



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OCHRANU

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

229696
(11) (B2)

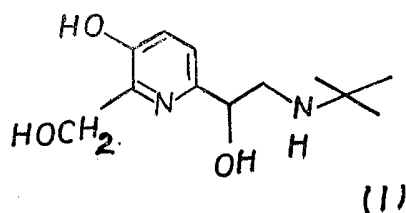
(51) Int. Cl.⁵
C 07 D 213/127
C 07 D 213/16
C 07 D 213/65//
A 61 K 31/44

- (22) Přihlášeno 04 02 82
(21) (PV 1072-83)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 09 02 81
(232923) Spojené státy americké
(40) Zveřejněno 15 09 83
(45) Vydáno 15 11 86

(72) Autor vynálezu CUE BERKELEY WENDELL jr., CALES FERRY, CONNECTICUT,
MASSETT STEPHEN SARGENT, GROTON, CONNECTICUT (Sp. st. a.)
(73) Majitel patentu PFIZER INC., NEW YORK, N. Y. (Sp. st. a.)

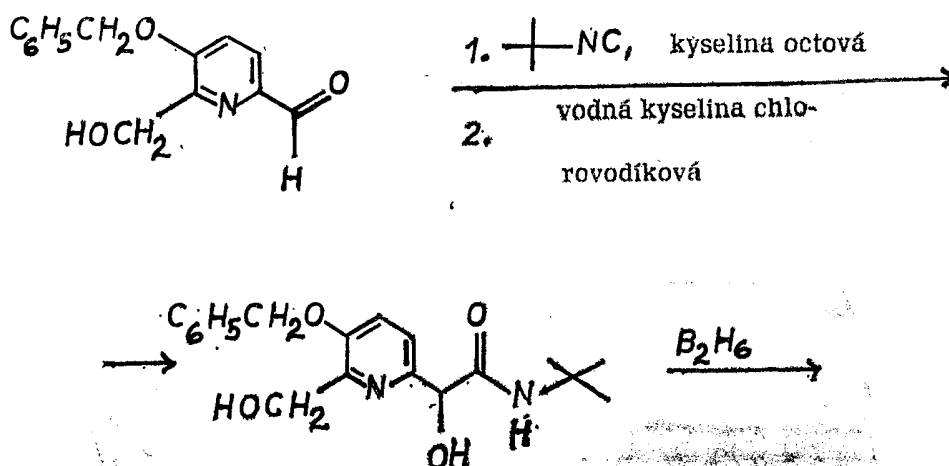
(54) Způsob výroby pirbuterolu

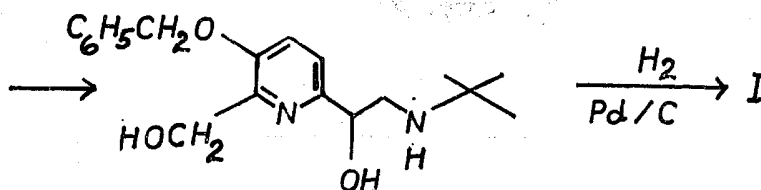
Vynález se týká způsobu výroby pirbuterolu vzorce I



Pirbuterol a jeho bronchodilatační účinnost původně popsal Barth v sérii amerických patentních spisů (3 700 681, 3 763 173, 3 772 314, 3 786 160).

V té době byl pirbuterol syntetizován podle následujícího schématu:

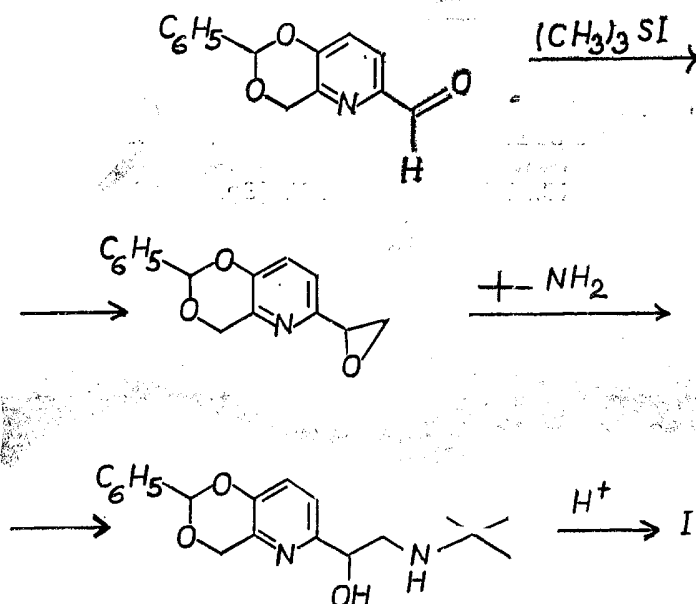




Analogy pirbuterolu odpovídající obecněmu vzorci I, v němž 2-hydroxymethylová skupina je nahrazena atomem vodíku, methylovou skupinou nebo methansulfonylmethylovou skupinou, a jejich bronchodilatační aktivitu popsali Jen a Kaiser v americkém patentním spisu č. 3 952 101. Tyto sloučeniny byly připraveny z odpovídajících al-

dehydů sledem reakcí plně analogickým shora popsanému způsobu výroby pirbuterolu.

Nakanishi v amerických patentních spisech č. 3 948 919 a 4 031 108 popsal alternativní výhodný způsob syntézy pirbuterolu. Příklad této syntézy znázorňuje následující reakční schéma:



Byly rovněž popsány alternativy a zlepšení tohoto postupu, jako izolace prekursoru pirbuterolu ve formě soli s kyselinou maleinovou (viz Carroll a spol., americký patentní spis č. 4 011 231) a namísto hydrolyzy ve finálním reakčním stupni hydrogenolýza (viz argentinský patentní spis č. 214 005, lucemburský patentní spis č. 79 564).

Posledně zmíněný způsob má stále ještě nevýhodu v tom, že při něm ve stadiu přípravy epoxidu vznikají škodlivé vedlejší sulfidické produkty. I za neoptimálnějších podmínek může docházet k strhávání stop síry, což vyžaduje použití vyšších množství katalyzátoru v případě odstraňování chránicích skupin hydrogenolýzou, kterýžto postup je výhodný tehdy, má-li se připravit pirbuterol ve formě volné báze. Dále pak epoxid je poměrně málo reaktivní s terc.butylaminem, který se používá jako reakční činidlo, a to i za zvýšeného tlaku a při vyšší tep-

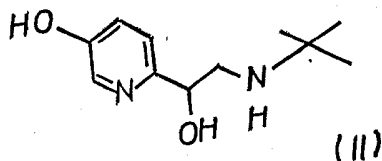
lotě, takže k dokončení reakce je zapotřebí používat velkého nadbytku reakčního činidla a pracovat poměrně dlouhou dobu.

Další nevýhodou shora zmíněného zlepšeného postupu je polární charakter intermediárního aminoalkoholu, který má za následek obtížnou izolaci tohoto meziprojektu v čistém stavu.

V poslední době bylo rovněž zjištěno, že pirbuterol je možno používat k léčbě kongestivní srdeční nedostatečnosti (viz Taylor, americký patentní spis č. 4 175 128).

Benderly a spol. [viz Can. J. Chem. 56, str. 2673—2676 (1978)] popsali konverzi 2-vinylpyridinu na 2-(1,2-epoxyethyl)pyridin-N-oxid, spočívající v působení m-chlorperbenzooové kyseliny na 2-vinylpyridin.

