



ÚŘAD PRO VYNALEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

229698

(11)

(B2)

(22) Přihlášeno 04 02 82

(21) [PV 1074-83]

(32) (31) (33) Právo přednosti od 09 02 81
(232923) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 15 09 83

(45) Vydáno 15 11 86

(51) Int. Cl.³
C 07 D 213/127
C 07 D 213/16
C 07 D 213/65//
A 61 K 31/44

(72)
Autor vynálezu

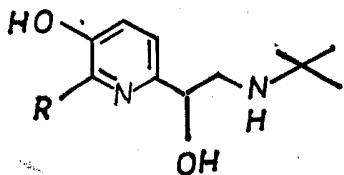
CUE BERKELEY WENDELL jr., GALES FERRY, CONNECTICUT,
MASSETT STEPHEN SARGENT, GROTON, CONNECTICUT (Sp. st. a.)

(73)
Majitel patentu

PFIZER INC., NEW YORK, N. Y. (Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby pirbuterolu a jeho analogů

Vynález se týká způsobu výroby pirbuterolu a jeho analogů, obecného vzorce I

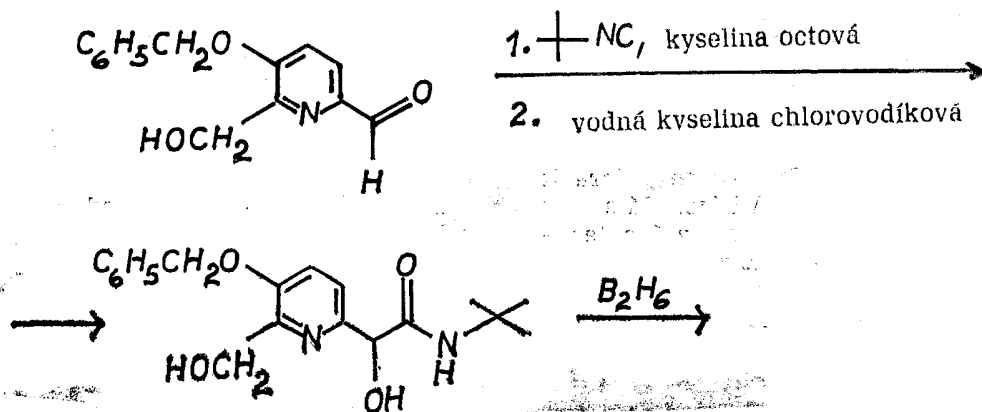


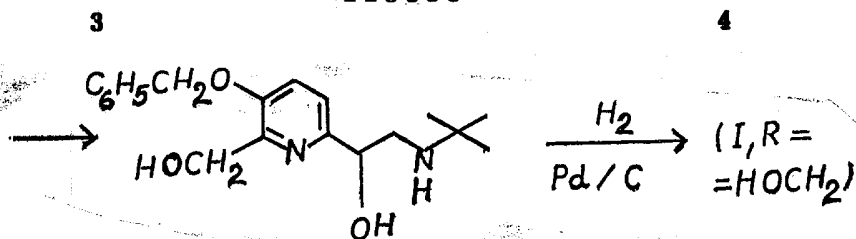
(1)

ve kterém

R znamená atom vodíku, methylovou skupinu nebo hydroxymethylovou skupinu, a konverze sloučenin obecného vzorce I, v němž R znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu, na pirbuterol, který odpovídá obecnému vzorci I, v němž R znamená hydroxymethylovou skupinu.

