



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 21.12.71 (P. 152336)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 25.05.73

Opis patentowy opublikowano: 31.08.1977

MKP C07c 129/12

Int. Cl.²

C07C 129/12

CAJTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Imperial Chemical Industries Limited, Londyn
(Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych guanidynofenylo-mocznika

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych guanidynofenylo-mocznika o ogólnym wzorze 1, w którym R¹ oznacza rodnik etylowy, R² oznacza rodnik bromofenyłowy i grupa NHCONHR² jest w pozycji meta, lub R¹ oznacza rodnik izopropylowy, izobutyłowy, izopentylowy lub fenyłowy, R² oznacza rodnik chlorofenyłowy, bromofenyłowy, nitrofenyłowy, etoksyfenyłowy lub toliłowy i grupa NHCONHR² jest w pozycji meta lub para, lub R¹ oznacza rodnik chlorofenyłowy, R² oznacza rodnik alkilowy o 3—10 atomach węgla i grupa NHCONHR² jest w pozycji meta, lub R¹ oznacza rodnik chlorofenyłowy lub toliłowy, R² oznacza rodnik fenyłowy lub o-chlorofenyłowy i grupa NHCONHR² jest w pozycji para, oraz farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych tych związków z kwasami.

Nowe związki otrzymywane sposobem według wynalazku wykazują aktywność przeciwwirusową, zwłaszcza przeciwko wirusom wywołującym stany zapalne nosa.

Odpowiednim rodnikiem chlorofenyłowym oznaczonym symbolem R¹ jest np. rodnik 4-chlorofenyłowy, a odpowiednim rodnikiem chlorofenyłowym o symbolu R² jest np. rodnik 2-, 3- lub 4-chlorofenyłowy.

Odpowiednim rodnikiem bromofenyłowym, nitrofenyłowym, etoksyfenyłowym i toliłowym o symbolu R² jest np. rodnik 4-bromofenyłowy, 4-nitrofenyłowy, 4-etoksyfenyłowy i 4-toliłowy, a od-

2

powiednim rodnikiem alkilowym o 3—10 atomach węgla o symbolu R² jest np. rodnik alkilowy o 4—8 atomach węgla, taki jak rodnik n-butyłowy, izobutyłowy lub n-oktyłowy.

5 Odpowiednimi solami addycyjnymi powyższych związków z kwasami są np. sole z kwasem nieorganicznym, takie jak chlorowodorek, siarczan, fosforan lub sole z kwasem karboksylowym, takie jak octan, benzoetan, winian, adypinian, mleczan, cytrynian, glikonian, szczawian, bursztynian 10 sól z kwasem sulfonowym, np. metanosulfonian lub p-toluenosulfonian.

Korzystną grupą związków wytwarzanych sposobem według wynalazku są związki o wzorze 1, w którym R¹ oznacza rodnik izobutyłowy, R² oznacza rodnik chlorofenyłowy, bromofenyłowy, nitrofenyłowy, etoksyfenyłowy lub toliłowy i grupa NHCONHR² występuje w pozycji meta, przy czym szczególnie 15 korzystnymi związkami są: 1-(3-etyloguanidyno)-3-(3-p-bromofenyloureido)-benzen, 1-(3-izopropylguanidyno)-3-(3-p-chlorofenyloureido)-benzen, 1-(3-izobutyloguanidyno)-3-(3-p-chlorofenyloureido)-benzen, 1-(3-izobutyloguanidyno)-3-(3-m-chlorofenyloureido)-benzen, 1-(3-izobutyloguanidyno)-3-(3-o-chlorofenyloureido)-benzen, 1-(3-izobutyloguanidyno)-3-(3-p-bromofenyloureido)-benzen, 1-(3-izobutyloguanidyno)-3-(3-p-nitrofenyloureido)-benzen, 1-(3-izobutyloguanidyno)-3-(3-p-toliłoureido)-benzen, 1-(3-izobutyloguanidyno)-3-(3-p-etoksyfenyloureido)-benzen, 1-(3-fenyloguanidyno)-3-(3-p-chlorofe-

nyloureidobenzen, 1-(3-p-chlorofenyloguanidyno)-3-(3-n-butyloureido)-benzen, 1-(3-p-chlorofenyloguanidyno)-3-(3-izobutyloureido)-benzen, 1-(3-p-chlorofenyloguanidyno)-3-(3-n-oktyloureido)-benzen, 1-(3-izopropyloguanidyno)-4-(3-p-chlorofenyloguanidyno)-benzen, 1-(3-izobutyloguanidyno)-4-(3-p-chlorofenyloguanidyno)-benzen, 1-(3-izopentyloguanidyno)-4-(3-p-chlorofenyloguanidyno)-benzen, i 1-(3-izobutyloguanidyno)-4-(3-p-toliloureido)-benzen.

