



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

199572  
(11) (B2)

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 C 87/28 //  
A 61 K 31/13

(22) Přihlášeno 03 02 75  
(21) (PV 5421-78)  
(32) (31) (33) Právo přednosti od 08 02 74  
(1773/74) Švýcarsko  
(40) Zveřejněno 31 10 79  
(45) Vydáno 15 07 83

(72)  
Autor vynálezu

SCHRÖTER HERBERT, FÜLLINS DORF (Švýcarsko), CARLSSON ENAR  
INGEMAR, KUNGSBACKA, PERSSON NILS HENRY ALFONS, DALBY,  
SAMUELSSON GUSTAV BENNY ROGER, MÖLNLYCKE  
a WETTERLIN KJELL INGVAR LEOPOLD, SÖDRA SANDBY (Švédsko)

(73)  
Majitel patentu

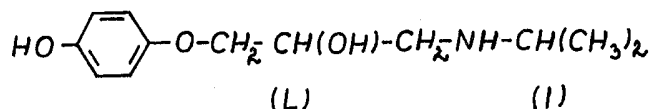
CIBA-GEIGY AG, BASILEJ (Švýcarsko)

(54) Způsob přípravy L-1-(4'-hydroxyfenoxy)-2-hydroxy-  
-3-isopropylaminopropanu

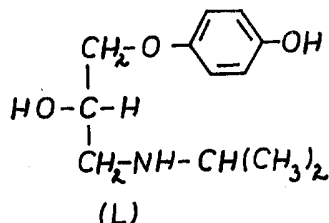
1

2

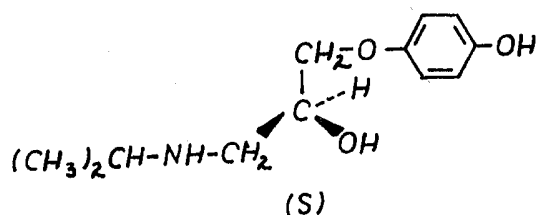
Vynález se týká způsobu přípravy L-1-(4'-  
-hydroxyfenoxy)-2-hydroxy-3-isopropyl-  
aminopropanu vzorce I



Fischerova projekce sloučeniny vzorce I  
je:



a odpovídá S-formě v Cahn-Ingold-Prelogo-  
vě nomenklatuře:

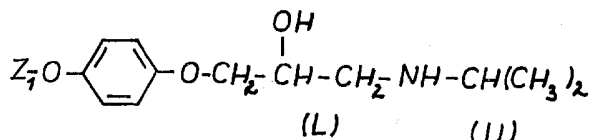


Nová sloučenina má cenné farmakologic-  
ké vlastnosti, zejména účinek na adrener-  
gické  $\beta$ -receptory. Tak specificky stimuluje  
kardinální  $\beta$ -receptory. Zejména působí po-  
sitivně inotropně a chronotropně na izolo-  
vanou komoru morčat v koncentraci 0,005  
až 0,5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  a u narkotizovaných koček v  
dávce 0,001 až 0,1  $\text{mg}/\text{kg}$  intravenózně. Jak  
plyne z pokusů na narkotizovaných koč-  
kách, nepůsobí nová sloučenina v uvede-  
ných dávkách, které jsou jasně pozitivně i-  
notropně a chronotropně účinné vůbec ne-  
bo minimálně na pokles tlaku krve v arte-  
riích, to je stimuluje specificky kardiální  
 $\beta$ -receptory ve srovnání s  $\beta$ -receptory u cév  
a odlišuje se tak kvalitativně od isoprote-  
renolu, který stejně silně stimuluje  $\beta$ -recep-  
tory srdce a cév. Vzhledem k tomu, že po-  
kles tlaku vede ke tachykardii, lze počítat,  
že při použití u lidí v dávkách, které stejně  
silně působí pozitivně inotropně, bude do-

cházet k podstatně nižší tachykardii než je tomu u isoproterenolu.

Zejména vynikající je také to, že nová sloučenina je u narkotizovaných koček podstatně déle účinná než je isoproterenol a dále, že také po intraduodenální aplikaci v množství 0,05 mg/kg se dosáhne jasného účinku.

