



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 22.11.78 (P.227274)

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 02.06.80

Opis patentowy opublikowano: 30.09.1983

Int. Cl.³ C07C 127/17

Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Imperial Chemical Industries Limited, Londyn
(Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych alkanoloaminy

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych alkanoloaminy, posiadających właściwości pobudzania serca.

Z opisu patentowego polskiego nr 94 580 znane są pochodne alkanoloaminy o wzorze 1, w którym Y może oznaczać grupę iminową, alkiloiminową, iminoalkilenową lub iminoalkilenoksy, a R¹ może oznaczać atom wodoru lub rodnik węglowodorowy, taki jak alkilowy, alkenylowy, cykloalkilowy lub aryłowy. Stwierdzono tam, że związki te oprócz blokowania adrenergicznych β-receptorów wykazują również wyraźne działanie pobudzające serce. Definicja wzoru 1 nie obejmuje takich przypadków, gdy Y oznacza dwupodstawioną grupę iminową, a R¹ jest alifatycznym podstawnikiem, przy czym sumaryczna grupa YR¹ zawiera atom tlenu, a więc są to związki poza zakresem wyznaczonym wzorem ogólnym 1.

Uważa się, że idealny środek pobudzający serce powinien powodować u psa, u którego usunięto odruchy sercowe, zwiększenie szybkości tętna o około połowę takiego zwiększenia wywołanego izoprenaliną w takich samych warunkach, korzystnie o 45–60% zwiększenia wywołanego izoprenaliną; poza tym środek ten powinien to zwiększenie szybkości tętna powodować przy małej dawce doustnej oraz przy tej dawce zasadniczo nie powinien występować efekt obniżenia ciśnienia krwi, jaki daje przy tej dawce izoprenalina. Żaden ze związków znanych z cytowanego opisu patentowego nr 94 580

2

nie wykazuje tak zrównoważonych właściwości, które dalej będą umownie określane jako właściwości kardioselektywnego stymulanta β-adrenergicznego, jakkolwiek wiele z tych związków wykazuje wyraźne właściwości pobudzania serca.

Obecnie nieoczekiwanie stwierdzono, że pewne związki pod względem budowy podobne do związków znanych z cytowanego opisu patentowego nr 94 580, lecz nie objęte wzorem 1, posiadają pożądane zrównoważone właściwości kardioselektywnego stymulanta β-adrenergicznego.

Nowe pochodne alkanoloaminy wytwarzane sposobem według wynalazku objęte są wzorem ogólnym 2, w którym R³ i R⁴ są takie same lub różne i niezależnie oznaczają atom wodoru lub grupę hydroksy, przy tym co najmniej jeden z symboli R³ i R⁴ oznacza grupę hydroksy, R oznacza atom wodoru, rodnik metylowy lub etylowy, a R² oznacza rodnik metylowy, etylowy lub grupę o wzorze —CH₂CH₂OR, w którym R ma wyżej podane znaczenie, albo R i R² razem tworzą rodnik —CH₂—CH₂—. Wzór 2 obejmuje także sole addycyjne z kwasami tych alkanoloamin.

Pochodne alkanoloaminy o wzorze 2 posiadają niesymetryczny atom węgla, to jest w grupie —CHOH— w łańcuchu bocznym, mogą więc istnieć zarówno w postaciach racemicznych, jak i w postaciach optycznie czynnych. Wynalazek zatem obejmuje swym zakresem wytwarzanie racemicznych i optycznie czynnych postaci alkanoloamin

o wzorze 2 o wyżej wspomnianych właściwościach stymulantą β -adrenergicznego. Wiadomo przy tym dobrze, jak się rozdziela racematy na postaciach optycznie czynnych i jak oznacza się ich właściwości pobudzania adrenergicznych β -receptorów. Poza tym należy przyjąć, że na ogół działanie pobudzające adrenergiczne β -receptory przeważa u tych postaci optycznie czynnych, u których wspomniana grupa $-\text{CHOH}-$ posiada konfigurację absolutną „S”.

Odpowiednimi solami alkanoloamin o wzorze 2, są, na przykład, sole kwasów nieorganicznych, takie jak chlorowodorek, bromowodorek, fosforan lub siarczan, lub sole kwasów organicznych, jak szczawian, fumaran, mleczań, winian, octan, salicylan, cytrynian, benzoetan β -naftoesan, adypinian lub 1,1-metyleno-bis-(2-hydroksy-3-naftoesan), albo sole z kwasami żywicami syntetycznymi, np. z sulfonowanym polistyrenem.

