



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 04.10.71 (P. 174912)

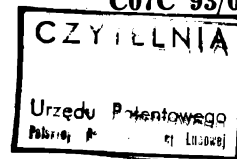
Pierwszeństwo: 05.10.70 Republika Federalna
Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 25.05.73

Opis patentowy opublikowano: 16.05.1977

MKP C07c 91/16

Int. Cl.²
C07C 93/06



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim n/Renem
(Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania nowych 1-fenoksy-2-hydroksy-3-hydroksyalkiloaminopropanów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych 1-fenoksy-2-hydroksy-3-hydroksyalkiloaminopropanów, ich estrów i soli addycyjnych z kwasami. Nowe związki występują w postaci racemicznej lub optycznie czynnej i odpowiada im wzór ogólny 1, w którym R_1 oznacza grupę o wzorze $(CH_2)_x - CN$, $(CH_2)_x - NH_2$ lub $(CH_2)_{x+1} - OH$ (przy czym x oznacza liczbę całkowitą 0—3), grupę o wzorze $-COOR_5$, w którym R_5 oznacza wodór lub grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, grupę alkenylovą, alkenyloksylovą, alkinylową lub alkinyloksylovą o 2—5 atomach węgla, R_2 oznacza wodór, chlorowiec, grupę alkilową lub alkoksylową o 1—4 atomach węgla, grupę alkenylovą o 2—5 atomach węgla, grupę nitrylovą lub nitrową lub razem z R_1 oznaczają grupę 3,4-metylenodwuoksylovą, R_3 oznacza wodór, chlorowiec lub grupę alkilową względnie alkoksylową o 1—4 atomach węgla i R_4 oznacza prostą lub rozgałęzioną grupę hydroksyalkilową, o 3—6 atomach węgla.

Nowe związki wytwarza się według wynalazku przez hydrolizę związku o wzorze ogólnym 2, w którym $R_1 - R_4$ mają wyżej podane znaczenie, a G oznacza łatwo hydrolitycznie odszczepialną grupę, np. grupę acylową lub acetalową i/lub hydrolityczne odszczepienie grupy ochronnej z trzeciorzędowej aminy o wzorze ogólnym 3, w którym $R_1 - R_4$ mają wyżej podane znaczenie, a Sch oznacza łatwo odszczepialną hydrolitycznie grupę ochronną aminy, np. grupę acylową lub grupę o wzorze $-CONR_5R_6$, w któ-

2

rym R_5 jak i R_6 są takie same lub różne i oznaczają wodór lub grupę alkilową, zwłaszcza niższą grupę alkilową, grupę aralkilową, w szczególności grupę benzylovą lub grupę arylovą, zwłaszcza fenylovą. Hydrolizę prowadzi się, np. za pomocą mocnych zasad, jak wodny roztwór KOH.

Związki wyjściowe o wzorze 2 można otrzymać, przez reakcję chlorowocohydryny z związkiem tworzącym grupę ochronną G , takim jak eter winylowy lub dwuhydropiran i kolejną reakcją otrzymanego związku o wzorze ogólnym 4, w którym $R_1 - R_3$ i G mają wyżej podane znaczenie, a Hal oznacza chlorowiec z aminą o wzorze $H_2N - R_4$.

Trzeciorzędową aminę o wzorze 3 wytwarza się łatwo przez reakcję odpowiedniego fenolu względnie fenolanu o wzorze ogólnym 5, w którym $R_1 - R_3$ mają wyżej podane znaczenie, a Kt oznacza wodór lub kation (np. kation metalu alkalicznego), z związkiem o wzorze ogólnym 6, w którym Z oznacza grupę o wzorze 7 lub o wzorze $CHOH - CH_2 - Hal$ ($Hal =$ chlorowiec), a R_4 i Sch mają podane znaczenie wyżej. Ponadto, można pochodną mocznikową o wzorze 3, w której Sch oznacza grupę o wzorze $-CONR_5R_6$ otrzymać metodą podaną w Chem. Abstracts 58, str. 3337c, przez reakcję epoksydu z odpowiednio podstawionym mocznikiem.

