-tychokardialnym, przy dożylnych dawkach w ilości większej niż 10 mg/kg na kotach narkotyzowanych przez zahamowanie izoproterenolowego rozszerzenia naczyń, na izolowanym sercu świnki morskiej według Langendorffa w stężeniu około 0,3 — 3 /ml przez zahamowanie tachykardii izoproterenolowej (blokada β -receptorów kardialnych) jak również przy dożylnych dawkach około 5—30 mg/kg narkotyzowanego kota przez blokadę naczyniowych β -receptorów. Nowe

2

związki mogą więc być stosowane jako kardioselektywne czynniki blokujące β -receptory. Nowe związki są też czynnymi produktami pośrednimi dla otrzymywania innych wartościowych produktów, zwłaszcza związków czynnych farmakologicznie.

Szczególnie cenne ze względu na własności farmakologiczne są związki o wzorze 1, takie jak 1-[(p-N'-N'-dwumetyloureido)-fenoksy]-2-hidroksy-3-izopropylaminopropan, 1-[(m-N'-N'-dwumetyloureido)-fenoksy]-2-hidroksy-3-izopropylaminopropan, 1-[(o-allylo-p-N'-N'-dwumetyloureido)-fenoksy]-2-hidroksy-3-izopropylaminopropan, a szczególnie 1-[(o-chloro-p-N'-N'-dwumetyloureido)-fenoksy]-2-hidroksy-3-izopropylaminopropan, które przykładowo, przy dożylnych dawce 0,1—1 mg/kg wagi kota, pod narkozą pentobarbitalną, hamują tachykardię izoproterenolową (0,5 γ /kg dożylnie), a przy dożylnych dawce ponad 10 mg/kg u kota, w narkozie pentobarbitalowej hamują izoproterenolowe rozszerzanie naczyń (0,5 γ /kg dożylnie) w stężeniach od 0,3—3 γ /ml na izolowanym sercu świnki morskiej (według Langendorffa) hamują tachykardię izoproterenolową (0,005/ml) blokada kardialnych β -receptorów), jak również blokują w dawkach dożylnych od 5—50 mg/kg narkotyzowanego kota β -receptory naczyniowe.

Nowe związki otrzymuje się metodami w zasadzie znanymi.

Tak więc nowe związki można wytworzyć jeśli

w ureidofenoksy-2-keto-3-aminopropanie o wzorze 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają znaczenie jak podane dla wzoru 1, a reszta ureidowa każdorazowo umiejscowiona jest w położeniu meta lub para do reszty zawierającej podstawnik oznaczony symbolem R_3 lub jego soli addycyjnej z kwasem przeprowadzi się redukcję grupy 2-ketonowej do grupy hydroksylowej.

Redukcję tę prowadzi się znanym sposobem przez katalityczne wodorowanie lub za pomocą uwodornienia wodorkiem dwóch lekkich metali, jak borowodorkiem sodu lub według metody Meerweina-Pondorfa-Verley'a lub jej modyfikacji, korzystnie za pomocą alkanolu jako reagenta stanowiącego również rozpuszczalnik, jak zwłaszcza izopropanolu i za pomocą alkanolanu metalu, jak izopropanolanu metalu, na przykład izopropanolanu glinu. Zależnie od warunków procesu i produktów wyjściowych otrzymuje się związki końcowe w formie wolnej lub w formie ich soli addycyjnych z kwasami. I tak mogą być na przykład otrzymane zasadowe, neutralne lub mieszane sole, ewentualnie również ich hemi-, mono-, sesqui- lub poli-wodziały. Sole addycyjne nowych związków z kwasami mogą być znanymi metodami przeprowadzone w wolne związki, na przykład środkami zasadowymi, jak alkaliami lub wymieniaczami jonowymi. Z drugiej strony otrzymane wolne zasady mogą tworzyć sole z kwasami organicznymi lub nieorganicznymi. Do otrzymania soli addycyjnych z kwasami stosuje się zwłaszcza takie kwasy, które są odpowiednie do tworzenia terapeutycznie dających się stosować soli. Jako takie kwasy należy wymienić na przykład kwasy chlorowcowodorowe, kwasy siarkowe, kwasy fosforowe, kwas azotowy, kwas nadchlorowy, kwasy karboksylowe lub sulfonowe alifatyczne, alicykliczne, aromatyczne lub heterocykliczne, jak kwas mrówkowy, octowy, propionowy, bursztynowy, glikolowy, mlekowy, jabłkowy, winowy, cytrynowy, askorbinowy, maleinowy, hydroksymaleinowy lub pirogronowy; kwas fenyl-octowy, benzoesowy, p-aminobenzoesowy, antranilowy, p-hydroksybenzoesowy, salicylowy lub p-aminosalicylowy, kwas embonowy, metanosulfonowy, etanosulfonowy, hydroksyetanosulfonowy, etylenosulfonowy; kwas halogenobenzenosulfonowy, toluenosulfonowy, naftalenosulfonowy lub sulfanilowy; metioninę, tryptofan, lizynę lub argininę. Wymienione jak i inne sole nowych związków, jak na przykład pikryniany, można stosować do oczyszczania otrzymanych wolnych amin, przy czym wolne zasady przeprowadza się w sole, wyodrębnia je i z soli uwalnia ponownie zasady. Ze względu na ścisłą zależność między nowymi związkami w formie wolnej i w formie ich soli określenie „wolny związek” oznacza również odpowiednie sole tych związków.