Sposób wytwarzania według wynalazku nowych pochodnych guanidynofenylo-mocznika o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 i R^2 mają wyżej podane znaczenie, polega na tym, że poddaje się reakcji związek aminowy o ogólnym wzorze 2 z izocyjanianem o ogólnym wzorze R^2NCO , w których to wzorach R^1 i R^2 mają wyżej podane znaczenie, po czym wytworzony związek ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem.

Reakcję prowadzi się w obojętnym rozpuszczalniku lub rozcieńczalniku, np. w pirydynie, w temperaturze otoczenia, korzystnie w temperaturze 25–100°C.

Aminę o wzorze 2, stosowaną jako związek wyjściowy, otrzymuje się znanymi metodami, z łatwo dostępnych związków, np. przez poddanie reakcji fenylonodwuaminy z równoważną ilością izotlocyjanianu o wzorze R^1NCS , w którym R^1 ma wyżej podane znaczenie, a następnie poddanie reakcji otrzymanej tioureidoaniliny z roztworem amoniaku w etanolu, w obecności tlenu rtęci.

Jak już podano, nowe związki otrzymane sposobem według wynalazku wykazują aktywność przeciwko wirusom wywołującym stany zapalne nosa, zwłaszcza katar u ludzi. Aktywność nowych związków wykazano na podstawie badań hodowli tkankowej embrionalnych komórek płucnych u ludzi. Stwierdzono, że związki te o stężeniu poniżej 12,5 µg/ml działają hamująco na rozwój co najmniej 24 różnych odmian wirusów wywołujących stany zapalne nosa i nie stwierdzono ubocznego działania toksycznego na komórki badanej tkanki. Nowe związki wytwarzane sposobem według wynalazku mogą mieć zastosowanie jako substancje czynne w preparatach farmaceutycznych w postaci tabletek, pastylek, kapsulek, roztworów lub zawiesin wodnych, albo olejowych, emulsji, kropli do nosa, płynów do rozpylania i aerozoli, preparatów do waczenia i innych, przez wprowadzenie jednego lub kilku z wyżej określonych związków do odpowiednich zaródek stosowanych w określonym rodzaju leków. Preparaty farmaceutyczne zawierające nowe związki wytwarzane sposobem według wynalazku tworzą korzystnie odpowiedni poziom wirusobójczy w częściach ciała, w których występuje rozwijanie się wirusów wywołujących stany zapalne, takie jak stany zapalne nosa, jamy ustnej, gardła i oskrzeli. Wirusobójcze działanie występuje zarówno przez stosowanie związku bezpośrednio do określonej części ciała, jak i pośrednio, w stosowaniu doustnym, przez wytworzenie dostatecznego poziomu we krwi związku przeciwwirusowego.

Korzystnymi preparatami do bezpośredniego stosowania są np. pastylki ulegające powolnemu rozpuszczeniu w ustach i umożliwiające w ten spo-

sób przemywanie jamy ustnej i łączących się kanałów rozpuszczonym składnikiem czynnym, a także płukanki do nosa, np. w postaci roztworu związku przeciwwirusowego w obojętnej, farmaceutycznie dopuszczalnej cieczy, stosowane do inhalacji i odkładania substancji czynnej w kanałach nosowych i oskrzelowych.

Na ogół tabletki lub pastylki zawierają 25–250 mg związku przeciwwirusowego i w normalnych warunkach stosowania w celu profilaktycznym lub podczas przeziębienia albo kataru, używa się u osób dorosłych 2–4 tabletki dziennie zawierające do 50 mg składnika czynnego, w całkowitej dawce dziennej 100–200 mg.

Odpowiednie płyny do inhalacji zawierają 10–50 mg związku przeciwwirusowego w 1 ml cieczy i w celu profilaktycznym lub podczas przeziębienia albo kataru stosuje się inhalację tym płynem 3–6 razy dziennie po 0,1 ml płynu, to jest 1–5 mg związku przeciwwirusowego za każdym razem, czyli w dawce dziennej 3–30 mg u osób dorosłych.