Konkretnie pochodne alkanoloaminy wytworzone sposobem według wynalazku zostały opisane w przytoczonych dalej przykładach. Spośród tych związków szczególnie korzystny jest 1-(p-hydroksy-fenoksy)-3- β -(morfolinokarbonamido)-etyloamino-propanol-2, zwłaszcza jego S-(-)-izomer, lub jego sól addycyjna z kwasem.

Według wynalazku, sposób wytwarzania pochodnych alkanoloaminy o wyżej określonym wzorze ogólnym 2 polega na tym, że poddaje się reakcji związek o wzorze 3, w którym R^{13} i R^{14} mogą być takie same lub różne i niezależnie oznaczają atom wodoru lub grupę R^5O- , w której R^5 oznacza atom wodoru lub grupę ochronną ulegającą hydrogenolizie lub hydrolizie, pod warunkiem że co najmniej jeden z symboli R^{13} i R^{14} oznacza wyżej określoną grupę R^5O- , R^7 oznacza atom wodoru lub grupę ochronną ulegającą hydrogenolizie lub hydrolizie, a Z oznacza rodnik odszczepialny, taki jak chlorowec, grupa sulfonyloksy lub fenoksy, z aminą o wzorze $\text{NHR}^2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}$, w którym R i R^2 mają wyżej podane znaczenia, po czym w przypadku gdy R^5 i/lub R^7 oznacza grupę ochronną, usuwa się jedną lub więcej tych grup na drodze hydrogenolizy lub hydrolizy i w razie potrzeby racemiczną postać pochodnej alkanoloaminy rozdziela się na optycznie czynne postaci enancjomorficzne i/lub pochodną alkanoloaminy w postaci wolnej zasady przeprowadza się w nietoksyczną farmaceutycznie dopuszczalną sól addycyjną z kwasem przez poddanie jej reakcji z odpowiednim kwasem.

Optycznie czynne postaci enancjomorficzne związków o wzorze 2 można otrzymać przez rozdzielanie odpowiedniego racematu w zwykły sposób. Rozdzielenie takie może polegać na następującym postępowaniu: wytworzony według wynalazku racemat alkanoloaminy o wzorze 2 poddaje się reakcji z kwasem optycznie czynnym, następnie otrzymaną diastereoizomeryczną mieszaninę soli krystalizuje się z rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika, np. z etanolu, po czym optycznie czynną alkanoloaminę uwalnia się z jej soli przez potraktowanie zasadą. Jako kwas optycznie czynny odpowiedni jest np. kwas (+)- lub (-)-O, O-dwu-p-toluolowinowy lub (-)-2,3:4,5-dwu-O-izopropylideno-2-keto-L-gulonowy.

W celu ułatwienia rozdzielania racematu, do otrzymanej alkanoloaminy, po pierwotnej krystalizacji frakcyjnej i po uwolnieniu jej z soli, można dodać substancję ułatwiającą rozpuszczanie, np. aminę pierwszorzędową, taką jak alliloamina, w rozcieńczalniku lub rozpuszczalniku stosunkowo niepolarnym, np. w eterze naftowym.

Pochodną alkanoloaminy o wzorze 2 otrzymaną w postaci wolnej zasady można przeprowadzić w sól addycyjną poddając ją reakcji z kwasem w zwykły sposób.

Gdy R^5 lub R^7 oznacza grupę ochronną, korzystnie jest to grupa benzylowa, którą korzystnie usuwa się hydrogenolitycznie.

Korzystną grupę związków o wzorze 1 otrzymuje się poddając reakcji związek o wzorze 3, w którym R^{13} i R^{14} oznaczają grupy R^5O- , w których R^5 oznacza grupę benzylową, R^7 oznacza również grupę benzylową, a Z ma wyżej podane znaczenie, z aminą o wzorze $\text{NHR}^2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}$, w którym R i R^2 mają wyżej podane znaczenia i grupy benzytowe usuwa się hydrogenolitycznie, albo poddaje się reakcji związek o wzorze 3, w którym R^{13} oznacza atom wodoru, R^{14} oznacza grupę R^5O- , w której R^5 ma wyżej podane znaczenie oraz R^7 i Z mają wyżej podane znaczenia, z aminą o wzorze $\text{NHR}^2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}$, w którym R i R^2 razem tworzą rodnik etylenowy.

Jak wspomniano wyżej, nowe pochodne alkanoloaminy oraz ich sole addycyjne z kwasami wykazują działanie pobudzające adrenergiczne β -receptory, a co więcej, działanie to jest kardioselektywne. Działanie to można stwierdzić na podstawie wzrostu szybkości tętna serca pod wpływem badanego związku podanego psu, któremu uprzednio podano syro-singopinę, aby usunąć katecholaminy i któremu przecięto nerwy błędne w celu odizolowania serca, oraz niewystępowania obniżenia ciśnienia krwi w oderwanej kończynie tylnej tego samego psa, gdy perfuzja krwi w tej kończynie odbywa się przy stałym przepływie objętościowym.

