



Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12q, 32/01

Zgłoszono: 28.XII.1967 (P 124 388)

Pierwszeństwo: 30.XII.1966 dla zastrz. 1
15.VII.1967 dla zastrz. 2
Niemiecka
Republika
Federalna

MKP C07c 91/34

Opublikowano: 20.II.1973

Współtwórcy wynalazku: Herbert Köppe, Karl Zeile, Albrecht Engelhardt, Gerhard Ludwig

Właściciel patentu: C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim n/Renem (Niemiecka Republika Federalna)

Sposób wytwarzania racemicznego lub optycznie czynnego 1-(2-cyjanofenoksy)-2-hydroksy-3-izopropylaminopropanu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 1-(2-cyjanofenoksy)-2-hydroksy-3-izopropylaminopropanu o wzorze 1, o wartościowych właściwościach terapeutycznych. Związek ten wytwarza się w następujący sposób.

Związek o wzorze 2 w którym Z oznacza grupę o wzorze 3, lub grupę o wzorze $\text{—CHOH—CH}_2\text{—Hal}$, w którym Hal oznacza atom chlorowca, wprowadza się w reakcję z N,N'-dwiizopropylomocznikiem o wzorze 4, przy czym pożądaný związek tworzy się bezpośrednio w jednym stopniu.

Reakcję prowadzi się korzystnie w wysokowrzącym obojętnym rozpuszczalniku organicznym, jak tetralina, dekalina, nityl kwasu benzoowego, olej parafinowy lub w chlorowanych węglowodarach aromatycznych, lub także w stopie w temperaturze 150—220°C, korzystnie 180—200°C. Stosowanie rozpuszczalników nie miesających się z wodą ma przy tym tę zaletę, że składniki zasadowe można oddzielić bezpośrednio przez ekstrakcję kwaśnymi wodnymi roztworami. Ponadto czas reakcji wynosi poniżej 1 godziny, podczas gdy w reakcji prowadzonej w stopie korzystne jest stosowanie dłuższego czasu reakcji.

Dla przeprowadzenia reakcji nie są konieczne katalizatory. Przy stosowaniu epoksydów o wzorze 2 można jednakże podnieść wydajność przez dodatek kwaśnych katalizatorów, takich jak HCl lub HBr, co wskazuje na otwarcie pierścienia epoksydowego z wytwarzaniem chlorowcohydrazyny o

2

wzorze 2. Nowe związki można także otrzymywać w inny sposób.

W tym celu związki o wzorze 2 wprowadza się w reakcję z izopropylaminą w sposób stosowany przy tego rodzaju reakcjach lub wprowadza rodnik izopropylowy do 1-(2-cyjanofenoksy)-2-hydroksy-3-aminopropanu o wzorze 5, korzystnie przez reakcję z halogenkiem izopropylu lub redukcję alkirowanie za pomocą wodoru i acetonu lub odszczepia się grupę ochronną ze związku o wzorze ogólnym 6, w którym 6 oznacza łatwo odszczepialną hydrolytycznie grupę ochronną, korzystnie grupę acetalową.

Odmiana sposobu według wynalazku polega na tym, że 3-izopropyl-5-(2-cyjanofenoksymetylo)-oksazolidynon-(2) o wzorze 7 poddaje się hydrolyzie korzystnie za pomocą mocnych alkali lub pochodną mocznika o wzorze ogólnym 8, w którym R_1 i R_2 mają takie same lub różne znaczenie i oznaczają wodór, lub rodnik alkilowy, korzystnie niższy rodnik alkilowy, rodnik aryloalkilowy, korzystnie rodnik benzylowy lub rodnik aryłowy korzystnie rodnik fenylowy poddaje się hydrolyzie lub pirolizie.

Hydrolyzę prowadzi się korzystnie za pomocą mocnych zasad, jak wodny roztwór KOH, a piroliza przebiega łatwo bez katalizatora.

