



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 16.01.74 (P. 185368)

Pierwszeństwo: 17.01.73 Szwajcaria

Zgłoszenie ogłoszono: 02.05.75

Opis patentowy opublikowano: 30.12.1978



Int. Cl.²
C07C 93/06
C07C 149/32

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 1, w którym R oznacza niższy rodnik alkilowy zawierający do 7 atomów węgla lub niższy rodnik fenyloalkilowy zawierający do 12 atomów węgla, R₁ oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy lub niższy rodnik alkenylowy, z których każdy zawiera do 7 atomów węgla albo oznacza atom chlorowca, R₂ oznacza niższy rodnik alkilenowy zawierający do 3 atomów węgla, a R₃ oznacza niższy rodnik alkilowy zawierający do 7 atomów węgla oraz ich soli.

Nowe związki mają cenne własności farmakologiczne. Mianowicie blokują one sercowe β-receptory, co wykazano przez oznaczenie antagonizmu 15

2

tachykardii (częstoskurczu) po 0,5 μg/kg i.v. siarczaniu d/1-izoproterenolu u narkotyzowanego kota przy dawce dożylniej 0,02 do 2 mg/kg, oraz blokują naczyniowe β-receptory, co wykazano w przypadku oznaczania antagonizmu rozszerzenia naczyń po 0,5 μg/kg i.v. siarczaniu d/izoproterenolu u narkotyzowanego kota przy dawce dożylniej 3 i więcej mg/kg i blokują sercowe β-receptory, co wykazano w przypadku oznaczania częstoskurczu in vitro po 0,005 μg/ml siarczaniu izoproterenolu na izolowanych sercach świnek morskich przy stężeniu 0,02 — 2 μg/ml.

Dalsze dane przedstawiono w poniższej tabelicy dla związku o wzorze ogólnym 2.

Tabela

R ₄	R ₁	R	Zahamowanie częstoskurczu wywołanego izoproterenolem na izolowanych srcach świnek morskich ED ₅₀ w μg/l
—OCH ₂ —CH ₂ —S—CH ₃	H	—CH(CH ₃) ₂	0,14
—OCH ₂ —CH ₂ —S—CH ₃	H	III rzęd, butyl	0,4
—OCH ₂ —CH ₂ —S—CH ₃	3—Cl	—CH(CH ₃) ₂	0,23
—OCH ₂ —CH ₂ —S—CH ₃	2—CH ₃	—CH(CH ₃) ₂	0,18
—OCH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —S—CH ₃	H	—CH(CH ₃) ₂	0,19
—OCH ₂ —CH ₂ —S—CH ₃	2-allyl	—CH(CH ₃) ₂	0,27
—OCH ₂ —CH ₂ —S—CH ₃	H	grupa o wzorze 3	3,0
—OCH ₂ —CH ₂ —S—CH ₂ —CH ₃	H	—CH(CH ₃) ₂	0,13
—OCH ₂ —CH ₂ —S—C(CH ₃) ₃	H	—CH(CH ₃) ₂	0,23

Nowe związki mogą być zatem stosowane jako kardioselektywne substancje antagonistyczne wobec środków pobudzających adrenergicznie β -receptory np. do leczenia niemiarowości i duszności bolesnej. Mogą być jednak stosowane jako cenne półprodukty do wytwarzania innych użytecznych substancji, a zwłaszcza związków farmakologicznie czynnych. Wymienić tu należy aminy o wzorze 1, w którym R , R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie.

W szczególności należy wymienić aminy o wzorze 1, w którym R_3 oznacza rodnik metylowy, R_2 oznacza w szczególności rodnik 1,2-etylenowy, R oznacza w szczególności rodnik 1-metylo-2-fenylloetylowy lub przede wszystkim rodnik III rzędu, butylowy albo izopropylowy i R_1 ma wyżej podane znaczenie. W szczególności należy tu wymienić 1-[4-(2-metylotioetoksy)-fenoksy]-2-hydrokso-3-izopropylaminopropan jak również związki podane w przykładach.

Nowe związki otrzymuje się poddając hydrolizie związek o wzorze 4, w którym R , R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza dwuwartościową resztę aldehydu lub ketonu albo grupę tiokarbonylową lub karbonylową, lub jego sól. Hydrolizę przeprowadza się na przykład w środowisku zasadowym lub korzystnie w środowisku kwaśnym.

Hydrolizę przeprowadza się zwykłym sposobem, na przykład w obecności środków hydrolizujących jak na przykład kwasowych, takich jak wodne roztwory kwasów mineralnych, na przykład kwasu siarkowego albo kwasu chlorowcowodorowego lub w obecności środków zasadowych, na przykład wodorotlenków metali alkalicznych takich jak wodorotlenek sodu.