Otrzymane sposobem według wynalazku związki posiadają asymetryczny atom C w grupie $CHOH$ i występują przeto w postaci racematu, jak również jako optyczne antypody. Te ostatnie można uzyskać

przez rozdzielenie racematu za pomocą zwykle stosowanych kwasów pomocniczych, takich jak kwas dwubenzozoilo- (względnie dwu -p-toluilo-) -D-winowy lub kwas D-3-bromokamforo-8-sulfonowy oraz również stosując optycznie czynne związki wyjściowe.

Otrzymane sposobem według wynalazku 1-fenoksy-2-hydroksy-3-hydroksyalkilaminopropany o wzorze ogólnym 1 można przeprowadzić w znany sposób w ich fizjologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami. Odpowiednimi kwasami są, np. kwas solny, bromowodorowy, siarkowy, metanosulfonowy, maleinowy, octowy, szczawiowy, mlekowy, winowy lub 8-chloroteofilina. Również w estry przeprowadza się je w znany sposób, np. przez reakcję z halogenkami lub bezwodnikami acylowymi. Używany estrami są, np. 2-octan względnie 2-propionian.

Związki o wzorze ogólnym 1 względnie ich fizjologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami wykazują w badaniach na świnkach morskich wartościowe właściwości terapeutyczne, w szczególności działanie β -adrenolityczne i mogą przeto znaleźć zastosowanie w leczeniu lub profilaktyce schorzeń naczyń wieńcowych serca i arytmii serca, zwłaszcza tachocardii, w medycynie. Również właściwość obniżania ciśnienia krwi przez te związki jest pod względem terapeutycznym interesującą. Nowe związki wykazują w stosunku do znanych substancji blokujących β -receptory, np. wobec 1-(1-naftoksy)-2-hydroksy-3-izopropylaminopropanu (propranololu), znacznie zmniejszoną toksyczność.

Wartościowymi przy tym okazały się w szczególności takie związki o wzorze ogólnym 1, w którym R_4 oznacza rozgałęzioną grupę hydroksyalkilową, zwłaszcza grupę 1,1-dwumetylo-2-hydroksyetylową. Gdy R_2 i R_3 oznaczają zwłaszcza wodór, jak i również grupę alkilową, a R_1 oznacza nienasyconą grupę, taką jak grupa etnylowa, nitrylowa, allylowa lub allyloksylova (w szczególności w położeniu 2 łańcucha propanolowego) lub również grupę hydroksymetylową, to okazuje się, że związki te odznaczają się szczególnie korzystnym zakresem działania. szczególnie wartościowymi terapeutycznie są 1-(2-etynylofenoksy)-2-hydroksy-3-(1,1-dwumetylo-2-hydroksyetylo)-aminopropan i 1-(2-cyjanofenoksy)-2-hydroksy-3-(1,1-dwumetylo-2-hydroksyetylo)-aminopropan względnie ich fizjologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami oraz estry. Szczególnie czynnymi są również związki, w których grupa fenylowa jest podstawiona w położeniu 2 grupą nitrylową i równocześnie w położeniu 5 niższą grupą alkilową, zwłaszcza metylową, np. 1-(2-cyjanofenoksy)-2-hydroksy-3-(1,1-dwumetylo-2-hydroksyetylo)-aminopropan względnie jego fizjologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami i estry.

Dawka jednostkowa otrzymywanych sposobem według wynalazku związków wynosi 1—300 mg, zwłaszcza 5—100 mg (doustnie), względnie 1—20 mg (pozajelitowo).

Nowe związki można stosować w powszechnie znanych galenowych formach użytkowych, takich jak tabletki, drażetki, roztwory, emulsje, proszki, kapsułki lub formy o przedłużonym działaniu, przy czym formy te wytwarza się znanymi sposobami, stosując powszechnie znane farmaceutyczne środki

pomocnicze. Np. tabletki wytwarza się przez zmieszanie substancji czynnej z znanymi środkami pomocniczymi, np. obojętnymi rozcieńczalnikami, takimi jak węglan wapnia, fosforan wapnia lub cukier mlekowy, środkami rozkruszającymi, jak skrobia kukurydziana lub kwas alginowy, środkami wiążącymi, jak skrobia lub żelatyna, środkami nadającymi poślizg, jak stearynian magnezu lub talk i/lub środkami powodującymi przedłużone działanie, takimi jak karboksypolimetylem, karboksymetyloceluloza, ftalan acetylocelulozy lub poliocetan winylu. Tabletki mogą składać się również z kilku warstw. Odpowiednio można wytwarzać drażetki przez powlekanie rdzeni sporządzonych analogicznie, jak tabletki, zwykle stosowanymi powłokami, np. z kolidonu lub szelaku, gumy arabskiej, talku, dwutlenku tytanu lub cukru. Dla osiągnięcia efektu przedłużonego działania lub dla uniknięcia niezgodności rdzeń może się również składać z kilku warstw. Podobnie dla osiągnięcia efektu przedłużonego działania powłoka drażetki może się składać z kilku warstw, przy czym można stosować wspomniane wyżej przy tabletkach środki pomocnicze.