Pirbuterol a jeho bronchodilatační účinnost původně popsal Barth v sérii amerických patentních spisů (3 700 681, 3 763 173, 3 772 314, 3 786 160). V té době byl pirbuterol syntetizován podle následujícího schématu:

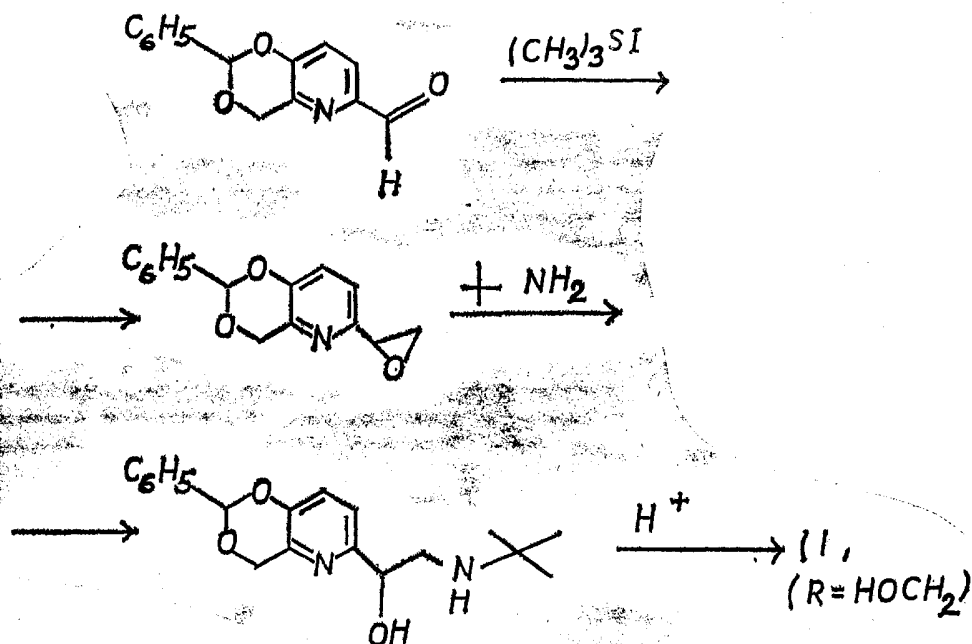




Analogy pirbuterolu obecného vzorce I, v němž R znamená atom vodíku, methylovou skupinu nebo methansulfonylmethylovou skupinu, a jejich bronchodilatační aktivitu, popsali jen a Kaiser v americkém patentním spisu č. 3 952 101. Tyto sloučeniny byly připraveny z odpovídajících aldehydů

sledem reakcí plně analogickým shora popsanému způsobu výroby pirbuterolu.

Nakanishi v amerických patentních spisech č. 3 948 919 a 4 031 108 popsal alternativní výhodný způsob syntézy pirbuterolu. Příklad této syntézy znázorňuje následující reakční schéma:



Byly rovněž popsány alternativy a zlepšení tohoto postupu, jako izolace prekurzoru pirbuterolu ve formě soli s kyselinou maleinovou (viz Carroll a spol., americký patentní spis č. 4 011 231) a namísto hydrolyzy ve finálním reakčním stupni hydrogenolýza (viz argentinský patentní spis č. 214 005, lucemburský patentní spis č. 79 564).

Posledně zmíněný způsob má stále ještě nevýhodu v tom, že při něm ve stadiu přípravy epoxidu vznikají škodlivé vedlejší sulfidické produkty. I za neoptimálnějších podmínek může docházet k strhávání stop síry, což vyžaduje použití vyšších množství katalyzátoru v případě odstraňování chránicích skupin hydrogenolýzou, kterýžto postup je výhodný tehdy, má-li se připravit pirbuterol ve formě volné báze. Dále pak epoxid je poměrně málo reaktivní s terc.-butylaminem, který se používá jako reakční činidlo, a to i za zvýšeného tlaku a při vyšší teplotě, takže k dokončení reakce je

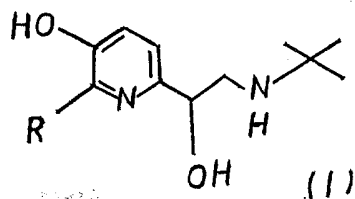
zapotřebí používat velkého nadbytku reakčního činidla a pracovat poměrně dlouhou dobu.