Preparaty farmaceutyczne oprócz związków wytwarzanych sposobem według wynalazku mogą również zawierać inne znane środki takie, jak zmniejszające przekrwienie w przewodach nosowych, przeciwgorączkowe i antyseptyczne.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku mogą być stosowane w postaci preparatów farmaceutycznych jako środki profilaktyczne u osób będących w bezpośrednim kontakcie z osobami zakażonymi wirusami wywołującymi stany zapalne nosa.

Podawanie osobom zakażonym środków zawierających związki wytwarzane sposobem według wynalazku w wielu przypadkach nie będzie łagodzić objawów towarzyszących chorobie, ponieważ podczas występującej choroby infekcja jest już w pełni rozwinięta, lecz stosowanie leku zabezpiecza inne osoby przed zakażeniem.

Sposób według wynalazku objaśniają niżej podane przykłady, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Do roztworu 2 g dwuchlorowodoru 1-(p-chlorofenilo)-3-(m-anilino)-guanidyny w 20 ml pirydyny dodano w temperaturze pokojowej 0,7 g izocyjanianu izobutyli i mieszano w ciągu 48 godzin, po czym dodano jeszcze 0,7 g izocyjanianu izobutyli i mieszaninę utrzymywano w temperaturze 50°C w ciągu 9 dni. Z mieszaniny poreakcyjnej odparowano pirydynę pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rozpuszczono w 30 ml metanolu, następnie roztwór krótko ogrzewano w temperaturze wrzenia z węglem aktywowanym, po czym odsączono i przesącz odparowano do suchości. Stałą pozostałość rozpuszczono w rozcieńczonym kwasie solnym i roztwór zalkalizowano 10% roztworem wodnym wodorotlenku sodu.

Wytrącony osad odsączono, przemyto wodą i wysuszono. Następnie suchy produkt przeprowadzono w chlorowodorek przez rozpuszczenie go w małej ilości etanolu, dodanie eterowego roztworu chlorowodoru i wytrącenie chlorowodoru przez dodanie w nadmiarze suchego eteru. Wytrącony osad przemyto małą ilością izopropanolu. Otrzy-

mano chlorowodorek 1-(3-p-chlorofenyloguanidyno)-3-(3-izobutyloureido)-benzenu o temperaturze topnienia 207—209°C.

Dwuchlorowodorek 1-(p-chlorofenylo)-3-(m-anilino)-guanidyny, użyty jako związek wyjściowy otrzymano w następujący sposób. Do roztworu 25,2 g m-fenylonodwuaminy w 200 ml chloroformu, mieszając wkroplono w temperaturze pokojowej roztwór 39,6 g izotiocyanianu p-chlorofenylo w 100 ml chloroformu i mieszano w ciągu 1 godziny, po czym wytrącony osad odsączono, przemyto chloroformem i wysuszono. Otrzymano 1-(p-chlorofenylo)-3-(m-anilino)-tiomocznik o temperaturze topnienia 132—133,5°C. Otrzymany związek w ilości 20 g rozpuszczono w 300 ml etanolu nasyconego gazowym amoniakiem, następnie dodano 17,2 g żółtego tlenku rtęci i mieszano w temperaturze pokojowej w ciągu 24 godzin. Wytrącony czarny osad odsączono i dokładnie przemyto wrzącym etanolem. Połączone roztwory odparowano do suchości i pozostałość rozpuszczono w chloroformie, następnie roztwór przesączono. Do przesącza dodano w nadmiarze eterowy roztwór chlorowodoru, następnie w dużym nadmiarze suchy eter. Wytrącony produkt oleisty pozostawiono do zestalenia się i po dekantacji osad przemacerowano ze świeżym wysuszonym eterem, po czym osad odsączono i wysuszono. Otrzymano dwuchlorowodorek 1-(p-chlorofenylo)-3-(m-anilino)-guanidyny o temperaturze topnienia 236—238°C.