Eliksiry zawierające nowe substancje czynne względnie połączenie substancji czynnych, mogą zawierać dodatkowo środki słodzące, jak sacharyna, cyklaminian, gliceryna lub cukier oraz środki poprawiające smak, np. substancje aromatyzujące, jak wanilina lub ekstrakt pomarańczowy. Ponadto mogą one zawierać pomocnicze środki zawieszające lub zagęszczające, jak sól sodowa karboksymetylocelulozy, środki zwilżające, np. produkty kondensacji alkoholu tłuszczowych z tlenkiem etylenu lub substancje konserwujące, jak p-hydroksybenzoesam.

Roztwory iniekcyjne wytwarza się w znany sposób, np. z dodatkiem środków konserwujących, jak p-hydroksybenzoesam lub stabilizatorów, jak kompleksony. Roztworami tymi napełnia się fiołki iniekcyjne jak ampułki. Kapsułki sporządza się, np. przez napełnianie kapsulek żelatynowych substancją czynną zmieszaną z obojętnymi nośnikami, takimi jak cukier mlekowy lub sorbit i zakapslowanie. Czołki wytwarza się np. przez zmieszanie substancji czynnej lub połączonych substancji czynnych zwykle stosowanymi nośnikami, takimi jak obojętne tłuszcze lub poliglikol etylenowy względnie jego pochodne.

Otrzymane sposobem według wynalazku związki można łączyć z innymi czynnymi farmakodynamicznie substancjami, takimi jak substancje rozszerzające naczyń wieńcowe, działające na nerwowy układ współczulny, glikozydy nasercowe lub substancje o działaniu uspokajającym. Następujące przykłady wyjaśniają bliżej wynalazek nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Chlorowodorek 1-(2-cyjanofenoksy)-2-hydroksy-3-(2-hydroksypropylo)-aminopropanu, 0,848 g (0,002 mola) szczawianu eteru 1-(2-cyjanofenoksy)-3-(2-hydroksypropylo)-aminopropylowo-tetrahydropiranylowego rozpuszcza się w 10 ml 1n HCl i miesza przez 10 minut we wrzącej łaźni, oziębia i dwa razy ekstrahuje eterem. Następnie alkalinizuje się fazą wodną za pomocą NaOH. Wydzielający się olej rozpuszcza się w chloroformie. Po przemyciu, wysuszeniu i odparowaniu chloroformu otrzymuje się 430 mg pozostałości, którą rozpuszcza się w

acetonitrylu i wytrąca eterowym roztworem HCl chlorowodorek. Wydajność: 240 mg, temperatura topnienia: 108—111°C.

Przykład II. 1-(2-propargilofenoksy)-2-hydroksy-3-(i-etylo-2-hydroksyetylo)-aminopropan. Roztwór, składający się z 3,6 g (0,01 mola) 1-(2-propargilofenoksy)-3-[N-acetylo-(1-etylo-2-hydroksyetylo)]-2-hydroksyaminopropanu, 30 ml alkoholu etylowego i 1 g KOH ogrzewa się podczas mieszania do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 2 godziny. Rozpuszczalnik oddestylowuje się i pozostałość rozpuszcza się w 25 cm³ 1n HCl. Fazę HCl ekstrahuje się dwa razy eterem, alkalinizuje 20% NaOH i wydzieleny olej rozpuszcza w eterze. Po przemyciu, wysuszeniu i odparowaniu eteru krystalizuje pozostałość, którą oczyszcza się przez przekrystalizowanie z octanu etylu i eteru naftowego. Wydajność 21,1 g, temperatura topnienia: 78—81°C (zasada).

