



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

199573
(11) (B2)

(22) Přihlášeno 03 02 75
(21) (PV 5422-78)
(32) (31) (33) (Právo přednosti od 08 02 74
(1773/74) Švýcarsko
(40) Zveřejněno 31 10 79
(45) Vydáno 15 07 83

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

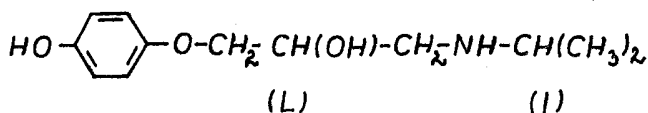
(72) Autor vynálezu SCHRÖTER HERBERT, FÜLLINS DORF (Švýcarsko), CARLSSON ENAR INGEMAR, KUNGSBACKA, PERSSON NILS HENRY ALFONS, DALBY, SAMUELSSON GUSTAV BENNY ROGER, MÖLNLYCKE a WETTERLIN KJELL INGVAR LEOPOLD, SÖDRA SANDBY (Švédsko)
(73) Majitel patentu CIBA-GEIGY AG, BASILEJ (Švýcarsko)

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

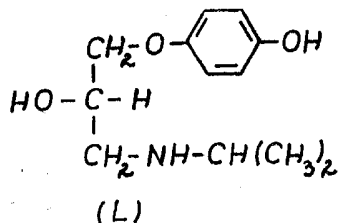
1

2

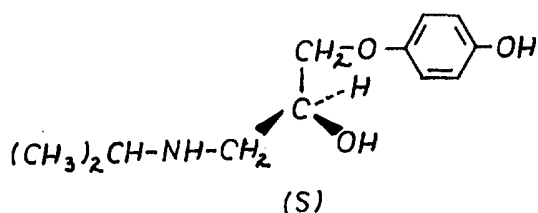
Vynález se týká způsobu přípravy nového L-1-(4'-hydroxyfenoxy)-2-hydroxy-3-isopropylaminopropanu vzorce I



Fischerova projekce sloučeniny vzorce I je:



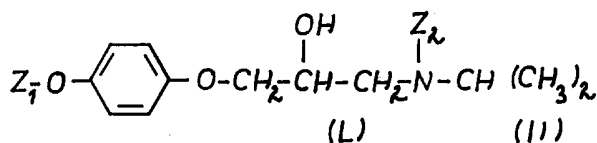
a odpovídá S-formě v Cahn-Ingold-Prelogově nomenklatuře:



Nová sloučenina má cenné farmakologické vlastnosti, zejména účinek na adrenergické β -receptory. Tak specificky stimuluje kardinální β -receptory. Zejména působí pozitivně inotropně a chronotropně na izolovanou 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 mg/kg intravenosně. Jak plyne z pokusů na narkotizovaných kočkách, nepůsobí nová sloučenina v uvedených dávkách, které jsou jasně pozitivně inotropně a chronotropně účinné vůbec nebo pouze minimálně na pokles tlaku krve v arteriích, to je stimuluje specificky kardinální β -receptory ve srovnání s β -receptory u cév a odlišuje se tak kvalitativně od isoproterenolu, který stejně silně stimuluje β -receptory srdce a cév. Vzhledem k tomu, že pokles tlaku vede ke tachykardii, lze počítat, že při použití u lidí v dávkách, které stejně silně působí pozitivně inotropně, bude docházet 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 svalů a to buď samotná nebo v kombinaci s jinými preparáty, jako jsou například srdeční



kde alespoň jeden ze zbytků Z_1 a Z_2 je α -arylalkylový zbytek a zbylý zbytek je atom vodíku, nebo odpovídající sůl této sloučeniny a popřípadě se ze získané L-soli uvolní báze nebo se získaná L-báze převede na sůl s kyselinou.

Redukcí odštěpitelné zbytky Z_1 a/nebo Z_2 jsou například α -arylalkylskupina, jako je benzyl, α -arylalkoxykarbonylskupina, jako je benzyloxykarbonylskupina, které se mohou odštěpit běžným způsobem, například hydrogenolýzou, zejména vodíkem v přítomnosti hydrogenačního katalyzátoru, například sulfidovaného palladia na uhlí.

Při provádění redukce se musí pracovat tak, aby nebyly napadeny jiné redukovatelné skupiny. Zejména při popsané redukci s katalytickým vodíkem za použití nesulfidovaného hydrogenačního katalyzátoru se pracuje při nízké teplotě, například mezi -50 a $+50^\circ\text{C}$, s výhodou při 0 až 25°C .

