



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

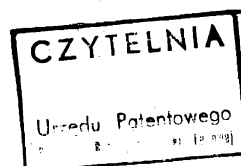
Zgłoszono: 18.04.77 (P. 197476)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 02.01.79

Opis patentowy opublikowano: 25.01.1983

Int. Cl.³ C07C 93/06



Twórcy wynalazku: Frederick Peter Hauck, Rita Theresa Fox

Uprawniony z patentu: E. R. Squibb and Sons, Inc. Princeton (Stany
Zjednoczone Ameryki)

**Sposób wytwarzania 2,3-cis-1,2,3,4-czterowodoro-5-[(2-hydroksy-
-3-III-rzęd.-butyloamino)propoksy]naftalenodiolu-2,3**

1

Przedmiotem wynalazku jest nowy sposób wytwarzania 2,3-cis-1,2,3,4-czterowodoro-5-[(2-hydroksy-3-III-rzęd.-butyloamino)propoksy]naftalenodiolu-2,3 o wzorze 1. Otrzymany produkt jest użyteczny jako środek przeciwwzakrzepicowy przy zapobieganiu niemiarowości serca.

Z opisu patentowego RFN nr 2258995 znany jest sposób wytwarzania tego związku, określonego wzorem 1, wykazującego aktywność farmaceutyczną. Sposób ten polega na poddaniu cis-5,6,7,8-czterowodoronaftalenotriolu-1,6,7 reakcji z alkoholanem metalu alkalicznego, metanolanem sodu, w rozpuszczalniku alkoholowym o temperaturze wrzenia niższej od 100°C, takim jak metanol, przy czym otrzymuje się sól metalu alkalicznego o wzorze 2, którą poddaje się reakcji z epichlorohydryną o wzorze 3, w dwupolarnym rozpuszczalniku aprotycznym, takim jak dwumetylosulfotlenek, w atmosferze azotu, podczas mieszania całości przez noc, przy czym otrzymuje się związek o wzorze 4, który poddaje się następnie reakcji z III-rzęd.-butyloaminą w temperaturze 85—95°C w ciągu 15 godzin w ciśnieniowym naczyniu Parra, przy czym otrzymuje się produkt o wzorze 1.

Przedmiotem wynalazku jest nowy, prostszy sposób wytwarzania związku o wzorze 1.

Schemat przedstawia przebieg reakcji zachodzących zgodnie ze sposobem według wynalazku.

Korzyści wynikające ze stosowania sposobu według wynalazku do wytwarzania 2,3-cis-1,2,3,4- czte-

2

rowodoro-5-[(2-hydroksy-3-III-rzęd.-butyloamino)propoksy]naftalenodiolu-2,3 są następujące: eliminuje się konieczność stosowania kłopotliwych rozpuszczalników dwupolarnych, takich jak dwumetylosulfotlenek, sposób zawiera w zasadzie tylko dwa etapy, w procesie otrzymuje się związki pośrednie raczej w postaci krystalicznej niż w postaci oleju i otrzymuje się produkt z dobrą wydajnością.

Związkiem wyjściowym w sposobie według wynalazku jest cis-5,6,7,8-czterowodoronaftalenotriol-1,6,7, który jest związkiem znanym, otrzymywanym z naftolu-1. Na wstępie naftol-1 poddaje się redukcji do 5,8-dwuwodoronaftolu-1. Redukcję tę można przeprowadzić przy użyciu litu w ciekłym amoniaku. Otrzymany 5,8-dwuwodoronaftol-1 przekształca się w pochodną acetylową bezwodnikiem octowym w pirydynie. Tę pochodną poddaje się następnie cis-hydroksylowaniu Woodwarda octanem srebra i jodem, w wilgotnym kwasie octowym. Triol, cis-5,6,7,8-czterowodoronaftalenotriol-1,6,7 uwalnia się na drodze hydrolizy.

Jak widać ze schematu, proces prowadzony sposobem według wynalazku składa się z podstawowych dwóch etapów, czyli z przekształcenia cis-5,6,7,8-czterowodoronaftalenotriolu-1,6,7 o wzorze 5 w 2,3-cis-1,2,3,4-czterowodoro-5-[(2,3-epoksy)propoksy]naftalenodiol-2,3 o wzorze 4 i przekształcania w znany sposób otrzymanego związku w produkt, czyli 2,3-cis-1,2,3,4-czterowodoro-5-[(2-hydroksy-3-

-III-rzęd.-butyloamino)propoksy]naftalenodiol-2,3 o wzorze 1.