Przykład III. 1-(2-allilofenoksy)-2-hydroksy-3-(1,1-dwumetylo-2-hydroksyetylo)-aminopropan. Roztwór składający się z 3,8 g N-[3-(2-allilofenoksy)-2-hydroksypropylo]-N-(1,1-dwumetylo-2-hydroksyetylo)-N'-izopropylo-mocznika w 20 ml alkoholowego roztworu potasowego ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 2 godziny. Rozpuszczalnik usuwa się w próżni i do pozostałości dodaje się 2n kwas solny aż do wyraźnej kwaśnej reakcji. Fazę HCl przemyciwa się raz eterem i alkalinizuje ługiem sodowym. Wydzielony olej rozpuszcza się w eterze.

Po przemyciu, wysuszeniu i odparowaniu eteru, stałą pozostałość, oczyszcza się przez przekrystalizowanie z eteru naftowego. Wydajność: 1,5 g, temperatura topnienia: 64°C.

5 Analogicznie do poprzednich przykładów wytwarza się następujące związki o wzorze 1:

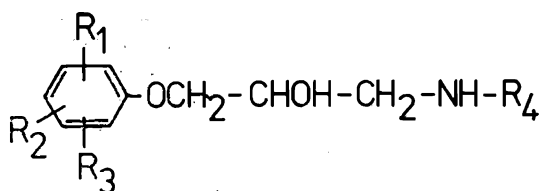
Zastrzeżenie patentowe

10 Sposób wytwarzania nowych 1-fenoksy-2-hydroksy-3-hydroksyalkiloaminopropanów o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ oznacza grupę o wzorach (CH₂)_x-CN, (CH₂)_x-NH₂ lub (CH₂)_{x+1}-OH, w których x oznacza liczbę całkowitą 0—3, grupę o wzorze —COOR₂, w którym R₂ oznacza wodór lub grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, grupę alkenylo-
15 wą, alkinylową, alkenyloksylową lub alkinyloksylo-
wą o 2—5 atomach węgla, R₂ oznacza wodór, chlo-
rowiec, grupę alkilową lub alkoksylową o 1—4 ato-
mach węgla, grupę alkenylową o 2—5 atomach wę-
gla, grupę nitrylową lub R₂ razem z R₁ oznacza grupę
20 3,4-metylenodwuoksylową, R₃ oznacza wodór, chlo-
rowiec lub grupę alkilową albo alkoksylową
o 1—4 atomach węgla i R₄ oznacza prostą lub roz-
gałęzioną grupę hydroksyalkilową o 3—6 atomach
25 węgla w postaci racematów lub optycznych antypo-
dów, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R₁—R₄ mają wyżej podane znacze-