Další nevýhodou shora zmíněného zlepšeného postupu je polární charakter intermedieárního aminoalkoholu, který má za následek obtížnou izolaci tohoto meziprojektu v čistém stavu.

V poslední době bylo rovněž zjištěno, že pirbuterol je možno používat k léčbě kongestivní srdeční nedostatečnosti (viz Taylor, americký patentní spis č. 4 175 128).

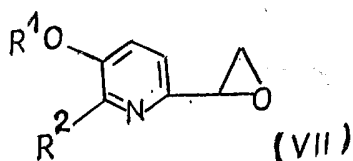
Benderly a spol. [viz Can. J. Chem. 56, str. 2673–2676 (1978)] popsali konverzi 2-vinylpyridinu na 2-(1,2-epoxyethyl)pyridin-N-oxid, spočívající v působení m-chlorperbenzooové kyseliny na 2-vinylpyridin.

Předmětem vynálezu je snadný způsob výroby pirbuterolu a jeho analogů, obecného vzorce I



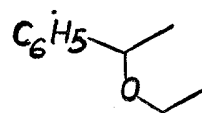
ve kterém

R znamená atom vodíku, methylovou skupinu nebo hydroxymethylovou skupinu, vyznačující se tím, že se N-terc.butylbenzylamin nechá reagovat s epoxidem obecného vzorce VII

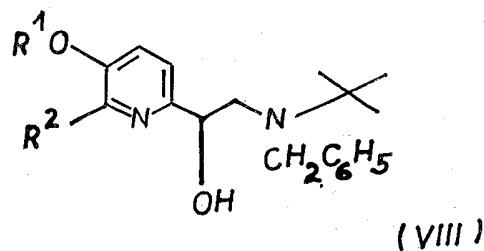


ve kterém

R¹ znamená benzylovou skupinu a R² představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu, nebo R¹ a R² společně tvoří seskupení vzorce



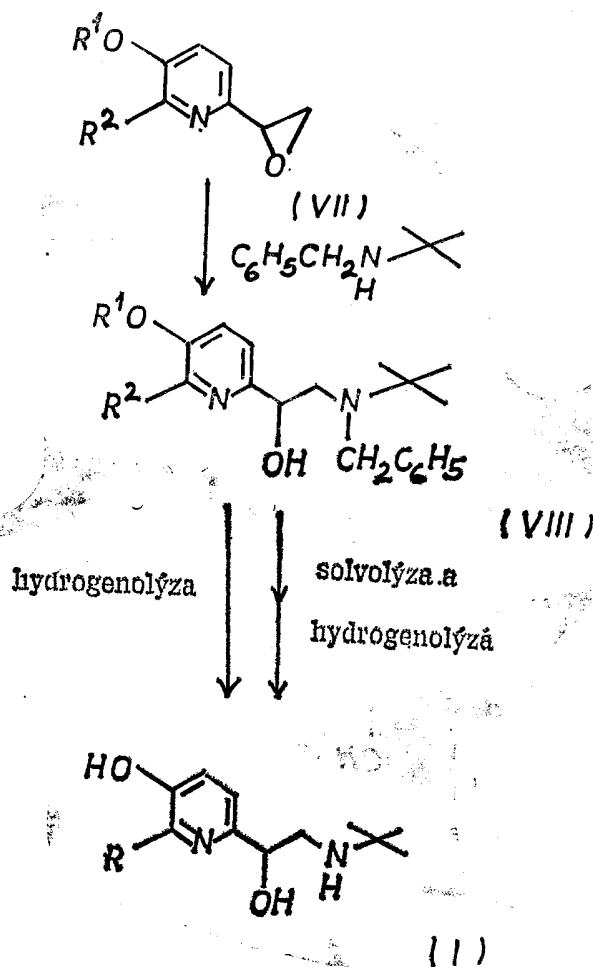
za vzniku aminu obecného vzorce VIII



ve kterém

R¹ a R² mají shora uvedený význam, a tento amin se pak hydrogenolýzou nebo kombinací solvolýzy a hydrogenolýzy převede na sloučeninu obecného vzorce I.