Przykład II. Do roztworu 19,6 g dwuchlorowodoru 1-izobutylo-3-(m-anilino)-guanidyny w 100 ml pirydyny wkroplono w temperaturze pokojowej roztwór 11,5 g izocyjanianu p-chlorofenylo w 25 ml pirydyny i mieszano w ciągu 16 godzin, po czym pirydynę oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Żywicowatą pozostałość przemyto przez wytrząsanie z mieszaniną 100 ml eteru i 10 ml 1% roztworu wodnego wodorotlenku sodu w celu usunięcia chlorowodoru pirydyny i krystalizację produktu.

Otrzymaną substancję stałą odsączono, przemyto wodą i eterem, po czym wysuszono i przekrystalizowano z mieszaniny eteru i eteru naftowego o temperaturze wrzenia 40—60°C. Otrzymano 1-(3-izobutyloguanidyno)-3-(3-p-chlorofenyloureido)-benzen o temperaturze topnienia 215—216°C.

Dwuchlorowodorek 1-izobutylo-3-m-anilinoguanidyny, użyty jako związek wyjściowy, otrzymano w następujący sposób. Do roztworu 17 g m-fenylonodwuaminy w 500 ml chlorku metylenu, mieszając wkroplono w temperaturze pokojowej 16 g izotiocyanianu izobutylo i mieszano w ciągu 16 godzin, po czym roztwór zatężono aż do zapoczątkowania krystalizacji. Otrzymaną mieszaninę rozcieńczono benzenem i wytrącony osad odsączono, przemyto benzenem i wysuszono. Otrzymany 1-izobutylo-3-m-aniliniotiomocznik w ilości 23 g rozpuszczono w 250 ml etanolu nasyconego gazowym amoniakiem i po dodaniu 28,2 g żółtego tlenku rtęci mieszano w temperaturze pokojowej w ciągu 48 godzin.

Mieszaninę poreakcyjną przesączono, osad dokładnie przemyto i połączone roztwory doparowano do suchości. Pozostałość rozpuszczono w małej ilości metanolu, zadano nadmiarem eteru nasyconego chlorowodorek, następnie dodano większą ilość suchego eteru. Wytrącony czerwony oleisty produkt oddzielono i przemacerowano ze świeżym eterem aż do zestalenia, po czym odsączono i przekrystalizowano z mieszaniny metanolu i octanu etylu. Otrzymano dwuchlorowodorek 1-izobutylo-3-m-anilinoguanidyny o temperaturze topnienia 215°C.

W podobny sposób, stosując odpowiednią anilinoguanidynę i odpowiedni izocyjanian, otrzymano związki o ogólnym wzorze 3, w którym znaczenie symboli R^1 i R^2 , położenie grupy $NHCONHR^2 \cdot HCl$, a także nazwę rozpuszczalnika użytego do krystalizacji wytworzonego związku o wzorze 1 w postaci jego chlorowodoru oraz temperaturę topnienia, podano w tablicy I.

Tablica I

R^1	R^2	Położenie grupy $NHCONHR^2 \cdot HCl$	Rozpuszczalnik użyty do krystalizacji	Temperatura topnienia °C
izopropylowy	p-tolilowy	m	metanol/ octan etylu	227—230
izopropylowy	p-tolilowy	p	etanol	197—198
izopropylowy	p-chlorofenylo- owy	m	etanol	224—225
izopropylowy	p-chlorofenylo- owy	p	etanol	193—194
izobutyłowy	p-chlorofenylo- owy	p	etanol	175—177
izopentylowy	p-chlorofenylo- owy	p	etanol	190—191
izobutyłowy	p-tolilowy	p	metanol/woda	223—225

Przykład III. Powtórzono proces opisany w przykładzie I stosując odpowiednią podstawioną fenyloanilinoguanidyny wytworzoną w sposób opisany w przykładzie I i odpowiedni izocyjanian, zamiast izocyjanianu izobutyłu. Otrzymane zwią-

ki o wzorze 3, w którym znaczenie symboli R^1 i R^2 , położenie grupy $NHCONHR^2 \cdot HCl$ oraz rozpuszczalnik użyty do krystalizacji wytworzonego związku i temperaturę topnienia tego związku podano w tablicy II.