Wyjściowy związek, cis-5,6,7,8-czterowodoronaftalenotriol-1,6,7 alkiluje się w mieszaninie złożonej z dużego nadmiaru epichlorohydryny, wynoszącego w stosunku molowym 2 : 1 do 20 : 1, korzystnie 8 : 1, w rozpuszczalniku aprotycznym, np. acetonie, dioksanie itp., zawierającym trochę wody. Alkilowania dokonuje się przez dodanie do tej mieszaniny, ogrzanej do temperatury wrzenia pod chłodnicą zwrotną, wodnego roztworu mocnej zasady, np. wodorotlenku sodu, wodorotlenku potasu itp. Zasada jest zużywana z szybkością równą szybkości jej dodawania.

Nieoczekiwanie stwierdzono, porównując sposób według wynalazku ze sposobem znanym ze wspomnianego opisu patentowego RFN, że zastosowanie w reakcji z epichlorohydryną takiego rozpuszczalnika aprotycznego jak aceton lub dioksan, zamiast dwupolarnego rozpuszczalnika aprotycznego, dwumetylosulfotlenku, który używano w sposobie według opisu patentowego RFN, powoduje przeszło dwukrotny wzrost wydajności. Spostrzeżenie to było całkowicie nieoczekiwane. Stanowi ono podstawę do uznania sposobu według wynalazku za znacznie korzystniejszy od sposobu znanego.

Otrzymany w wyniku alkilowania związek pośredni 2,3-cis-1,2,3,4-czterowodoro-5-[(2,3-epoksy)propoksy]naftalenodiol-2,3 rozpuszcza się w mieszaninie III-rzęd.-butyloaminy i, jako rozpuszczalnika, alkoholu o temperaturze wrzenia poniżej 100°C, np. metanolu. Roztwór ten ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w atmosferze azotu w okresie 3—24 godzin. Po usunięciu rozpuszczalnika pozostaje produkt 2,3-cis-1,2,3,4-czterowodoro-5-[(2-hydrokso-3-III-rzęd.-butyloamino)propoksy]naftalenodiol-2,3.

Związek otrzymany nowym sposobem według wynalazku znajduje zastosowanie jako środek przeciwwzkrzypicowy, na przykład jest użyteczny przy zapobieganiu niemiarowości serca u ssaków przez hamowanie receptorów beta adrenergicznych w mięśniu sercowym. W tym celu związek otrzymany sposobem według wynalazku lub jego fizjologicznie dopuszczalną sól przeprowadza się w zwykłą formę dawkowania, taką jak tabletki, kapsułki, eliksir, preparat do wstrzykiwania lub podobną wraz z odpowiednim nośnikiem, rozpuszczalnikiem, substancją klejącą, buforem lub podobnym. Pojedyncze lub podzielone dawki takiego środka wynoszą 5—25 mg/kg, korzystnie 4—10 mg/kg i mogą być podawane dwa do czterech razy dziennie.

Następujący przykład ilustruje sposób według wynalazku.

Przykład.

a) 2,3 - cis - 1,2,3,4-czterowodoro-5-[2,3-epoksy]propoksy]naftalenodiol-2,3.

W atmosferze azotu ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną 7,26 (0,04 mola) cis-5,6,7,8-czte-

rowpodoronaftalenotriolu-1,6,7 w mieszaninie 37,4 ml acetonu, 37,4 ml epichlorohydryny i 4,9 ml wody, a następnie dodaje się w ciągu ponad 30 minut, z szybkością około 1,5 ml w ciągu 5 minut, roztwór 1,6 g (0,04 mola) wodorotlenku sodu w 9 ml wody. Mieszaninę tę ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, mieszając w ciągu 3 i 1/2 godziny, a następnie miesza się przez dalsze około 15 godzin (przez noc), w temperaturze pokojowej.