Nowe związki mogą występować, o ile wykazują obecność asymetrycznych atomów węgla i zależnie od wyboru materiałów wyjściowych i sposobu prowadzenia reakcji, jako antypody optyczne lub racematy lub, o ile zawierają co najmniej dwa asymetryczne atomy węgla, także, jako mieszaniny izomerów (mieszaniny racematów). Otrzymane mieszaniny izomerów (racematów) mogą być rozdzielone

na podstawie różnic fizykochemicznych ich składników w znany sposób na oba stereoisometrycznie (diastereometrycznie) czyste racematy, na przykład za pomocą chromatografii i/lub krystalizacji frakcjonowanej. Otrzymane racematy można rozdzielić za pomocą krystalizacji z optycznie czynnego rozpuszczalnika, za pomocą mikroorganizmów lub w reakcji tworzenia soli optycznie czynnego kwasu ze związkiem racemicznym i rozdzielanie w ten sposób otrzymanych soli, na przykład na podstawie ich różnych rozpuszczalności, na diastereomery, z których antypody mogą być uwolnione za pomocą działania odpowiednich środków. Szczególnie używanymi kwasami są optycznie czynne kwasy na przykład D- i L-formy kwasu winowego, kwasu dwu-o-toluilo-winowego, jabłkowego, migdałowego, kamforosulfonowego lub chinowego. Korzystne jest izolowanie bardziej czynnego z obu antypodów. W reakcji według wynalazku celowo stosuje się takie produkty wyjściowe, które prowadzą do wymienionych na wstępie grup produktów końcowych, a zwłaszcza do specjalnie opisanych i podkreślonych produktów końcowych.

Produkty wyjściowe są znane lub w przypadku gdy są nowymi, można je wytwarzać metodami ogólnie znanymi. Nowe związki mogą znaleźć zastosowanie jako środki lecznicze, na przykład w formie preparatów farmaceutycznych, które zawierają te związki lub ich sole w mieszaninie z nadającymi się na przykład do parenteralnego podawania nośnikami farmaceutycznymi, zawierającymi odpowiednie organiczne lub nieorganiczne, stałe lub płynne nośniki. Dla wytwarzania preparatów stosuje się takie substancje, które nie reagują z nowymi związkami, jak na przykład woda, żelatyna, cukier mlekowy, skrobia, stearynian magnezu, talk, oleje roślinne, alkohole benzylowe, guma arabska, glikole polietylenowe, wazelina, cholesterol i inne znane nośniki środków leczniczych. Preparaty farmaceutyczne można wytwarzać w postaci na przykład tabletek, drażetek, kapsułek, czopków, maści, kremów lub w formie ciekłej jako roztwory na przykład jako eliksir lub syropy, zawiesina lub emulsja, które są ewentualnie sterylizowane i/lub zawierają materiały pomocnicze, jak środki konserwujące, stabilizujące, zwilżające lub emulgujące, sole służące zmianie ciśnienia osmotycznego lub bufor, jak również inne terapeutycznie cenne związki.

Preparaty, które mogą być stosowane zarówno do leczenia ludzi jak i zwierząt.

Wynalazek objaśniają następujące przykłady, w których temperatury podano w stopniach Celsjusza.