Nová sloučenina se může tedy použít jako pozitivně inotropně účinné činidlo, zejména pro léčení poruch srdečního svalu a to buď samotná nebo v kombinaci s jinými preparáty, jako jsou například srdeční



nebo její sůl s kyselinou, kde  $\text{Z}_1$  je  $\beta$ -D-glukopyranosidylový zbytek nebo jeho sůl s kyselinami, a ze získané soli se uvolní báze a popřípadě se báze převede na sůl s kyselinou.

Hydrolýza se provádí běžným způsobem, například v přítomnosti hydrolytického činidla, na příklad v přítomnosti kyselých činidel, jako jsou vodné minerální kyseliny, jako je kyselina sírová nebo halogenovodíkové kyseliny, jako je kyselina chlorovodíková nebo kyselina bromovodíková nebo organické kyseliny, například vhodné karboxylové kyseliny, jako je  $\alpha$ -halogenalkanová kyselina, například trifluorooctová kyselina nebo chlorooctová kyselina, organické sulfonové kyseliny, jako je například benzensulfonová kyselina nebo toluensulfonová kyselina nebo v přítomnosti iontoměníčů nebo v přítomnosti bazických činidel, jako jsou například hydroxidy alkalických kovů, jako je hydroxid sodný. Oxykarbonylové skupiny, arylsulfonylové skupiny a kyanoskupiny se mohou s výhodou odštěpit kyselými činidly, jako je kyselina halogenovodíková. Zejména vhodné je například štěpení vodnou kyselinou chlorovodíkovou, popřípadě ve směsi s kyselinou octovou.

Podle reakčních podmínek a výchozích látek se získá konečný produkt buď ve volné formě nebo ve formě solí s kyselinami, které rovněž spadají do rozsahu vynálezu. Tak se mohou například získat bazické, neutrální nebo smíšené soli a rovněž tak jejich hemi-, mono-, seskvi- nebo polyhydráty. Soli s kyselinami nové sloučeniny se mohou převést známým způsobem na volnou sloučeninu, například bazickými činidly jako jsou alkálie nebo iontoměníče. Na druhou stranu může získaná volná báze tvořit soli s anorganickými nebo organickými ky-

glykosidy. Aplikace se může provádět ve formě vhodných farmakologických preparátů a to v orální dávce 1 až 25 mg na jednu dávku nebo intravenosně v množství 1 až 20  $\mu\text{g/kg}$  v jedné dávce nebo infusí, v množství 0,2 až 2,0  $\mu\text{g/kg/minutu}$ .

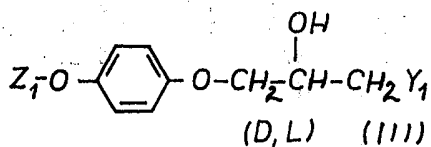
L-1-(4'-hydroxyfenoxi)-2-hydroxy-3-isopropylaminopropan se může podle vynálezu připravit známým způsobem tak, že se v mírně kyselém prostředí hydrolyzuje (-)-1-[p-( $\beta$ -D-glukopyranosidyloxy)fenoxi]-3-isopropylamino-2-propanol vzorce II

selinami. Pro přípravu solí s kyselinami se mohou zejména použít ty kyseliny, které se hodí pro tvorbu terapeuticky použitelných solí. Jako takové kyseliny je možno například jmenovat, kyselinu chlorovodíkovou, kyselinu bromovodíkovou, kyselinu sírovou, kyselinu fosforečnou, kyselinu dusičnou, kyselinu fumarovou, alifatické, alicyklické, aromatické nebo heterocyklické karboxylové nebo sulfonové kyseliny, jako je kyselina mravenčí, kyselina octová, kyselina propionová, kyselina jantarová, kyselina glykolová, kyselina mléčná, kyselina jablečná, kyselina vinná, kyselina citrónová, kyselina askorbová, kyselina maleinová nebo kyselina pyrohroznová, kyselina benzoová, kyselina antranilová, kyselina p-hydroxybenzoová, kyselina salicylová, nebo kyselina embonová, kyselina methansulfonová, kyselina ethansulfonová, kyselina hydroxyethansulfonová, kyselina ethylensulfonová, kyselina halogenbenzensulfonová, kyselina p-toluensulfonová, kyselina cyklohexylaminosulfonová nebo kyselina sulfanilová.