W odróżnieniu od izoprenaliny, znanego środka pobudzającego serce, korzystna nowa pochodna alkanoloaminy lub jej sól addycyjna przy podawaniu doustnym dobrze jest wchłaniana i charakteryzuje ją znaczny okres działania. Nie zaobserwowano przy tym żadnych objawów toksycznych nowych alkanoloamin dla dawek wywołujących skuteczne pobudzenie serca u psów.

Alkanoloaminy wytwarzane sposobem według wynalazku można podawać zwierzętom ciepłokrwistym, w tym ludziom, w postaci środków farmaceutycznych, w których jako składnik aktywny występuje co najmniej jedna taka alkanoloamina, lub jej sól addycyjna z kwasem, oraz rozcieńczalnik lub nośnik dopuszczalny pod względem farmaceutycznym. Odpowiednimi postaciami środka farmaceutycznego są tabletki, kapsułki, wodne lub olejowe roztwory lub zawiesiny, emulsje, wodne lub olejowe roztwory lub zawiesiny do wstrzykiwań, proszki do dyspergowania, spray lub aerozol.

Środek farmaceutyczny oprócz nowych alkanoloamin może zawierać jeden lub więcej takich leków, jak środki uspokajające, np. fenobarbion,

meprobamat, chloropromarin, środki uspokajające pochodne diazepiny, np. chlorodiazepoksyd i diazepam, środek rozszerzający naczynia, np. trójazotan gliceryny, czteroazotan pentaerytrytu i dwuazotan izosorbidu, środek moczopędny, np. chlo-

rtiazyd, środek obniżający ciśnienie, np. rezerpina, betanidyna i guanetidyna, środek stabilizujący błonę sercową, np. chinidyna, środki przeciwko chorobie Parkinsona i innym drżeniom, np. benzheksol, środek tonizujący serce, np. preparaty z naparstnicy, środki blokujące adrenergiczne α -receptory, np. fentolamina i środek sympatykotoniczny, np. izoprenalina, orciprenalina, adrenalina i efedryna.

Przewiduje się, że do leczenia ostrych lub chronicznych niewydolności serca u ludzi powinno się stosować dawki całodienne 10–200 mg, z podziałem na dawki co 6–8 godzin lub dożylnie w dawkach 1–100 mg. Korzystna postać leku, tabletki lub kapsułki, powinna zawierać 10 mg lub 50 mg składnika aktywnego. Do wstrzykiwań korzystną postacią jest wyjałowiony roztwór wodny alkanoloaminy lub jej soli addycyjnej z kwasem, w ilości 0,05–1% wagowych, a zwłaszcza 0,1% wagowych, składnika aktywnego.

Wynalazek ilustrują, nie ograniczając jego zakresu, następujące przykłady.

Przykład I. Do mieszanego roztworu 4,06 g 3-N-(β -aminoetylo)-N-benzylamino-1-(p-benzylloksyfenoksypropanolu-2 w 15 ml toluenu dodano najpierw 2,5 g wodorowęglanu sodu, a następnie 1,6 g chloromrówczanu fenylu, przy wzroście temperatury mieszaniny do 50°C. Następnie dodano wody i odsączono osad, który przemyto toluenem i wysuszono. Otrzymano 3-N-(β -fenoksykarbonamidoetylo)-N-benzylamino-1-(p-benzylloksyfenoksy)propanol-2 o temperaturze topnienia 63–65°C.

2,63 g tego związku, 0,48 g morfoliny i 25 g toluenu przez 72 godziny ogrzewano w 100°C, po czym schłodzono i rozcieńczono eterem. Mieszaninę przemyto 2 n wodnym wodorotlenkiem sodowym, a następnie wodą, wysuszono i odparowano do sucha pod obniżonym ciśnieniem. Otrzymała pozostałość rozpuszczono w mieszaninie 20 ml etanolu i 20 ml kwasu octowego, dodano 0,1 g 30% katalizatora-pallad na węglu drzewnym i całość wstrząsano z wodorem w temperaturze pokojowej i pod normalnym ciśnieniem, dopóki nie uległo pochłonięciu 250 ml wodoru. Po przesączeniu odparowano do sucha pod obniżonym ciśnieniem i pozostałość rozpuszczono w etanolu.

Następnie dodano w nadmiarze nasyconego roztworu kwasu szczawiowego w etanolu. Wytrącony osad odsączono, przemyto wrzącym etanolem i wysuszono. Otrzymano wodoroszczawian 1-(p-hydroksyfenoksy)-3- β -morfolinokarbonamido/-etyloaminopropanolu-2, temperatura topnienia 168–169°C (z rozkładem).