Związki o wzorze 1 wytwarza się również następująco. W trzeciorzędowej aminie o wzorze 9, w którym Sch oznacza łatwo odszczepialną grupę

ochronną aminy, taką jak rodnik benzyłowy lub acetyłowy, odszczepia się tę grupę hydrolitycznie lub hydrogenolitycznie lub 1-(2-aminofenoksy)-2-hydroksy-3-izopropylaminopropan o wzorze 10

przeprowadza się w związek o wzorze 1 przez dwu-
azowanie lub ogrzewanie z cyjankiem miedziowym.
Stosowane w procesach według wynalazku
związki wyjściowe są częściowo znane, częściowo
mogą być wytwarzane znanymi sposobami, przy
czym najczęściej wychodzi z 1-(2-cyjanofenoksy)-
2,3-epoksypropanu, 1-(2-cyjanofenoksy)-2,3-epoksy-
propan o wzorze ogólnym 2 wytwarza się przez
reakcję nitrilu kwasu 2-hydroksybenzoesowego
z epichlorohydryną w obecności ługu sodowego
i przeprowadzenie w chlorowcohydrynę o wzorze 2
w wyniku reakcji z odpowiednim kwasem chlo-
rowcowodorowym. Związek o wzorze 5 otrzymuje
się z epoksydu o wzorze 2 przez reakcję z amo-
niakiem.

Związki o wzorze 6 wytwarza się np. przez
reakcję grupy hydroksylowej chlorowcohydryny
o wzorze 2 ze związkiem dostarczającym grupę
ochronną G, np. z eterem winylowym lub dwu-
hydropiraniem i następnie reakcję związku o wzo-
rze 11, w którym G i Hal mają wyżej podane zna-
czenie z izopropylaminą.

Oksazolidynon o wzorze 7 wytwarza się np. przez
reakcję 1-(2-cyjanofenoksy)-2,3-epoksypropanu, w
obecności LiOH, z N-izopropylouretanem (otrzy-
mywanym z chloromrówczanu etylu i izopropyl-
oaminy).

Pochodną mocznika o wzorze 8 otrzymuje się
sposobem podanym w Chem. Abstr. 58/S 3337c,
według którego poddaje się reakcji 1-(2-cyjanofe-
noksy)-2,3-epoksypropan z odpowiednią pochodną
mocznika, lub związek o wzorze 6 poddaje się
reakcji z odpowiednią pochodną kwasu izocyjano-
wego i odszczepia grupę G.

Związki o wzorze ogólnym 9 wytwarza się ko-
rzystnie przez reakcję 1-(2-cyjanofenoksy)-2,3-epo-
ksypropanu z aminą o wzorze 12, w którym Sch
ma wyżej podane znaczenie, lub przez reakcję
związku o wzorze 13, w którym Kt oznacza wo-
dór lub kation, np. jon metalu alkalicznego, ze
związkiem o wzorze 14 w którym Sch i Z mają
wyżej podane znaczenie.

1-(2-aminofenoksy)-2-hydroksy - 3 - izopropyl-
aminopropan o wzorze 10 wytwarza się korzystnie
przez redukcję 1-(2-nitrofenoksy)-2-hydroksy-3-izo-
propylaminopropanu, który z kolei uzyskuje się
z 1-(2-nitrofenoksy)-2,3-epoksypropanu i izopro-
pyloaminy, przy czym 1-(2-nitrofenoksy)-2,3-epo-
ksypropan powstaje łatwo w wyniku reakcji o-ni-
trofenolu z epichlorohydryną w roztworze alka-
licznym.

Związek otrzymany sposobem według wynalaz-
ku zawiera w układzie —CHOH asymetryczny
atom węgla, a zatem występuje w postaci race-
matu lub optycznie czynnych antypodów.

Związki optycznie czynne otrzymuje się przez
stosowanie optycznie czynnych związków wyjścio-
wych lub rozdzielanie znanymi sposobem otrzy-
manego racematu na optyczne antypody, np. za po-
mocą kwasu dwubenzoilowinowego lub bromokam-
forosulfonowego.