W zależności od warunków przeprowadzania sposobu substancje końcowe otrzymuje się w wolnej postaci albo w postaci, ujętych także zakresem wynalazku, ich soli addycyjnych z kwasami. Można na przykład otrzymywać sole zasadowe, obojętne lub mieszane, ewentualnie również ich półwodziany, jednowodziany, półtorawodziany lub poliwodziany. Sole addycyjne nowych związków można znaną metodą przeprowadzać w wolny związek, na przykład za pomocą substancji zasadowych takich jak wodorotlenki metali alkalicznych lub wymieniacze jonowe. Otrzymane wolne zasady mogą z drugiej strony tworzyć sole z kwasami organicznymi lub nieorganicznymi. Do otrzymywania soli addycyjnych z kwasami stosuje się zwłaszcza takie kwasy, które są odpowiednie do utworzenia soli dających się zastosować terapeutycznie. Jako tego rodzaju kwasy należy na przykład wymienić: kwasy chlorowcowodorowe, siarkowe, fosforowe, kwas azotowy, alifatyczne, aromatyczne lub heterocykliczne kwasy karboksylowe albo sulfonowe takie jak kwas mrówkowy, octowy, propionowy, bursztynowy, glikolowy, mlekowy, jabłkowy, winowy, cytrynowy, askorbinowy, maleinowy, hydroksymaleinowy, pirogronowy, benzoesowy, p-aminobenzoesowy, antranilowy, p-hydroksybenzoesowy, salicylowy, embonowy, metanosulfonowy, etanosulfonowy, hydroksyetanosulfonowy, etylenosulfonowy, chlorowcobenzosulfonowy, toluenosulfon-

wy, naftalenosulfonowy albo sulfanilowy.

Powyższe lub inne sole nowych związków jak na przykład pikryniany mogą służyć także do oczyszczania otrzymanych wolnych zasad, przy czym w takim przypadku wolne zasady przekształca się w sole, po czym oddziela je i sole przeprowadza się w wolne zasady.

Wskutek ścisłych zależności pomiędzy nowymi związkami w wolnej postaci i w postaci ich soli powyżej i poniżej pod pojęciem wolnych związków należy rozumieć ewentualnie również odpowiednie sole.

W zależności od wyboru substancji wyjściowych i metod roboczych nowe związki można otrzymać w postaci antypodów optycznych lub racematów albo, o ile zawierają co najmniej dwa asymetryczne atomy węgla, również mieszanin izomerów (mieszanin racematów).

Otrzymane mieszaniny izomerów (mieszaniny racematów) można na podstawie różnic własności fizyko-chemicznych składników rozdzielić znanymi metodami na dwa stereoizomeryczne (diastereomeryczne) czyste racematy, na przykład za pomocą chromatografii i/lub frakcjonowanej krystalizacji.

Uzyskane racematy można znanymi metodami, na przykład przez przekrystalizowanie z optycznie czynnego rozpuszczalnika, za pomocą mikroorganizmów albo przez reakcję z optycznie czynnym kwasem, tworzącym sole ze związkiem racemicznym i rozdzielenie otrzymanych w ten sposób soli np. na podstawie ich różnych rozpuszczalności, rozdzielić na diastereomery z których działaniem odpowiednich środków można wydzielić antypody optyczne. Szczególnie często używanymi kwasami optycznie czynnymi są na przykład: postaci D- i L-kwasu winowego, kwasu dwu-o-toluilowinowego, jabłkowego, migdałowego, kamforosulfonowego lub kwasu chinowego.

Korzystnie wyodrębnia się bardziej czynny z obu antypodów. Do przeprowadzenia reakcji według wynalazku korzystnie jest stosować takie związki wyjściowe, które umożliwiają uzyskanie tych związków, które wymieniono wyżej jako związki szczególnie korzystne.

Substancje wyjściowe są nowymi związkami, wytwarzanymi według znanych metod. Na przykład związek o wzorze 1 otrzymuje się poddając reakcji fenol o wzorze 5 ze związkiem o wzorze 6, w których R_1 , R_2 i R_3 oraz R i X mają wyżej podane znaczenie, w bezwodnych rozpuszczalnikach i w obecności zasadowego środka kondensującego.