Przykład I. 10 g 1-[p-(N',N'-dwumetyloureidofenoksy)-2-keto-3-izopropylaminopropanu w 200 ml etanolu uwodornia się w obecności 10% palladu osadzonego na węglu, pod normalnym ciśnieniem, w temperaturze pokojowej. Po ustaniu wchłaniania wodoru z mieszaniny poreakcyjnej odsąca się katalizator i z przesączu odparowuje się rozpuszczalnik pod obniżonym ciśnieniem. Jako pozostałość podestylacyjną otrzymuje się 1-[p-(N',N'-dwumetyloureido)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylaminopropan o wzorze 3. Związek ten po krystalizacji z benzenu topnieje w temperaturze 138—139°.

Przykład II. W analogiczny sposób do opisanego w przykładzie I przez redukcję wodorem w obecności palladu osadzonego na węglu otrzymano następujące związki:

z 1-[o-chloro-p-(N', N'-dwumetyloureidofenoksy)-2-keto-3-izopropylloaminopropanu

1-[o-chloro-p-(N'N'-dwumetyloureido)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylloaminopropan o temperaturze topnienia 130°,

z 1-[o-allilo-p-(N', N'-dwumetyloureido)-fenylo]-2-keto-3-izopropylloaminopropanu

1-[o-allilo-p-(N'N'-dwumetyloureido)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylloaminopropan o temperaturze topnienia 110—112°,

z 1-[m-(N', N'-dwumetyloureido)-fenylo]-2-keto-3-izopropylloaminopropanu

1-[m-(N'N'-dwumetyloureido)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylloaminopropan o temperaturze topnienia 130°,

z 1-[o-chloro-p-(morfolinokarbonyloamino)-fenoksy]-2-keto-3-izopropylloaminopropanu

1-[o-chloro-p-(morfolinokarbonyloamino)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylloaminopropan o temperaturze topnienia 163°C,

z 1-[p-(3-metyloureido)-fenoksy]-2-keto-3-izopropylloaminopropanu

1-[p-(3-metyloureido)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylloaminopropan o temperaturze topnienia 153—155°C,

z 1-p-(3-metyloureido)-fenoksy-2-keto-3-III-rz.-butyloaminopropanu

1-[p-(3-metyloureido)-fenoksy]-2-hydroksy-3-III-rz.-butyloaminopropan o temperaturze topnienia 142—144°C,

z 1-[p-(3-etyloureido)-fenoksy]-2-keto-3-III-rz.-butyloaminopropanu

z 1-[p-(3-etyloureido)-fenoksy]-2-hydroksy-3-III-rzęd.-butyloaminopropan o temperaturze topnienia 123—124°C,

z 1-[p-(3-cykloheksyloureido)-fenoksy]-2-keto-3-III-rzęd.-butyloaminopropanu

1-[p-(3-cykloheksyloureido)-fenoksy]-2-hydroksy-3-III-rzęd.-butyloaminopropan o temperaturze topnienia 144—146°C,

z 1-[p-(3-cykloheksyloureido)-fenoksy]-2-keto-3-izopropylloaminopropanu

1-[p-(3-cykloheksyloureido)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylloaminopropan o temperaturze topnienia 157—158,5°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych ureidofenoksy-2-hydroksy-3-aminopropanów o ogólnym wzorze 1, w którym R₁ oznacza atom wodoru lub grupę metylową, R₂ oznacza grupę metylową, etylową lub cykloheksylową, albo R₁ i R₂ razem z atomem azotu oznaczają resztę morfoliny, R₃ oznacza resztę alifatyczną zawierającą 1—7 atomów węgla, a R₄ oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkenylo-
wy o 2—4 atomach węgla, albo atom chlorowca, przy czym reszta ureidowa umiejscowiona jest w pozycji meta lub para do reszty zawierającej podstawnik R₃ i ich soli, **znamienny tym**, że w ureidofenoksy-2-keto-3-aminopropanie o ogólnym wzorze 2, w którym R₁, R₂, R₃ i R₄ mają wyżej podane