Związek otrzymany sposobem według wynalaz-
ku ewentualnie przeprowadza się w fizjologicznie
dopuszczalne sole addycyjne z kwasami. Odpowied-
nimi kwasami są, np. kwas solny, bromowodorowy,
siarkowy, metanosulfonowy, maleinowy, octowy,
szczawiowy, mlekowy, winowy lub 8-chloroteofi-
lina.

Związek o wzorze 1 wytworzony sposobem we-
dług wynalazku, lub jego fizjologicznie dopuszczal-
ne sole addycyjne z kwasami posiadają cenne te-
rapeutyczne, zwłaszcza beta- adrenolityczne właści-
wości i dlatego mogą być stosowane u ludzi np.
do leczenia i profilaktyki chorób naczyń wieńco-
wych serca i do leczenia arytmii serca, zwłaszcza
częstoskurczu.

W doświadczeniu na świnkach morskich zwią-
zek wykazuje w zakresie działania właściwego
zwalniania czynności serca i działania antagons-
tycznego przeciwko aludrynie (aludryna=1-(3,4-
dihydroksyfenilo)-1-hydroksy-2 - izopropylami-
noetan) istotnie wyższą skuteczność i także mniej-
szą toksyczność niż znany 1-(1-naftoksy)-2-hidroksy-
3-izopropylaminopropan.

Ponadto działanie zwalniające czynności serca
występuje już przy bardzo małych dawkach i nie
daje się podnieść poza określoną wartość graniczną
przy stosowaniu wyższych dawek, co wskazuje
na brak niepożądanego kardiodepresyjnego ele-
mentu w właściwym działaniu zwalniającym czyn-
ność serca. Związek wykazuje ponadto silne dzia-
łanie przeciwartymiczne przy zatruciach strofanty-
ną G. Także interesujące są ze względów terape-
utycznych właściwości związku obniżania ciśnie-
nia krwi. Resorpcja przy podawaniu doustnym jest
również lepsza niż znanych środków beta- adreno-
litycznych.

Dawka jednostkowa związku otrzymanego spo-
sobem według wynalazku wynosi 1—150 mg, ko-
rzystnie 5—50 mg (doustnie) lub 1—20 mg (poza-
żelutowo).

Związek wytworzony sposobem według wynalaz-
ku można stosować w postaci roztworów, emulsji,
tabletek, drażetek lub leków o przedłużonym dzia-
łaniu. Tego typu formy użytkowe otrzymuje się
znanymi sposobami przy zastosowaniu używanych
do tego celu galenowych środków pomocniczych,
nośnikowych, spęczniających, wiążących, powłoko-
wych lub nadających poślizg, substancji smako-
wych, środków słodzących, środków do uzyskania
działania przedłużonego lub rozcieńczalników.
Związek otrzymany sposobem według wynalazku
można również łączyć z czynnymi farmakodyna-
micznie substancjami, takimi jak substancje dzia-
łające na rozszerzenie naczyń wieńcowych i na
nerw współczulny.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej wynala-
zek, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. 2,56 g (0,01 mola) 1-(2-cyjanofe-
noksy)-3-hydroksy-3-bromopropanolu ogrzewano w
ciągu godziny do temperatury 190—200°C w 20 ml
tetraliny z 4,32 g (0,03 mola) dwuizopropylomocz-
nika. Po schłodzeniu dodano 20 ml eteru i 20 ml
wody, po czym oddzielono składniki krystaliczne.
Obie fazy ciekłe zakwaszono HCl, fazę organiczną
oddzielono. Po ponownej ekstrakcji eterem fazę

wodną zalkalizowano NaOH i wytrąconą zasadę rozpuszczono w eterze.

Fazę eterową, po wysuszeniu nad $MgSO_4$, zateżono, po czym otrzymaną pozostałość przekrystalizowano z układu octan etylu/eter naftowy, a wyodrębnione kryształy, po rozpuszczeniu w małej ilości etanolu, zadano eterowym HCl. Po dodaniu eteru wykrystalizował bezbarwny chlorowodorek.