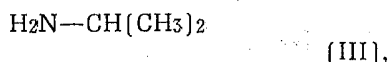
Tyto a jiné soli nové sloučeniny, jako jsou například pikráty, se mohou také použít pro čištění volné báze tak, že se volná báze převede na sůl, tato se oddělí a ze soli se znovu uvolní báze. Vzhledem k úzkému vztahu mezi novou sloučeninou ve volné formě jejích solí se ve výše uvedeném a následujícím popisu pod volnou sloučeninou analogicky rozumí popřípadě také odpovídající soli.

Výchozí sloučeniny jsou známé nebo se mohou, jestliže jsou nové, připravit známými metodami.

Sloučeniny vzorce II, kde  $\text{Z}_1$  je hydrolyticky odštěpitelná skupina, se mohou například připravit tak, že se sloučenina vzorce III

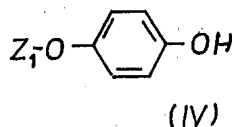


kde  $\text{Z}_1$  má výše uvedený význam a  $\text{Y}_1$  je reaktivní esterifikovaná hydroxyskupina, nechá reagovat s aminem vzorce III

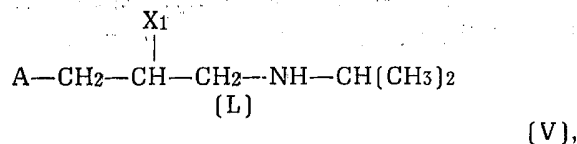


kde  $\text{Z}_3$  má výše uvedený význam nebo atom vodíku, načež se z racemátu, například frakční krystalizací oddělí L-forma.

Sloučeniny vzorce II, se mohou také připravit tak, že se sloučenina vzorce IV



nechá reagovat se sloučeninou vzorce V



kde A je reaktivní esterifikovaná hydroxylová skupina, například atom halogenu, jako je atom chloru, nebo bromu, a  $\text{X}_1$  je hydroxyl nebo A a  $\text{X}_1$  tvoří dohromady epoxyskupinu.

Nová sloučenina se může použít jako léčivo, například ve formě farmaceutických preparátů, které obsahují novou sloučeninu nebo odpovídající sůl ve směsi s například pevnými nebo kapalnými farmaceutickými vhodnými organickými nosiči pro enterální, například orální aplikaci. Pro jejich tvorbu přicházejí v úvahu ty látky, které nereagují s novou sloučeninou, jako je voda, želatina, laktosa, škrob, stearat hořečnatý, tallow, rostlinné oleje, benzylalkohol, guma, polyalkylenglykol, vazelina, cholesterol nebo jiné známé nosiče. Jako farmaceutické preparáty přicházejí v úvahu tablety, dražé, kapsle, čípky, masti, krémy, nebo kapalné formy, jako roztoky (například nálev nebo sirup), suspenze nebo emulze. Popřípadě se tyto preparáty sterilizují a nebo obsahují pomocné látky, jako jsou konzervační, stabilizační, smáčecí nebo emulgační činidla, soli pro změnu osmotického tlaku nebo pufrů. Rovněž tak mohou obsahovat jiné terapeuticky vhodné látky. Preparáty, které jsou použitelné také ve veterinární medicíně se připravují běžným způsobem. Denní dávka u teplokrevných živočichů váhy asi 75 kg je asi 10 až 100 mg per os, s výhodou asi 20 až 40 mg per os.

Následující příklady vynález blíže objasňují, aniž by jej jakýmkoliv způsobem omezovaly. Teploty jsou uvedeny ve stupních Celsia.