Nowe związki mogą mieć zastosowanie jako środki lecznicze, na przykład w postaci preparatów farmaceutycznych, które zawierają powyższe związki lub ich sole w mieszaninie z organicznym lub nieorganicznym, stałym lub ciekłym, farmaceutycznym nośnikiem, odpowiednim na przykład do stosowania jelitowego lub pozajelitowego. Jako nośniki wchodzi w rachubę substancje nie reagujące z nowymi związkami takie jak np. woda, żelatyna, cukier mlekowy, skrobia, stearynian magnezu, łój, oleje roślinne, alkohole benzylowe, guma, polialkilenoglikole, wazelina, cholesterolina albo inne nośniki środków leczniczych. Preparaty farmaceutyczne mogą mieć postać tabletek, drażetek,

kapsulek, czopków, maści, kremów albo postać cie-
kłą jako roztwory (na przykład eliksir lub syrop),
zawiesiny lub emulsje. Ewentualnie są one wyja-
ławiane i/lub zawierają substancje pomocnicze ta-
kie jak środki konserwujące, stabilizujące, zwilża-
jące lub emulgujące, sole powodujące zmiany ciś-
nienia osmotycznego lub substancje buforowe. Po-
nadto mogą one zawierać także i inne terapeutycz-
ne cenne substancje. Preparaty, mogące mieć
zastosowanie również i w weterynarii, uzyskuje się
znanymi zazwyczaj metodami. Poniższe przykłady
objaśniają wynalazek nie ograniczając jednak jego
zakresu. Temperatura podana jest w stopniach
Celsjusza.

Przykład I. 3,0 g 3-izopropioloamino-5-[4-(2-mety-
lotioetoksy)-fenoksymetylo]-oksazolidyny rozpusz-
cza się w 20 ml 2n kwasu solnego i ogrzewa w
ciągu 1 godziny na łaźni wodnej, temperatura o-
koło 80°C. Po oziębieniu roztwór alkaliczuje się
10 ml stężonego ługu sodowego i ekstrahuje 100 ml
eteru. Otrzymany 1-[4-(2-metylotioetoksy)-fenoksy]-
2-hydroksy-3-izopropioloaminopropan destyluje w
temperaturze 150-160° (0,04 tora w chłodnicy kul-
kowej. Jego chlorowodorek topnieje w temperatu-
rze 102-103° (krystalizowany z butanonu).

Przykład II. Roztwór 4,2 g 5-[[4-(2-metylo-
tioetoksy)-fenoksy]-metylo]-3-izopropiolo-oksazolidy-
nonu-2 w 50 ml n-butanolu ogrzewa się z 10 ml
2n ługu sodowego w ciągu 14 godzin pod chłod-
nicą zwrotną. Roztwór odparowuje się pod próż-
nią, zadaje 20 ml 2n kwasu solnego i wytrząsa
z 20 ml eteru. Fazę wodną oddziela się i odparo-
wuje pod próżnią. Wytrącone kryształy przekrystal-
lizowuje się z butanonu. Otrzymuje się 1-[4-(2-me-
tylotioetoksy)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropioloami-
nopropan w postaci chlorowodoru o temperaturze
topnienia 102-103°C.

Przykład III. Wychodząc z odpowiednich
fenoksymetylo-oksazolidyn o wzorze 4 i postępując
w sposób opisany w przykładzie I otrzymuje się
następujące związki:

- a) z III-rz.-butylo-5-[4-metylotioetoksy)-fenoksy-
metylo]-oksazolidyny otrzymuje się 1-[4-(2-me-
tylotioetoksy)-fenoksy]-2-hydroksy-III-rz.-buty-
loaminopropan o temperaturze topnienia 62-63°
krystalizowany z mieszaniny eter — eter naf-
towy); jego chlorowodorek topi się w tempera-
turze 131-133° (krystalizowany z mieszaniny
aceton — eter etylowy),
- b) z 3-izopropioloamino-5-[3-chloro-4-(2-metylotio-
etoksy)-fenoksymetylo]-oksazolidyny otrzymuje
się 1-[3-chloro-4-(2-metylotioetoksy)-fenoksy]-2-
-hydroksy-3-izopropiolo-aminopropan, którego o-
bojętny fumaran topi się w temperaturze 149-
150° (krystalizowany z mieszaniny izopropanol-
-eter etylowy),
- c) z 3-izopropioloamino-5-[2-metylo-4-(2-metylotio-
etoksy)-fenoksymetylo]-oksazolidyny otrzymuje
się 1-[2-metylo-4-(2-metylotioetoksy)-fenoksy]-2-
hydroksy 3-izopropioloamino-propan, którego o-
bojętny fumaran topi się w temperaturze 134-