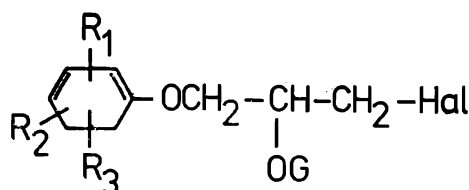
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Temperatura topnienia °C
2—CN	H	H	—C(CH ₃) ₂ —CH ₂ OH	132—134 (chlorowodorek)
2—CN	H	H	—CH(C ₂ H ₅)—CH ₂ OH	106—108 (chlorowodorek)
2—CN	5—CH ₃	H	—C(CH ₃)—CH ₂ OH	193—196 (chlorowodorek)
2—O—CH ₂ —CH=CH ₂	H	H	—O(CH ₂) ₂ —CH ₂ OH	76—79 (chlorowodorek)
2—C≡CH	H	H	—O(CH ₂) ₂ —CH ₂ OH	139—141 (chlorowodorek)
2—O—CH ₂ —CH=CH ₂	H	H	—CH ₂ —CHOH—CH ₃	82—85 (chlorowodorek)
2—O—CH ₂ —CH=CH ₂	H	H	—CH(CH ₃)—CH ₂ OH	105—106
2—CH ₂ —C≡CH	H	H	—C(CH ₃) ₂ —CH ₂ OH	63—66 (chlorowodorek)
2—CH ₂ —C≡CH	H	H	—CH(CH ₃)—CH ₂ OH	81—84
2—C≡CH	H	H	—CH(CH ₃)—CH ₂ OH	89—91 (chlorowodorek)
2—CN	5—CH ₃	H	—CH ₂ —CHOH—CH ₃	143—147 (chlorowodorek)
2—CN	4—Cl	H	—C(CH ₃) ₂ —CH ₂ OH	102—103
4—COOH	H	H	—CH(CH ₃)—CH ₂ OH	168—169 (chlorowodorek)
3—NH ₂	H	H	—CH(CH ₃)—CH ₂ OH	142—143 (chlorowodorek)
4—NH ₂	H	H	—CH(CH ₃)—CH ₂ OH	196 (chlorowodorek)
2—OCH ₃	4—CN	H	—CH(CH ₃)—CH ₂ OH	147 (chlorowodorek)
3,4—O—CH ₂ —O—	H	H	—C(CH ₃) ₂ —CH ₂ OH	168 (szczawian)
4—COOH	H	H	—C(CH ₃) ₂ —CHOH	168 (chlorowodorek)
3—NH ₂	H	H	—C(CH ₃) ₂ —CH ₂ OH	123—124
4—NH ₂	H	H	—C(CH ₃) ₂ —CH ₂ OH	93
3,4—O—CH ₂ —O—	H	H	—CH(CH ₃)—CH ₂ OH	110
2—NH ₂	H	H	—C(CH ₃) ₂ —CH ₂ OH	205—207 (dwuchlorowodorek)
2—NH ₂	H	H	—CH(CH ₃)—CH ₂ OH	196—198 (dwuchlorowodorek)
2—OCH ₃	4—CN	H	—C(CH ₃) ₂ —CH ₂ OH	128—129 (chlorowodorek)
2—COOCH ₃	H	H	—CH(CH ₃)—CH ₂ OH	81
2—COOCH ₃	H	H	—C(CH ₃) ₂ —CH ₂ OH	96
2—CH ₂ OH	H	H	—C(CH ₃) ₂ —CH ₂ OH	olej
2—CH ₂ OH	H	H	—CH(CH ₃)—CH ₂ OH	olej
3—CH ₂ OH	H	H	—CH(CH ₃)—CH ₂ OH	olej
3—CH ₂ OH	H	H	—C(CH ₃) ₂ —CH ₂ OH	olej
2—CN	4—Cl	H	—CH(CH ₃)—CH ₂ OH	113—114

nie i G oznacza łatwo hydrolitycznie odszczepialną grupę i/lub trzeciorzędową aminę o wzorze ogólnym 3, w którym R_1-R_4 mają wyżej podane znaczenie i Sch oznacza łatwo hydrolitycznie odszczepialną grupę ochronną aminy, taką jak grupa acylowa lub grupa o wzorze $-CONR_5R_6$, przy czym R_5 i R_6 są takie same lub różne i oznaczają wodór lub grupę alkilo-

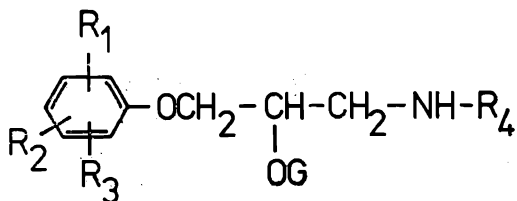
wą, zwłaszcza niższą grupę alkilową, grupę arakilową, zwłaszcza grupę benzylową lub grupę arylową, zwłaszcza grupę fenylową, poddaje się hydrolizie i otrzymany racemat ewentualnie rozdziela się na optyczne antypody i/lub otrzymany związek o wzorze 1 przeprowadza w sól addycyjną z kwasem lub w ester.



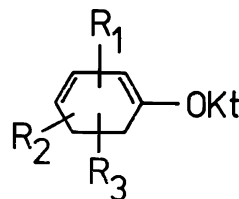
Wzór 1



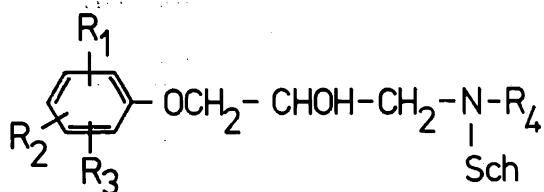
Wzór 4



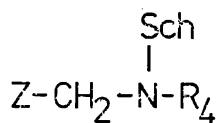
Wzór 2



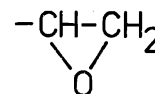
Wzór 5



Wzór 3



Wzór 6



Wzór 7