#### Příklad 1

6,0 g diastereoisomerů 1-[p-(β-D-glukopyranosidyloxy)fenoxyl]-3-isopropylamino-2-propanolu t. t. 157 až 160 °C/186 až 187 °C se rozpustí v 20 ml 2 N kyseliny sírové a tři hodiny se zahřívá na 80 °C. Pak se reakční směs ochladí, zalkalizuje koncentrovaným amoniakem, nasytí chloridem sodným a vytřepe ethylesterem kyseliny octové. Ethylacetátový extrakt se vysuší síranem sodným a odpaří ve vakuu vodní pumpou. Odparek krystaluje z ethylacetátu. Získá se 2,0 g (-)-1-(4-hydroxyfenoxyl)-2-hydroxy-3-isopropylaminopropanu  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 0,9 \pm 0,5^\circ$  ( $c = 1,0$  % hmot./obj. v methanolu). Působením kyseliny fumarové připravený neutrální fumarát krystaluje ze směsi methanolu a etheru a má t. t. 210 až 211 °C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -21,5^\circ \pm 0,5^\circ$  ( $c = 1,01$  % hmot./obj. v methanolu). Hydrochlorid t. t. 125 až 126 stupňů Celsia,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -28^\circ \pm 1$  (1% roztok v methanolu). Východí materiál pro tuto reakci se může připravit následujícím způsobem: 27,2 g (0,1 mol) hydrochinon-β-glukopyranosidu a 250 ml epichlorhydrinu se rozpustí v 1,0 litru ethanolu, přidá se 6,9 g (0,05 mol) uhličitany draselného a reakční směs se 6 hodin zahřívá k varu. Vyloučená sraženina se odfiltruje a filtrát se odpaří ve vakuu vodní pumpou. Odparek se rozpustí v ethanolu a filtruje se. Filtrát se ochladí a přidá se ether až do vzniku zákalu. Přitom vyloučený reakční produkt se odfiltruje a promyje etherem. Ve formě směsi obou možných diastereoisomerů se získá 4-(2,3-epoxypropoxy)-fenyl-β-D-glukopyranosid.

25 g této směsi diastereoisomerů se rozpustí v 300 ml methanolu a reakční směs se 6 hodin zahřívá k varu s 18,5 g isopropylaminu. Reakční směs se pak odpaří do sucha. Odparek se rozpustí v 35 ml vody a smísí s 11,6 g cyklohexylsulfaminové kyseliny v acetonu. K tomuto roztoku se přidá aceton až do vzniku zákalu. Přitom se začne vylučovat krystalický reakční produkt. Pro úplné vykrystalování se reakční směs nechá stát 15 hodin při 0 °C. Vyloučené krystaly se odfiltrují a překrystalují ze směsi acetonu a vody. Odstraní se tak pro další operaci nežádoucí diastereoisomer.

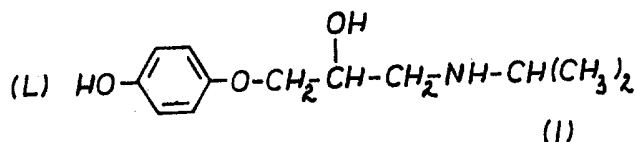
Matečné louhy odpadající při krystalizačním postupu se spojí a odpaří ve vakuu vodní pumpou na sirup, který se rozpustí v 50 ml vody. Tento roztok se filtruje na sloupci 200 ml Amberlitu IRA-400 <sup>®</sup> (silně bazický iontoměnič s trimethylamoniovými skupinami /velikost zrna 0,38 až 0,045 mm/). Sloupec se promyje vodou a eluuje se až do úplného vymytí uvolněné báze. Spojené vod-

né eluáty se odpaří k suchu ve vakuu vodní pumpy a třikrát se překrystalují ze směsi methanolu a isopropanolu. Získá se tak

druhý diastereomer 1-[p-(β-D-glukopyranosidyloxy)-fenoxy]-3-isopropylamino-2-propanol t. t. 157 až 160 °C/186 až 189 °C.

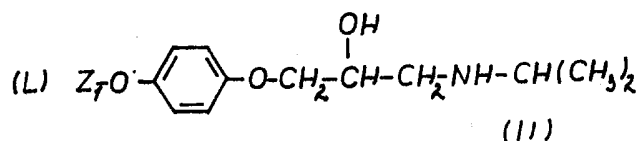
# PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy L-1-(4'-hydroxyfenoxy)-2-hydroxy-3-isopropylaminopropanu vzorce I



a jeho solí s kyselinami, vyznačený tím, že se v mírně kyselém prostředí hydrolyzuje

[-]-1-[p-(β-D-glukopyranosidyloxy)fenoxy]-3-isopropylamino-2-propanol vzorce II



kde Z<sub>1</sub> je β-D-glukopyranosidylový zbytek nebo jeho sůl s kyselinami a ze získané soli se uvolní báze a popřípadě se báze převede na sůl s kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím,

že se hydrolýza provádí v 2 N kyselině sírové.

3. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačený tím, že se báze převede na terapeuticky vhodnou sůl.