Mieszaninę odparowuje się pod obniżonym ciśnieniem i otrzymuje się mieszaninę ciała stałego z olejem, którą poddaje się rozdziałowi między 100 ml wody i 100 ml chloroformu. Warstwę wodną ekstrahuje się porcjami dwa razy po 100 ml chloroformu i ekstrakt chloroformowy suszy się siarczanem magnezu, odparowuje pod obniżonym ciśnieniem i otrzymuje się 8,75 g (92,8% wydajności teoretycznej) białego proszku o temperaturze topnienia 72—112°C.

b) 2,3 - cis - 1,2,3,4-czterowodoro-5-[(2-hydrokso-3-III-rzęd.-butyloamino)propoksy]naftalenodiol-2,3.

W 80 ml III-rzęd.-butyloaminy i 40 ml metanolu rozpuszcza się 8,13 g (0,0344 mola) epoksyeteru otrzymanego w części a) i roztwór miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu około 15 godzin (przez noc) w atmosferze azotu. Mieszaninę odparowuje się pod obniżonym ciśnieniem otrzymując 10,4 g (wydajność surowego produktu 98%) piany, którą rozpuszcza się w 150 ml benzenu ogrzanego do temperatury wrzenia pod chłodnicą zwrotną, a następnie roztwór sączy się przez Darce i Highfle. Przez pierwsze 4 godziny utrzymuje się przesącz w stanie ogrzanym, a następnie przez około 15 godzin (przez noc) w temperaturze pokojowej. Osad odsąca się, przemywa eterem i suszy pod obniżonym ciśnieniem, otrzymując 8,5 g (80,4 % wydajności) białego ciała stałego o temperaturze topnienia 115—133°C.

Analiza dla $C_{17}H_{27}NO_4$:

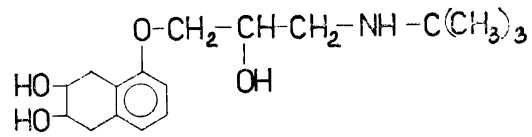
obliczono: C 65,99 H 8,80 N 4,53

znaleziono: C 66,04 H 8,76 N 4,79.

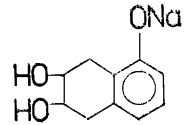
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 2,3-cis-1,2,3,4-czterowodoro-5-[(2-hydrokso-3-III-rzęd.-butyloamino)propoksy]naftalenodiolu-2,3 o wzorze 1, **znamienny tym**, że cis-5,6,7,8-czterowodoronaftalenotriol-1,6,7 o wzorze 5 poddaje się reakcji z nadmiarem epichlorohydryny o wzorze 3, wynoszącym w stosunku molowym 2 : 1 do 20 : 1, w rozpuszczalniku aprotycznym, takim jak aceton lub dioksan, zawierającym wodę z wodnym roztworem zasady, który dodaje się w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej pod chłodnicą zwrotną, a następnie otrzymany epoksyeter o wzorze 4 poddaje się w znany sposób reakcji z III-rzęd.-butyloaminą.

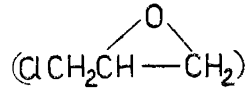
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w reakcji stosuje się epichlorohydrynę i cis-5,6,7,8-czterowodoronaftalenotriol-1,6,7 w stosunku molowym 8 : 1.



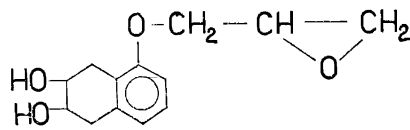
Wzór 1



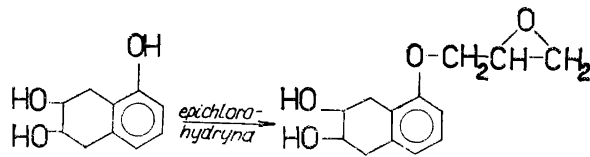
Wzór 2



Wzór 3



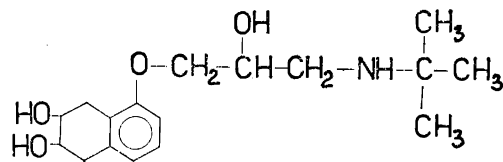
Wzór 4



Wzór 5

Wzór 4

III-rzęd. -butyloamina



Wzór 1

Schemat