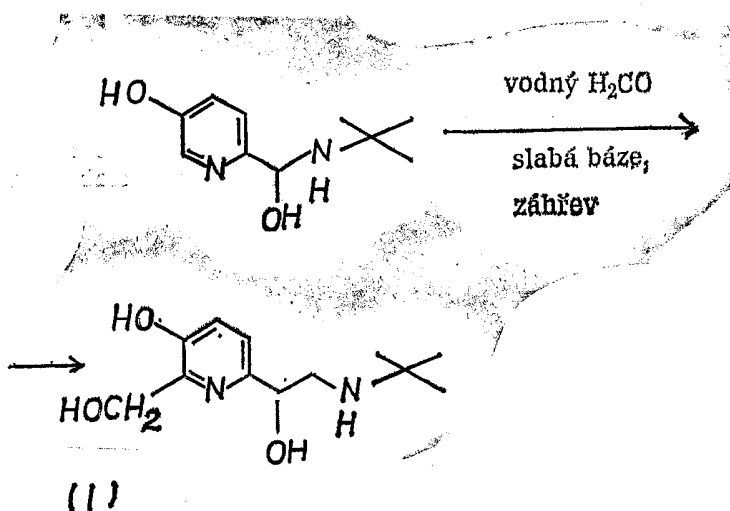
Předmětem tohoto vynálezu je snadný způsob výroby pirbuterolu shora uvedeného vzorce I, vyznačující se tím, že se sloučenina vzorce II



zahřívá ve vodném formaldehydu v přítomnosti slabé báze.

Jako slabá báze se s výhodou používá triethylamin.

Způsob podle vynálezu spočívá v hydroxymethylaci probíhající ve smyslu následujícího reakčního schématu:



Tento postup spočívá v jednostupňové syntéze z prekursoru, který je znám svojí biologickou aktivitou a je tedy potenciálně komerčně dostupný.

Hydroxymethylace sloučeniny vzorce II na pirbuterol (I) se snadno provede zahřevem výchozí látky v nadbytku vodného formaldehydu v přítomnosti nadbytku slabé báze. Obecně se používají reakční teploty v rozmezí od 85 do 105 °C, přičemž velmi vhodný je var reakční směsi pod zpětným chladičem. Používaná slabá báze nemá v žádné významnější míře reagovat s výchozími látkami nebo produktem, nebo v nějakém větším měřítku způsobovat polymeraci formaldehydu. Jako hlubě bazické katalyzátory pro tuto reakci jsou velmi vhodné terciární alifatické aminy, účelně snadno dostupný a levný triethylamin.

Výchozí materiál lze připravit postupem popsaným ve shora citovaném americkém patentním spisu (Jen a Kaiser) nebo výhodně metodami popsány v tomto vynálezu.

Vynález ilustruje následující příklad provedení, jímž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

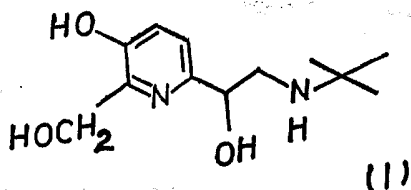
Příklad

Pirbuterol-hydrochlorid

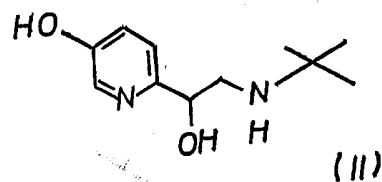
Roztok 0,500 g [0,00238 mol] 5-hydroxy-2-(1-hydroxy-2-terc.butylaminoethyl)pyridinu v 5 ml 38% vodného formaldehydu a 1 ml triethylaminu se přes noc zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se přidá dalších 5 ml vodného roztoku formaldehydu a v zahřívání k varu pod zpětným chladičem se pokračuje ještě 6 hodin. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu, surový produkt se rozpustí v minimálním objemu studeného methanolu a tento studený roztok se nasytí plynným suchým chlorovodíkem. Získá se 0,52 g (70 %) pirbuterol-hydrochloridu tajícího za rozkladu při 174 až 176 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby pirbuterolu vzorce I



vyznačující se tím, že se sloučenina vzorce II



zahřívá ve vodném formaldehydu v přítomnosti slabé báze na teplotu 85 až 105 °C.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako slabá báze použije triethylamin.