Otrzymano chlorowodorek 1-(2-cyjanofenoksy)-2-hydroksy-3-izopropylaminopropanu, o temperaturze topnienia 132—135°C.

Przykład II. 26,2 g (0,15 mola) 1-(2-cyjanofenoksy)-2,3-epoksypropanu rozpuszczono w 150 ml etanolu, dodano 23,6 g (0,4 mola) izopropylaminy i po 10-godzinnym pozostawieniu w temperaturze pokojowej ogrzewano do wrzenia w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie oddestylowano rozpuszczalnik pod próżnią, pozostałość ługowano rozcieńczonym kwasem solnym i odsączono od części nierozpuszczalnych.

Kwaśną fazę wodną zalkalizowano ługiem sodowym, wytrąconą oleistą zasadę ekstrahowano wielokrotnie eterem, fazę organiczną wysuszone nad siarczanem sodu i oddestylowano eter. Otrzymano 26 g surowego 1-(2-cyjanofenoksy)-2-hydroksy-3-izopropylaminopropanu, który przekrystalizowano z octanu etylu przy dodatku eteru naftowego.

Krystaliczny produkt rozpuszczono w alkoholu, zadano eterowym roztworem HCl, po czym odsączono wytrącony krystaliczny chlorowodorek. Otrzymano chlorowodorek 1-(2-cyjanofenoksy)-2-hydroksy-3-izopropylaminopropanu. Temperatura topnienia 133—135°C.

Przykład III. 1,14 g (0,005 mola) chlorowodoru 1-(2-cyjanofenoksy)-2-hydroksy-3-aminopropanu i 1,7 g (0,014 mola) bromku izopropylu, po dodaniu 1,26 g (0,005 mola) węglanu sodu, ogrzewano w ciągu 15 godzin, przy mieszaniu pod chłodnicą zwrotną w 15 ml mieszaniny składającej się z pięciu części czterohydrofuranu i jednej części dwumetyloformamidu. Po oddestylowaniu mieszaniny rozpuszczalników pod próżnią zmniejszonym ciśnieniem, otrzymaną pozostałość ługowano na ciepło rozcieńczonym NaOH, a fazę wodną ekstrahowano eterem. Fazę organiczną po przemyciu wodą, wysuszone nad $MgSO_4$. Po oddestylowaniu eteru otrzymano stałą pozostałość, którą przekrystalizowano z octanu etylu z dodatkiem eteru naftowego.

Krystaliczną zasadę rozpuszczono w etanolu, dodano eterowy HCl, po czym wytrącony produkt krystaliczny odsączono. Otrzymano chlorowodorek 1-(2-cyjanofenoksy)-2-hydroksy-3-izopropylaminopropanu. Temperatura topnienia 135—137°C.

Przykład IV. 1 g eteru czterohidropiranylowego 1-izopropylamino-3-(2-cyjanofenoksy)-2-propanolu w 20 ml rozcieńczonego HCl ogrzewano na łaźni wodnej w ciągu 3 godzin. Po schłodzeniu zalkalizowano za pomocą NaOH i wielokrotnie ekstrahowano eterem. Fazę organiczną wysuszone nad $MgSO_4$, zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rozpuszczono w małej ilości etanolu. Po dodaniu eterowego roztworu HCl i eteru wykrystalizował chlorowodorek 1-(2-

-cyjanofenoksy)-2-hydroksy-3-izopropylaminopropanu w postaci bezbarwnych kryształów, które po wydzieleniu i suszeniu topnieją w temperaturze 133—136°C.