Postępowano jak wyżej, stosując odpowiedni m-benzylloksyfenoksy-związek zamiast p-benzylloksyfenoksy-związku i otrzymano wodoroszczawian 1-/m-hydroksyfenoksy/-3- β -morfolinokarbonami-

do/etyloaminopropanolu-2 o temperaturze topnienia 122–126°C.

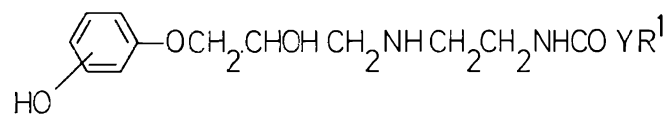
Przykład II. Postępowano jak opisano w przykładzie I, lecz zamiast morfoliny stosowano odpowiednią aminę. Otrzymano następujące związki o wzorze 4 (tabela).

Tabela

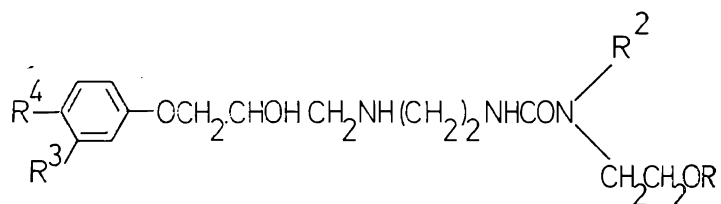
R	R ²	Sól	Temperatura topnienia °C
H	metyl	chlorowodorek dwuwodnian wodoroszczawian	olej
metyl	metyl	wodoroszczawian	158–160
H	etyl	wodoroszczawian	149–151
H	β -hydroksyetyl	półwodnian chlorowodorek trójwodnian	olej

Zastrzeżenie patentowe

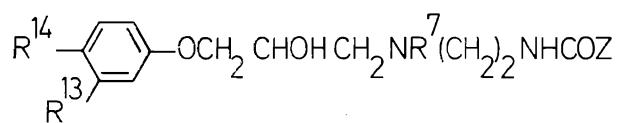
Sposób wytwarzania nowych pochodnych alkanoloaminy o wzorze ogólnym 2, w którym R¹ i R⁴ mogą być takie same lub różne i niezależne oznaczają atom wodoru lub grupę hydroksy, pod warunkiem, że co najmniej jeden z symboli R³ i R⁴ oznacza grupę hydroksy, R oznacza atom wodoru, rodnik metylowy lub etylowy, a R² oznacza rodnik metylowy lub etylowy lub grupę o wzorze $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}$, w którym R ma wyżej podane znaczenie, albo R i R² łączą się tworząc razem rodnik $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, ewentualnie w postaci nietoksycznych, farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami, **znamienny** tym, że podaje się reakcji związków o wzorze 3, w którym R¹³ i R¹⁴ są takie same lub różne i niezależne oznaczają atom wodoru lub grupę R⁵O-, w której R⁵ oznacza atom wodoru lub grupę ochronną ulegającą hydrogenolizie lub hydrolizie, pod warunkiem, że co najmniej jeden z symboli R¹³ i R¹⁴ oznacza wyżej określoną grupę R⁵O-, R⁷ oznacza atom wodoru lub grupę ochronną ulegającą hydrogenolizie lub hydrolizie, a Z oznacza rodnik odszczepialny, taki jak chlorowec, grupa sulfonyloksy lub fenoksy, z aminą o wzorze $\text{NHR}^6\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-OR}$, w którym R i R² mają wyżej podane znaczenia, po czym, w przypadku gdy R⁵ i/lub R⁷ oznacza grupę ochronną, usuwa się jedną lub więcej tych grup na drodze hydrogenolizy lub hydrolizy i ewentualnie racemiczną postać pochodnej alkanoloaminy rozdziela się na optycznie czynne postaci enancjomorficzne i/lub pochodną alkanoloaminy w postaci wolnej zasady przeprowadza się w nietoksyczną, farmaceutycznie dopuszczalną sól addycyjną z kwasem przez poddanie jej reakcji z kwasem.



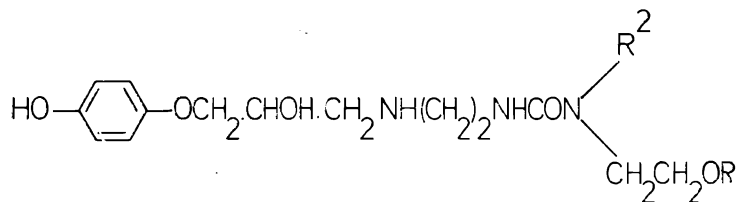
WZOR 1



WZOR 2



WZOR 3



WZOR 4