Podle reakčních podmínek a výchozích látek se získá konečný produkt buď ve volné formě nebo ve formě soli s kyselinami, které rovněž spadají do rozsahu vynálezu. Tak se mohou například získat bazické, neutrální nebo smíšené soli s 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 iontoměniče. Na druhou stranu může získaná volná báze tvořit soli s anorganickými nebo organickými kyselinami. Pro přípravu soli s kyselinami se mohou zejména použít ty kyseliny, které se hodí pro tvorbu terapeuticky použitelných soli. 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,

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 $2,0$ $\mu\text{g/kg/minutu}$.

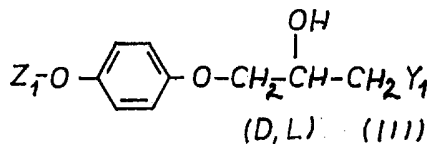
L-1-(4'-hydroxyfenoxi)-2-hydroxy-3-iso-propylaminopropan se podle vynálezu připraví tak, že se vodíkem v přítomnosti palladia na uhlí jako katalyzátoru redukuje derivát hydrochinonu obecného vzorce II

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.

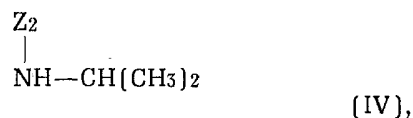
Tyto a jiné soli nové sloučeniny, jako jsou například pikráty se mohou také použít pro čištění volné báze tak, že se volná báze převede na sůl, tato se oddělí a ze soli se znovu uvolní báze. Vzhledem k úzkému vztahu mezi novou sloučeninou ve volné formě a ve formě jejích soli se ve výše uvedeném a následujícím 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 Z_1 je α -aralkylový zbytek a Z_2 je atom vodíku nebo α -aralkylový zbytek se mohou například připravit tak, že se sloučenina vzorce III

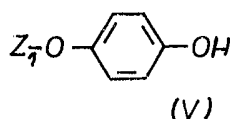


kde Z_1 má výše uvedený význam a Y_1 je reaktivní esterifikovaná hydroxyskupina, nechá reagovat běžným způsobem se sloučeninou vzorce IV

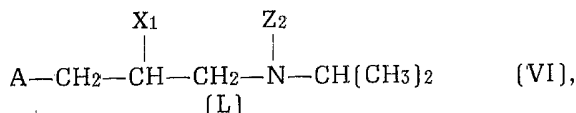


kde Z_2 má výše uvedený význam, načež se z racemátu, například frakční krystalizací, oddělí L-forma.

Sloučeniny vzorce II, kde Z_1 je α -aralkylový zbytek a Z_2 je atom vodíku nebo α -aralkylový zbytek se mohou připravit tak, že se sloučenina vzorce V



nechá reagovat se sloučeninou vzorce VI



kde A je reaktivní esterifikovaná hydroxylová skupina, například atom halogenu, jako je atom chloru nebo bromu a X_1 je hydroxyl nebo A a X_1 tvoří dohromady epoxyskupinu nebo jestliže Z_2 je atom vodíku, tvoří A spolu s atomem vodíku aminoskupiny přímou vazbu.

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 farmaceuticky vhodnými organickými nosiči pro enterální, například orální parenterální aplikaci. Pro jejich tvorbu přicházejí v úvahu ty látky, které nereagují s novou sloučeninou, jako je voda, želatina, laktoza, škrob, stearát hořečnatý, talek, rostlinné oleje, benzylaikhol, guma, polyalkylenglykol, vaselina, cholesterol nebo jiné známé nosiče. Jako farmaceutické preparáty přicházejí na příklad v úvahu tablety, dražé, kapsle, čípky, masti, krémy, nebo kapalně 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 pufry. 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

a) Roztok 1,6 g 1-isopropylamino-2S-hydroxy-3-(4-benzyloxyfenyloxy)-propan hydrochloridu v 160 ml ethanolu se hydrogenuje při normálním tlaku na 0,2 g 5% palladia na uhlí. Po spotřebě vypočteného množství

vodíku se katalyzátor odfiltruje a roztok se odpaří k suchu. Odparek se rozpustí v 45,6 ml 0,1 N roztoku hydroxidu sodného a roztok se extrahuje ethylacetátem. Organická fáze se po vysušení síranem hořečnatým odpaří k suchu a odparek se překrystaluje z ethylacetátu a získá se 1-isopropylamino-2S-hydroxy-3-(4'-hydroxyfenyloxy)-propan, t. t. 127 až 128 °C, $[\alpha]_D^{20} = -1^\circ \pm 1^\circ$, $[\alpha]_{H_g}^{20} = +2^\circ \pm 1^\circ$ (methanol, c = 0,940).