Przykład V. 5,2 g (0,02 mola) 3-izopropyl-5-(2-cyjanofenoksymetylo)-oksazolidynonu-(2) rozpuszczono w 40 ml etanolu i po dodaniu roztworu 10 g KOH w 15 ml wody ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1,5 godziny. Po oddestylowaniu etanolu pod zmniejszonym ciśnieniem fazę wodną ekstrahowano wielokrotnie eterem. Po wysuszeniu fazy eterowej nad $MgSO_4$ eter oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem, a otrzymaną zasadową pozostałość przekrystalizowano z octanu etylu. Następnie zasadę rozpuszczono w etanolu, dodano eterowy HCl i wydzielono wytrącony w postaci krystalicznej chlorowodorek.

Po ponownej krystalizacji z układu etanol/eter uzyskano 1,6 g czystej substancji o temperaturze topnienia 133—135°C. Otrzymano chlorowodorek 1-(2-cyjanofenoksy)-2-hydroksy-3-izopropylaminopropanu.

Przykład VI. 3,2 g (0,01 mola) N,N'-dwuizopropyl-N-(2-hydroksy-3-m-cyjanofenoksypropyl)-moczniaka rozpuszczono w 10 ml tetraliny, dodano na końcu łopatką chlorku litu i ogrzewano w ciągu 2 godzin do temperatury 190—200°C. Po schłodzeniu wytrząsano roztwór z rozcieńczonego HCl. Fazę wodną zalkalizowano za pomocą NaOH, a wytrąconą zasadę rozpuszczono w eterze. Po wysuszeniu fazy eterowej nad $MgSO_4$ oddestylowano eter, a otrzymaną pozostałość przekrystalizowano z octanu etylu z dodatkiem eteru naftowego.

Substancję stałą rozpuszczono w etanolu i wytrącono chlorowodorek w postaci krystalicznej przez dodatek eterowego roztworu HCl. Po wydzieleniu i wysuszeniu otrzymano 0,5 g czystego chlorowodoru 1-(2-cyjanofenoksy)-2-hydroksy-3-izopropylaminopropanu o temperaturze topnienia 134—136°C.

Przykład VII. 1,5 g (0,0054 mola) 1-(2-cyjanofenoksy)-2-hydroksy-3-(N-acetylo)-N-izopropylaminopropanu rozpuszczono w 20 ml absolutnego etanolu, dodano 0,5 g KOH i ogrzewano w ciągu godziny podczas mieszania pod chłodnicą zwrotną. Następnie oddestylowano rozpuszczalnik, a otrzymaną pozostałość wyługowano na ciepło wodą. Części rozpuszczalne rozpuszczono w eterze, fazę eterową przemyciło wodą i wysuszone nad $MgSO_4$. Po oddestylowaniu eteru otrzymano 0,95 g surowej zasady, którą rozpuszczono w etanolu i zadano eterowym roztworem HCl. Po dodaniu eteru wykrystalizował chlorowodorek. Otrzymano chlorowodorek 1-(2-cyjanofenoksy)-2-hydroksy-3-izopropylaminopropanu. Temperatura topnienia 137—139°C.

Przykład VIII. 2,97 g (0,01 mola) chlorowodoru 1-(2-aminofenoksy)-2-hydroksy-3-izopropylaminopropanu rozpuszczono w mieszaninie składającej się z 3,5 ml stężonego HCl i 20 ml H_2O , następnie wkroplono w ciągu 15 minut 1,4 g (0,02 mola) $NaNO_2$ rozpuszczonego w 10 ml H_2O , przy czym utrzymywano temperaturę 10°C oraz miesza-

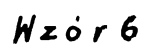
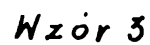
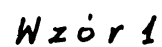
Po 3 minutach wkraplano w ciągu 15 minut w temperaturze 80—90°C mieszaninę składającą się z 5 g siarczanu miedzi i 5,6 g cyjanku miedzi i 30 ml H₂O, ogrzaną podczas mieszania do temperatury 90°C i dla zakończenia reakcji utrzymano w ciągu następnych 15 minut w tej temperaturze. Po schłodzeniu usunięto żywiczne składniki, a wodny przesącz ekstrahowano chloroformem. Fazę organiczną wysuszono nad MgSO₄, a chloroform oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymaną stałą pozostałość przekrystalizowano z octanu etylu z dodatkiem eteru naftowego. Zasadę rozpuszczono w etanolu i zadano eterowym roztworem HCl, po czym dodano eter wytrącając chlorowodorek w postaci krystalicznej. Otrzymano chlorowodorek 1-(2-cyjanofenoksy)-2-hydroksy-3-izopropylloaminopropanu. Temperatura topnienia 135—137°C.