Tablica II

R^1	R^2	Położenie grupy $NHCONHR^2 \cdot HCl$	Rozpuszczalnik użyty do krystalizacji	Temperatura topnienia °C
p-chlorofenylowy	n-butyłowy	m	etanol/eter naftowy	199—201
p-chlorofenylowy	n-oktyłowy	m	etanol/eter naftowy	180—183
p-chlorofenylowy	o-chlorofenylowy	p	etanol/eter naftowy	170—175
p-tolilowy	fenylowy	p	etanol/eter naftowy	236—238
fenylowy	p-chlorofenylowy	m	etanol	210—214

Przykład IV. Powtórzono proces opisany w przykładzie II stosując odpowiednią anilinoguanidynę wytworzoną w sposób opisany w przykładzie II, zamiast 1-izobutylo-3-m-anilinoguanidyny i odpowiedni izocyjanian, zamiast izocyjanianu p-

-chlorofenylu. Otrzymano związki o wzorze 3, w którym znaczenie symboli R^1 i R^2 , położenie grupy $NHCONHR^2 \cdot HCl$ oraz rozpuszczalnik użyty do krystalizacji wytworzonego związku i temperaturę topnienia tego związku podano w tablicy III.

Tablica III

R^1	R^2	Położenie grupy $NHCONHR^2 \cdot HCl$	Rozpuszczalnik użyty do krystalizacji	Temperatura topnienia °C
etyłowy	p-bromofenylowy	m	metanol	231—234
izobutyłowy	m-chlorofenylowy	m	metanol/octan etylu	218
izobutyłowy	o-chlorofenylowy	m	metanol	202
izobutyłowy	p-bromofenylowy	m	metanol/octan etylu	216—218
izobutyłowy	p-nitrofenylowy	m	metanol/octan etylu	239—241
izobutyłowy	p-etoksyfenylowy	m	eter naftowy	166—167

Przykład V. Zawieszono 33,2 g chlorowodoru 1-(3-izobutyloguanidyno)-3-(3-p-chlorofenyloureido)-benzenu w octanie etylu energicznie mieszano w temperaturze pokojowej z roztworem 4 g wodorotlenku sodu w 200 ml wody destylowanej, aż do całkowitego rozpuszczenia substancji stałej, następnie dokładnie oddzielono warstwę organiczną i mieszano ją w roztworze 11,9 g laktonu kwasu glikonowego, w 250 ml wody destylowanej w ciągu 16 godzin. Z oddzielonej fazy wodnej, po odparowaniu przez liofilizację otrzymano glikonian 1-(3-izobutyloguanidyno)-3-(3-p-chlorofenylou-

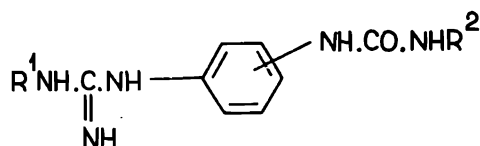
reido)-benzenu, który po krystalizacji z małej ilości bezwodnego etanolu miał temperaturę topnienia 144—146°C.

Zastrzeżenie patentowe

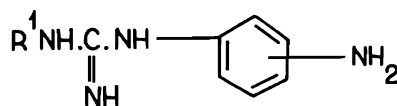
Sposób wytwarzania nowych pochodnych guanidynofenylomocznika o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 oznacza rodnik etylowy, R^2 oznacza rodnik bromofenylowy i grupa $NHCONHR^2$ jest w pozycji meta, lub R^1 oznacza rodnik izopropylowy, izo-

butylowy, izopentylowy lub fenyłowy, R^2 oznacza rodnik chlorofenyłowy, bromofenyłowy, nitrofenyłowy, etoksyfenyłowy lub toliłowy i grupa $NHCONHR^2$ jest w pozycji meta lub para, lub R^1 oznacza rodnik chlorofenyłowy, R^2 oznacza rodnik alkilowy o 3—10 atomach węgla i grupa $NHCONHR^2$ jest w pozycji meta, lub R^1 oznacza rodnik chlorofenyłowy lub toliłowy, R^2 oznacza rodnik fenyłowy lub o-chlorofenyłowy i grupa

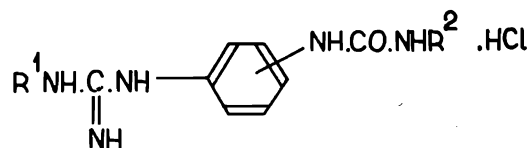
$NHCONHR^2$ jest w pozycji para, oraz farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych tych związków z kwasami, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji związek aminowy o ogólnym wzorze 2, z izocyjanianem o ogólnym wzorze R^2NCO , w których to wzorach R^1 i R^2 mają wyżej podane znaczenie, po czym wytworzony związek ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem.



WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3