Roztok 0,7 g získaného 1-isopropylamino-2S-hydroxy-3-(4'-hydroxyfenyloxy)propanu v 5 ml methanolu, se smísí s 9,1 ml 4% roztoku kyseliny fumarové v methanolu. Pak se přidá ether až do vzniku zákalu a roztok se ochladí. Získané krystaly se odfiltrují, vysuší a izoluje se 1-isopropylamino-2S-hydroxy-3-(4'-hydroxyfenyloxy)-propan. 1/2 fumarát t. t. 209 až 211 °C, $[\alpha]_D^{20} = -23^\circ \pm 1^\circ$, $[\alpha]_{H_g}^{20} = -68^\circ \pm 1^\circ$ (methanol c = 1,061). Hydrochlorid t. t. 125 až 126 °C, 129 až 130 stupňů Celsia, $[\alpha]_D^{20} = -26^\circ \pm 1^\circ$ (methanol c = 1).

Výchozí materiál se může připravit následujícím způsobem:

b) K tavenině 100 g 5,6-anhydro-1,2-O-isopropyliden- α -D-glukofuranosy a 100 g hydrochinonmonobenzyloetheru, ohřáté na 120 °C se přidá několik kapek pyridinu, přičemž vnějším chlazením vlažnou vodou se vnitřní teplota udržuje pod 140 °C. Po odpadnutí exotermní reakce se reakční směs míchá ještě 30 minut při 140 °C a pak se ochladí na 80 °C, zředí 500 ml methanolu a pak vodou do vzniku zákalu. Po několikahodinovém stání při 0 °C se vyloučené krystaly odfiltrují, překrystalují z methanolu a získá se 1,2-O-isopropyliden-6-O-(4'-benzyloxyfenyl)- α -D-glukofuranosa, t. t. 99 až 102 °C, Rf = 0,25 na tenké vrstvě silikagelu v systému methylenchlorid : methanol 15 : 1.

c) Roztok 127,3 g 1,2-O-isopropyliden-6-O-(4'-benzyloxyfenyl)- α -D-glukofuranosy v 800 ml ledové kyseliny octové ohřátý na 70 stupňů Celsia se za míchání po kapkách smísí s 500 ml vody, 14 hodin se dále míchá při 70 °C a pak se odpaří k suchu ve vakuu vodní pumpy. Krystalický zbytek se překrystaluje z 1 litru ledové kyseliny octové a získá se 6-O-(4'-benzyloxyfenyl)-D-glukosa, t. t. 164 až 168 °C, Rf = 0,61 na tenké vrstvě silikagelu v methanolu $[\alpha]_D^{20} = -62^\circ \pm 1^\circ$ (methanol c = 0,985).

d) Suspenze 36,2 g 6-O-(4'-benzyloxyfenyl)-D-glukosy ve směsi 600 ml methanolu, 10 ml ledové kyseliny octové a 60 ml vody za vnějšího chlazení a míchání smísí během 15 minut po částech s 64 g jodistanu a reakční směs se 20 hodin míchá při asi 25 °C. Nerozpustný materiál se pak odfiltruje, filtrát se odpaří k suchu, odparek se rozpustí v chloroformu, roztok se promyje vodou vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se

odpaří ve vakuu vodní pumpy. Odparek se rozpustí v 150 ml methanolu a přikape během 45 minut k roztoku 3,8 g borohydridu sodného v 150 ml methanolu a 40 ml vody, ochlazenému na -5°C . Po dalších 15 hodinách stání při 25°C se reakční směs odpaří k suchu, odparek se rozpustí v chloroformu, roztok se promyje ledem ochlazeným 2 N roztokem kyseliny chlorovodíkové a vody a po vysušení síranem hořečnatým se rozpouštědlo odpaří ve vakuu vodní pumpy. Odparek se překrystaluje z chloroformu, přičemž se získá 1-(4'-benzyloxyfenoxy)-2S-3-dihydroxypropan, t. t. 134 až 138°C , $R_f = 0,32$ na tenké vrstvě silikagelu v systému methylenchlorid : methanol 15 : 1.