-135° (krystalizowany z mieszaniny metanol —
eter etylowy),

- d) z 3-izopropioloamino-5-[4-(3-metylotiopropoksy)-
-fenoksymetylo]-oksazolidyny otrzymuje się
1-[4-(3-metylotiopropoksy)-fenoksy]-2-hydroksy-
-3-izopropioloaminopropan, którego chlorowodo-
rek topi się w temperaturze 102-103° (krysta-
lizowany z mieszaniny aceton — eter etylowy),
- e) z 3-izopropioloamino-5-[2-allilo-4-(2-metylotio-
etoksy)-fenoksymetylo]-oksazolidyny otrzymuje
się 1-[2-allilo-4-(2-metylotioetoksy)-fenoksy]-2-
-hydroksy-3-izopropioloaminopropan, którego
kwaśny szczawian topi się w temperaturze
116-117° (krystalizowany z acetonu),
- f) z 3-izopropioloamino-5-[4-(2-III-rz.-butylotioeto-
ksy)-fenoksymetylo]-oksazolidyny otrzymuje się
1-[4-(2-III-rz.-butylotioetoksy)-fenoksy]-2-hydro-
ksy-3-izopropioloaminopropan, którego obojętny
fumaran topi się w temperaturze 127-128°
(krystalizowany z acetonu),
- g) z 3-izopropioloamino-5-[4-(1-metylo-2-metylotio-
etoksy)-fenoksymetylo]-oksazolidyny otrzymuje
się 1-[4-(1-metylo-2-metylotioetoksy)-fenoksy]-2-
-hydroksy-3-izopropioloaminopropan, którego o-
bojętny fumaran topi się w temperaturze 113°
(krystalizowany z mieszaniny izopropanol —
eter etylowy),
- h) z 3-[(3'-fenylo-1'-metylopropylo)-amino]-5-[4-(2-
-metylotioetoksy)-fenoksymetylo]-oksazolidyny
otrzymuje się 1-[4-(2-metylotioetoksy)-fenoksy]-
-2-hydroksy-3-[(3'-fenylo-1'-metylopropylo)-ami-
no]-propan, którego chlorowodorek topi się w
temperaturze 154-156° (krystalizowany z mie-
szaniny metanol — aceton); związek spieka się
w temperaturze 148°.

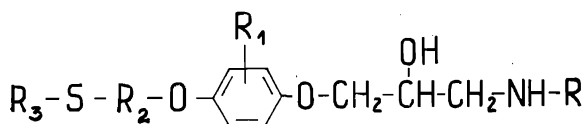
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 1-fe-
noksy-2-hydroksy-3-aminopropanu o wzorze 1, w
którym R oznacza niższy rodnik alkilowy zawie-
rający do 7 atomów węgla lub niższy rodnik fe-
nyloalkilowy zawierający do 12 atomów węgla,
R₁ oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy
lub niższy rodnik alkenyloowy, z których każdy
zawiera do 7 atomów węgla albo oznacza atom
chlorowca, R₂ oznacza niższy rodnik alkilenowy
zawierający do 3 atomów węgla a R₃ oznacza
niższy rodnik alkilowy zawierający do 7 atomów
węgla, oraz ich soli, **znamienny tym**, że związek
o wzorze 4, w którym R, R₁, R₂ i R₃ mają wyżej
podane znaczenie, a X oznacza dwuwartościową
resztę aldehydu lub ketonu albo grupę tiokarbo-
nylową lub karbonylową, lub jego sól, poddaje się
hydrolizie i ewentualnie otrzymane jako miesza-
niny izomerów związku o wzorze 1 rozdziela się na
czyste izomery i/lub otrzymane racematy rozdzie-
la się na antypody optyczne i/lub otrzymane wol-
ne zasady o wzorze 1 przekształca się w ich sole
lub otrzymane sole w wolne zasady.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że
hydrolizę przeprowadza się w środowisku kwaś-
nym.

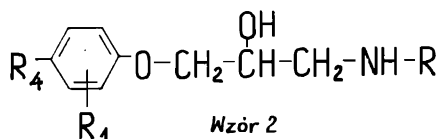
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że hydrolizę przeprowadza się w środowisku zasadowym.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że substancję wyjściową stosuje się w postaci soli.

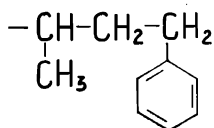
5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako substrat stosuje się 3-izopropyl-5-[4-(2-metylotioetoksy)-fenoksymetylo]-oksazolidynę otrzymując jako produkt 1-[4-(2-metylotioetoksy)-fenoksy]-2-hydroksy-3-izopropylaminopropan.



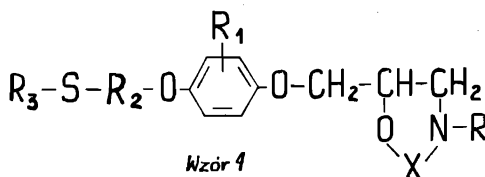
Wzór 1



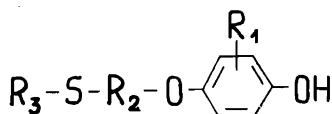
Wzór 2



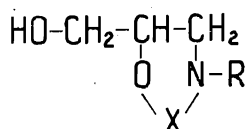
Wzór 3



Wzór 4



Wzór 5



Wzór 6