Způsob podle vynálezu zahrnuje následující jednoduché reakční stupně:



Ve vzorcích I, VII a VIII mají symboly R, R¹ a R² shora uvedený význam.

Při tomto postupu vzniká méně polární meziprodukt (VIII), který se snadněji izoluje a čistí standardními rozdělovacími, extrakčními a krystalizačními postupy než odpovídající meziprodukt neobsahující benzylovou skupinu na aminoalkoholovém postranním řetězci.

Konverze pyridin-epoxidu vzorce VII na benzylamin vzorce VIII se provádí zahřevem epoxidu s alespoň jedním ekvivalentem N-terc.butylbenzylaminu, popřípadě v přítomnosti inertního ředidla. Aby reakce proběhla v přiměřené době, pracuje se obecně při zvýšené teplotě (například při teplotě 50 až 100 °C). Vhodnými ředidly jsou alkanoly s 1 až 4 atomy uhlíku, jako methanol, dioxan, 1,2-dimethoxyethan apod. Zvláště vhodným ředidlem je methanol, přičemž při použití teploty rovné nebo vyšší, než je teplota varu methanolu za atmosférického tlaku (například při použití teploty 65 až 80 stupňů Celsia) se pracuje za tlaku.

Benzylamin vzorce VIII je možno v každém případě hydrogenolyzovat za použití katalyzátoru na bázi ušlechtilého kovu, v inertním rozpouštědle. Teplota nehraje při hydrogenolýze rozhodující úlohu — je možno pracovat například při teplotě 0 až 100 °C — účelně se však hydrogenolýza provádí při teplotě místnosti, aby se předešlo nákladům na chlazení nebo zahřívání.

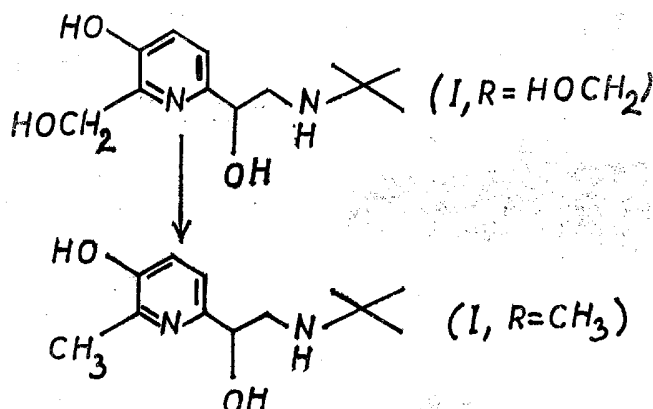
Tlak při hydrogenaci není rovněž rozhodující — lze pracovat například v rozmezí od subatmosférického tlaku do tlaku $13,79 \times 10^5$ Pa nebo do tlaku ještě vyššího — obecně se však používají relativně nízké tlaky (například $13,79 \times 10^4$ až $48,26 \times 10^4$ Pa), protože i při nich reakce probíhá přiměřenou rychlostí aniž by bylo nutno pracovat v komplikovanějším zařízení potřebném pro hydrogenace za vysokých tlaků. Mezi katalyzátory na bázi ušlechti-

lých kovů, které se používají při této reakci, náleží platina, paládium, ruthenium, a rhodium, a to buď samotné, nebo na nosičích, jakož i známé, katalyticky působící sloučeniny těchto kovů, jako oxidy, chloridy apod.

Jako příklady vhodných nosičů katalyzátorů lze uvést aktivní uhlí a síran barnatý. Výhodným katalyzátorem pro tuto reakci je paládium na uhlí s obsahem 1 až 10 % hmotnostních paládia. Hydrogenační rozpouštědlo rovněž nehraje rozhodující roli, pouze nemá reagovat s reakčními složkami nebo produktem (tj. má být za podmínek dané reakce inertní).