znaczenie, a reszta ureidowa każdorazowo umiejscowiona jest w pozycji meta lub para do reszty zawierającej podstawnik R₃, lub w jej soli addycyjnej z kwasem, poddaje się redukcji grupę 2-ketonową do grupy hydroksylowej i jeśli jest to konieczne otrzymaną mieszaninę izomerów rozszczepia się na czyste izomery i/lub otrzymane racematy rozszczepia się na optyczne antypody i/lub otrzymane wolne zasady przeprowadzi się w ich sole lub otrzymane sole przeprowadza się w wolne zasady.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w 1-[o-chloro-p-(N'N'-dwumetyloureido)-fenoksy]-2-keto-3-izopropylloaminopropanie redukuje się grupę 2-ketonową do 1-[o-chloro-p-(N'N'-dwumetyloureido)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylloaminopropanu.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w 1-[p-(N'N'-dwumetyloureido)-fenoksy]-2-keto-3-izopropylloaminopropanie redukuje się grupę 2-ketonową i otrzymuje 1-[p-(N'N'-dwumetyloureido)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylloaminopropan.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w 1-[o-allilo-p-(N'N'-dwumetyloureido)-fenoksy]-2-keto-3-izopropylloaminopropanie redukuje się grupę 2-ketonową i otrzymuje 1-[o-allilo-p-(N'N'-dwumetyloureido)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylloaminopropan.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w 1-[m-(N'N'-dwumetyloureido)-fenoksy]-2-keto-3-izopropylloaminopropanie redukuje się grupę 2-ketonową i otrzymuje 1-[m-(N'N'-dwumetyloureido)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylloaminopropan.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w 1-[o-chloro-p-(morfolinokarbonyloamino)-fenoksy]-2-keto-3-izopropylloaminopropanie redukuje się grupę 2-ketonową i otrzymuje 1-[o-chloro-p-(morfolinokarbonyloamino)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylloaminopropan.

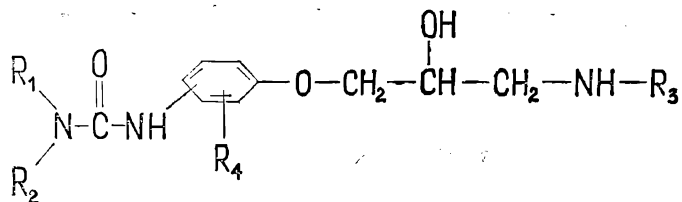
7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w 1-[p-(3-metyloureido)-fenoksy]-2-keto-3-izopropylloaminopropanie redukuje się grupę 2-ketonową i otrzymuje 1-[p-(3-metyloureido)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylloaminopropan.

8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w 1-[p-(3-metyloureido)-fenoksy]-2-keto-3-III-rzęd.-butyloaminopropanie redukuje się grupę 2-ketonową i otrzymuje 1-[p-(3-metyloureido)-fenoksy]-2-hydroksy-3-III-rzęd.-butyloaminobutan.

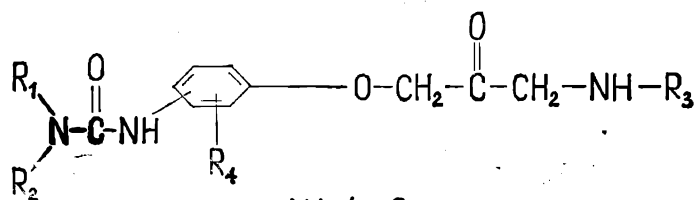
9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w 1-[p-(3-etyloureido)-fenoksy]-2-keto-3-III-rzęd.-butyloaminopropanie redukuje się grupę 2-ketonową i otrzymuje 1-[p-(3-etyloureido)-fenoksy]-2-hydroksy-3-III-rzęd.-butyloaminopropan.

10. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w 1-[p-(3-cykloheksyloureido)-fenoksy]-2-keto-3-III-rzęd.-butyloaminopropanie redukuje się grupę 2-ketonową i otrzymuje 1-[p-(3-cykloheksyloureido)-fenoksy]-2-hydroksy-3-III-rzęd.-butyloaminopropan.

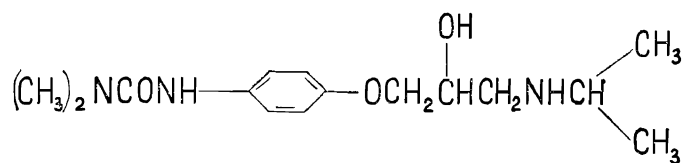
11. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w 1-[p-(3-cykloheksyloureido)-fenoksy]-2-keto-3-izopropylloaminopropanie redukuje się grupę 2-ketonową i otrzymuje 1-[p-(3-cykloheksyloureido)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylloaminopropan.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3