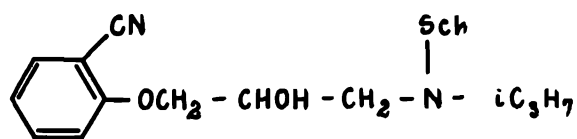
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania racemicznego lub optycznie czynnego 1-(2-cyjanofenoksy)-2-hydroksy-3-izopropylloaminopropanu o wzorze 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym Z oznacza grupę o wzorze 3 lub grupę o wzorze —CHOH—CH₂—Hal, w której Hal oznacza atom chlorowca, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 4, lub związek o wzorze ogólnym 2 poddaje się reakcji z izopropylloaminą, lub do 1-(2-cyjanofenoksy)-2-hydroksy-3-aminopropanu o wzorze 5 wpro-

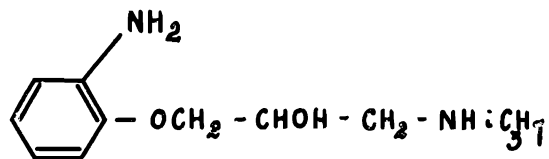
wadza się rodnik izopropylowy, korzystnie przez reakcję z halogenkiem izopropylu lub redukcyjne alkiłowanie za pomocą wodoru i acetonu, lub odszczepia grupę ochronną w związku o wzorze 6, w którym G oznacza hydrolitycznie odszczepialną grupę ochronną, korzystnie grupę acetalową i zastępuje wodorem, po czym w przypadku otrzymania produktu końcowego w postaci racematu, produkt ten ewentualnie rozdziela się w znany sposób na optyczne antypody, a uzyskane związki o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w fizjologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami.

2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że poddaje się hydrolizie 3-izopropyllo-5-(2-cyjanofenoksymetylo)-oksazolidynon-(2) o wzorze 7, lub pochodną mocznika o wzorze ogólnym 8, w którym R₁ i R₂ mają takie same lub różne znaczenie i oznaczają wodór, rodnik alkiłowy, rodnik aryloalkilowy, lub aryłowy poddaje się hydrolizie lub pirolizie, lub w trzeciorzędowej aminie o wzorze 9, w którym Sch oznacza łatwo odszczepialną aminową grupę ochronną, jak reszta benzyłowa lub acetylowa, grupę tę zastępuje się hydrogenolitycznie lub hydrolitycznie wodorem lub 1-(2-aminofenoksy)-2-hydroksy-3-izopropylloaminopropan o wzorze 10 dwuazuje lub ogrzewa z cyjankiem miedziawym i tak otrzymany związek ewentualnie przeprowadza się w fizjologicznie dopuszczalną sól addycyjną z kwasem.

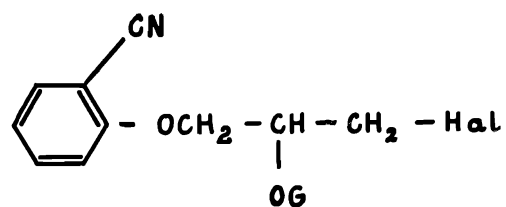




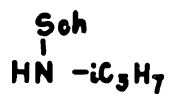
Wzór 9



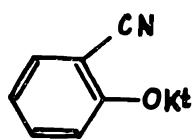
Wzór 10



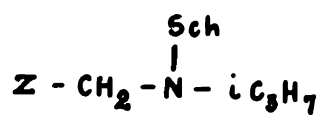
Wzór 11



Wzór 12



Wzór 13



Wzór 14