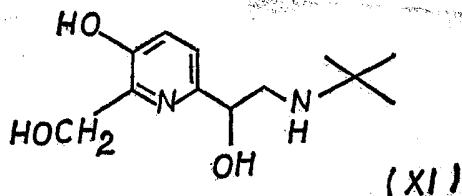
Mezi vhodná rozpouštědla náleží alkoholy s 1 až 4 atomy uhlíku, zejména methanol, který může sloužit jako rozpouštědlo pro přípravu hydrochloridu, což je obvyklá forma pirbuterolu. Je ovšem možno použít i další rozpouštědla, jako tetrahydrofuran nebo dioxan, a to buď samotná, nebo ve vzájemné kombinaci nebo/a v kombinaci s výše zmíněnými alkoholy. Výsevroucí rozpouštědla, například ethylenglykol nebo dimethylether diethylenglykolu, lze rovněž použít, nejsou však výhodná, protože k jejich odstranění z reakční směsi je nutno vynaložit větší množství energie. K tomu, aby se omezila na minimum hydrogenolýza 1-hydroxy-2-terc.butylbenzylaminoethylového postranního řetězce na 2-terc.butylethylovou skupinu, nebo aby se této hydrogenolýze úplně předešlo, provádí se hydrogenolýza podle vynálezu s výhodou v přítomnosti malého množství vody (například od 1 do 30 molekvivalentů).

Ve zvláštním případě přípravy pirbuterolu se reakce po spotřebování teoretického množství vodíku přeruší. Je-li to žádoucí, lze v hydrogenaci pokračovat (nejlépe v přítomnosti kyseliny, například kyseliny chlorovodíkové), aby proběhla následující přeměna:



Pokud R¹ a R² jsou spolu spojeny, je možno nejprve solvolýzou odstranit benzyldi-

novou skupinu za vzniku sloučeniny vzorce XI



Solvolýzu je možno provádět ve vodném nebo alkoholickém prostředí, popřípadě v přítomnosti korozpouštědla, obvykle v přítomnosti kyselého katalyzátoru. Zvláště vhodná je kombinace methanolu a chlorovodíku, z níž se meziprodukt snadno izoluje ve formě hydrochloridu. Teplota nehraje rozhodující úlohu. Je možno používat například teploty od 0 do 50 °C, nebo teploty ještě vyšší, účelně se však reakce provádí při teplotě místnosti. Kyselé katalyzované solvolýze se dává přednost před bazicky katalyzovanou solvolýzou, protože produkty mají za bazických podmínek do určité míry tendenci se rozkládat. Benzylová skupina se pak odstraní jako finální reakční stupeň za výše popsaných podmínek.

Výchozí materiál vzorce VII je dostupný z literárních odkazů uvedených výše.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

Příklad 1

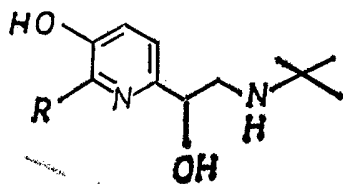
6-[1-hydroxy-2-(N-terc.butylbenzylamino)ethyl]-2-fenyl-4H-1,3-dioxino[5,4-b]-pyridin

Roztok 33,0 g (0,13 mol) 6-[1,2-epoxyethyl]-2-fenyl-4H-1,3-dioxino[5,4-b]pyridinu a 22,0 g (0,135 mol) N-terc.butylbenzylaminu ve 200 ml methanolu se přes noc zahřívá k varu pod zpětným chladičem.

Po ochlazení se z reakční směsi vyloučí 6-[1-hydroxy-2-(N-terc.butylbenzylamino)ethyl]pyridin, který po překrystalování z isopropanolu poskytne 29,4 g (54 %) žádaného aminoalkoholu o teplotě tání 126 až 130 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby pirbuterolu a jeho analogů, obecného vzorce I



Analýza:

pro $C_{26}H_{30}N_2O_3$

vypočteno:

74,61 % C, 7,23 % H, 6,69 % N;

nalezeno:

75,04 % C, 7,21 % H, 7,15 % N.