e) Roztok 8,2 g získaného 1-(4'-benzyloxyfenoxy)-2S-3-dihydroxypropanu v 20 ml pyridinu, ochlazený na -10°C se za míchání a vyloučení vzdušné vlhkosti po kapkách smísí během 4 hodin s roztokem 5,7 g p-tosylchloridu v 30 ml pyridinu a reakční směs se 16 hodin nechá stát při 25°C . Reakční směs se zředí chloroformem a vodou, oddělená organická fáze se promyje ledovou 2 N kyselinou chlorovodíkovou, vodou, nasyceným roztokem kyselého uhličitánu sodného a pak znovu vodou, vysuší se síranem hořečnatým a zbaví se rozpouštědla. Odparek se chromatografuje na sloupci 250 g silikagelu směsí methylenchloridu a ethylacetátu 19 : 1 a produkt se krystaluje ze směsi etylacetátu a petroletheru, přičemž se získá 1-(4'-benzyloxyfenoxy)-2R-hydroxy-3-p-tosyloxypropan t. t. 70 až 74°C , $R_f = 0,36$ na tenké vrstvě silikagelu ve směsí methylenchlorid-ethylacetát 19 : 1, $[\alpha]_D^{20} = 11 \pm 1^{\circ}$ (chloroform $c = 1,631$).

f) Roztok 3,8 g 1-(4-benzyloxyfenoxy)-2R-hydroxy-3-p-tosyloxypropanu v 40 ml etha-

nolu a 4 ml isopropylaminu se 30 hodin udržuje při teplotě 50°C a pak se odpaří k suchu. Odparek se rozpustí v methylenchloridu a roztok se promyje 2 N roztokem hydroxidu sodného, pak vodou, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje. Získá se 1-isopropylamino-2S-hydroxy-3-(4-benzyloxyfenoxy)-propan, který se překrystaluje ze směsi methylenchloridu a petroletheru a má t. t. 91 až 93°C .

Tato sloučenina se rozpustí v malém množství ethanolu a přidáním alkoholického roztoku kyseliny chlorovodíkové se upraví pH na 4, načež se přidá ether až do vzniku zákalu. Po ochlazení vykřystaluje 1-isopropylamino-2S-hydroxy-3-(4-benzyloxyfenoxy)propan hydrochlorid, který se odfiltruje a vysuší. Produkt má t. t. 161 až 163°C , $[\alpha]_D^{20} = -19^{\circ} \pm 1^{\circ}$, $[\alpha]_{\text{Hg}}^{20} = -57 \pm 1^{\circ}$ (methanol $c = 4,903$).

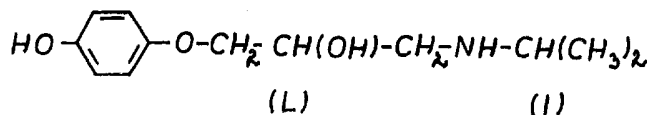
Příklad 2

Postupem podle příkladu 1 se 2,06 g 1-isopropylbenzylamino-2S-hydroxy-3-(4-benzyloxyfenoxy)-propanhydrochlorid použije jako surový produkt pro hydrogenolýzu. Po zpracování se získá 1-isopropylamino-2S-hydroxy-3-(4-hydroxyfenoxy)propan t. t. 127 až 128°C , $[\alpha]_D^{20} = -1^{\circ} \pm 1^{\circ}$; $[\alpha]_{\text{Hg}}^{20} = +2^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (methanol $c = 0,940$); hydrochlorid t. t. 125 až 126°C ; 129 až 130°C ; $[\alpha]_D^{20} = -26^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (methanol $c = 1$).

Výchozí materiál se připraví reakcí 1-(4-benzyloxyfenoxy)2R-hydroxy-3-p-tosyloxypropanu, připraveného postupem podle příkladu 1f, s N-benzylisopropylaminem. Jako surový produkt získaný 1-isopropylbenzylamino-2S-hydroxy-3-(4-benzyloxyfenoxy)-propanhydrochlorid se jako takový použije pro další zpracování.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

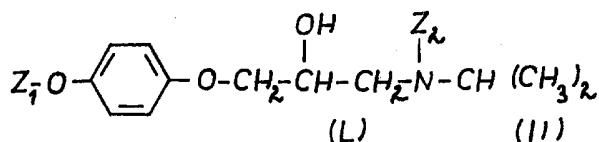
1. Způsob přípravy L-1-(4'-hydroxyfenoxy)-2-hydroxy-3-isopropylaminopropanonu vzorce I



a jeho solí s kyselinami,

vyznačený tím, že se vodíkem v přítomnosti

paládia na uhlí jakožto katalyzátoru redukuje derivát hydrochinonu obecného vzorce II



kde alespoň jeden ze zbytků Z_1 a Z_2 je α -aralkylový zbytek a zbylý zbytek je atom vodíku nebo odpovídající sůl této sloučeniny a popřípadě se ze získané L-soli uvolní

báze nebo se získaná L-báze převede na sůl s kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se volná sloučenina vzorce I převede na terapeuticky použitelnou sůl s kyselinou.