Příklad 2

2-hydroxymethyl-3-hydroxy-6-[1-hydroxy-2-[N-terc.butylbenzylamino]ethyl]pyridin-dihydrochlorid

Roztok 8,40 g (0,02 mol) 6-[1-hydroxy-2-(N-terc.butylbenzylamino)ethyl]-2-fenyl-4H-1,3-dioxino[5,4-b]pyridinu v 75 ml methanolu obsahujícího 10 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové se 4 hodiny míchá při teplotě místnosti, načež se rozpouštědlo odpaří ve vakuu. Pevný zbytek poskytne po překrystalování ze směsi isopropanolu a methanolu 6,30 g (74 %) 2-hydroxyethyl-3-hydroxy-6-[1-hydroxy-2-(N-terc.butylbenzylamino)ethyl]pyridin-dihydrochloridu tajícího za rozkladu při 173 až 175 °C.

Analýza:

pro $C_{19}H_{26}N_2O_3 \cdot 2 HCl \cdot 1/2 H_2O$

vypočteno:

55,34 % C, 7,09 % H, 6,80 % N;

nalezeno:

55,73 % C, 7,28 % H, 6,90 % N.

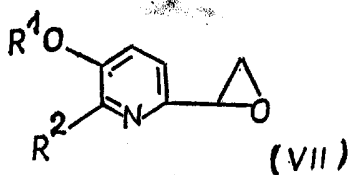
Příklad 3

Pirbuterol-hydrochlorid

Do Parrova autoklávu o objemu 250 ml se předloží 0,50 g (0,0012 mol) 6-[1-hydroxy-2-(N-terc.butylbenzylamino)ethyl]-2-fenyl-4H-1,3-dioxino[5,4-b]pyridinu a 500 mg 5% paládia na uhlí ve 20 ml methanolu. Směs se za tlaku vodíku 0,35 MPa nechá při teplotě místnosti reagovat 2 hodiny, pak se katalyzátor odfiltruje pod dusíkem a filtrát se nasytí suchým chlorovodíkem. Získá se 250 mg (67 %) pirbuterol-hydrochloridu tajícího za rozkladu při 174 až 176 °C.

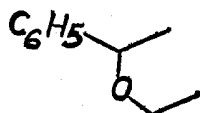
ve kterém

R znamená atom vodíku, methylovou skupinu nebo hydroxymethylovou skupinu, vyznačující se tím, že se N-terc.butylbenzylamin nechá při teplotě 50 až 100 °C reagovat s epoxidem obecného vzorce VII

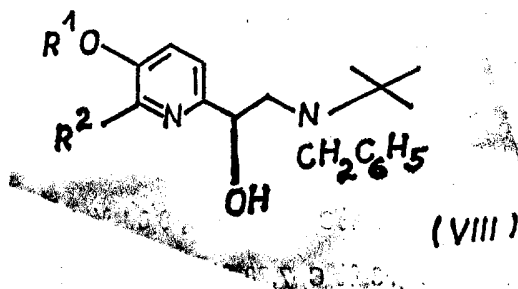


ve kterém

R^1 znamená benzylovou skupinu a
 R^2 představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu, nebo
 R^1 a R^2 společně tvoří seskupení vzorce



za vzniku aminu obecného vzorce VIII



ve kterém

R^1 a R^2 mají shora uvedený význam, který se pak podrobí hydrogenolýze v inertním rozpouštědle v přítomnosti katalyzátoru na bázi ušlechtilého kovu, nebo kombinací hydrogenolýzy a solvolýzy ve vodném nebo alkoholickém prostředí v přítomnosti kyselého katalyzátoru, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I.

2. Způsob podle bodu 1, k výrobě pirbuterolu obecného vzorce I, ve kterém R znamená hydroxymethylovou skupinu, vyznačující se tím, že se jako výchozí látka použije sloučenina obecného vzorce VII, ve kterém R^1 a R^2 společně tvoří seskupení vzorce

