



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 18.V.1968 (P 127 033)

Pierwszeństwo: 18.V.1967 Niemiecka
Republika
Federalna

Opublikowano: 20.II.1973

Kl. 12q, 32/01

MKP C07c 91/34

CZYTELNIKA

UKD
Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Współtwórcy wynalazku: Herbert Köppe, Karl Zeile, Werner Kummer,
Helmut Stähle, Albrecht Engelhardt

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

Sposób wytwarzania pochodnych etynylowych 1-fenoksy-2-hidroksy-3-alkiloaminopropanu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych etynylowych 1-fenoksy-2-hidroksy-3-alkiloaminopropanu o wartościowych właściwościach terapeutycznych.

Nowym związkom odpowiada wzór ogólny 1, w którym R oznacza rodnik alkilowy zawierający 1—4 atomów węgla. Korzystnie rodnik izopropylowy lub III-rzęd- rodnik butylowy, przy czym rodnik etynyłowy ($-C \equiv CH$), podstawiony jest korzystnie w położeniu 2 pierścienia benzenowego.

Według wynalazku nowe związki wytwarza się w następujący sposób.

Związek o wzorze ogólnym 2, w którym Z oznacza grupę o wzorze 8 albo grupę o wzorze $-CHOH-CH_2Hal$, w którym Hal oznacza atom chlorowca poddaje się reakcji z aminą o wzorze H_2N-R , w którym R ma wyżej podane znaczenie, lub przez odszczepienie łatwo odszczepialnej grupy ochronnej ze związków o ogólnym wzorze 3, w którym ma wyżej podane znaczenie, a G oznacza łatwo odszczepialną grupę ochronną taką jak grupa acylowa lub acetalowa przez hydrolizę lub redukcję za pomocą kompleksowych wodorków metali.

Inny sposób według wynalazku polega na tym, że oksazolidynon o wzorze ogólnym 4, w którym R ma wyżej podane znaczenie poddaje się hydrolizie za pomocą KOH, lub pochodne mocznika o wzorze ogólnym 5, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a R_1 i R_2 są takie same lub różne i oznaczają

2

wodór, niższy rodnik alkilowy, rodnik aryloalkilowy, korzystnie benzylowy albo rodnik aryłowy zwłaszcza fenyłowy poddaje się hydrolizie za pomocą mocnych zasad lub kwasów, takich jak NaOH lub HCL.

Niektóre z substancji wyjściowych stosowanych w sposobach według wynalazku są związkami znanymi, inne zaś nie zostały dotychczas opisane w literaturze i mogą być wytwarzane za pomocą powszechnie stosowanych metod.

Najczęściej stosowanymi substancjami wyjściowymi są związki epoksydowe o wzorze ogólnym 2. Wytwarza się je łatwo przez reakcję związków o wzorze ogólnym 6, w którym Kt oznacza atom wodoru lub kation, na przykład jon metalu alkalicznego, z epichlorohydryną w roztworze alkalicznym. Stosowane w procesie wyjściowe fenole o wzorze 6, w którym ($Kt=H$) wytwarza się za pomocą metody opisanej w Bull. Chem. Soc. (Japan) 29, 471(1956), (Chem. Abstr. 51, 8705b). Fenole te można przeprowadzić w odpowiednie fenolany ($Kt=$ jon metalu alkalicznego) przez traktowanie ich wodnymi roztworami alkaliów.

Związki epoksydowe o wzorze 2 służyć mogą także do wytwarzania innych substancji wyjściowych. Na przykład, chlorowcohydryny związków o wzorze 2 wytwarza się ze związków epoksydowych przez przyłączenie odpowiedniego kwasu chlorowcowodorowego. Stosowane w procesie aminy o wzorze H_2N-R są wszystkie związkami znanymi.

Związki o wzorze 3 wytwarza się przez reakcję chlorowcohydryny o wzorze 2 ze związkiem tworzącym grupę ochronną G (na przykład z bezwodnikiem octowym), a następnie poddanie reakcji utworzonego związku o wzorze ogólnym 7, w którym G i Hal mają wyżej podane znaczenie, z aminą o wzorze H_2N-R .

Oksazolidynony o ogólnym wzorze 4 wytwarza się przez reakcję związku epoksydowego o wzorze ogólnym 2 z uretanem o wzorze ogólnym 9, w którym R ma wyżej podane znaczenie. Wyjściowe uretany o wzorze ogólnym 9 można otrzymać przez reakcję aminy o wzorze H_2N-R z estrem etylowym kwasu chloromrówkowego.

Pochodne mocznika o wzorze ogólnym 5 otrzymuje się także ze związków epoksydowych o wzorze ogólnym 2, poddając je reakcji z odpowiednią pochodną mocznika o wzorze 10, w którym R, R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie.

Związki o wzorze ogólnym 1 mają w ugrupowaniu $-CHOH$ asymetryczny atom węgla i w związku z tym występują w postaci racematów, jak również optycznie czynnych antypodów. Optycznie czynne związki można otrzymać stosując optycznie czynne surowce (o ile takie istnieją) albo przeprowadzając racematy znanymi metodami w diastereometryczne sole, na przykład za pomocą kwasu dwutoluilowinowego, dwubenzoilowinowego lub 3-bromokamforo-8-sulfonowego i rozdzielając następnie za pomocą frakcjonowanej krystalizacji.

Otrzymane wyżej opisanymi metodami związki o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w fizjologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami. Kwasami nadającymi się do tworzenia soli są, na przykład: kwas chlorowodorowy, bromowodorowy, siarkowy, metanosulfonowy, maleinowy, octowy, szczawiowy, mlekowy, winowy lub 8-chloroteofilina.

Związki o ogólnym wzorze 1, znajdują zastosowanie zwykle pod postacią ich fizjologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami, odznaczającymi się cennymi właściwościami terapeutycznymi. W szczególności, działają one w sposób podobny do działania β -adrenaliny i dlatego mogą być na przykład stosowane w leczeniu lub profilaktyce schorzeń naczyń wieńcowych serca i leczeniu arytmii serca, szczególnie częstoskurczu. Także właściwości tych substancji polegające na zdolności do obniżenia ciśnienia krwi przez substancje wytwarzane według wynalazku są pod względem terapeutycznym bardzo interesujące.

Szczególnie cennymi właściwościami charakteryzują się związki, w których R oznacza grupę izopropylową lub trzeciorzędową butylową, oraz takie, w których grupa etynylowa podstawiona jest w pozycji 2 w pierścieniu benzenowym. Należą do nich zwłaszcza 1-(2-etynylofenoksy)-2-hydroksy-3-izopropylaminopropan wytwarzany przez reakcję 1-(2-etynylofenoksy)-2,3-epoksypropanu z izopropylaminą i 1-(2-etynylofenoksy)-2-hydroksy-3-III-rzęd.-butylaminopropan, wytwarzany przez reakcję 1-(2-etynylofenoksy)-2,3-epoksypropanu z III-rzęd.-butylaminą i 1-(2-etynylofenoksy)-2-hydroksy-3-III-rzęd.-butylaminopropan odznacza się cenniejszymi właściwościami od 1-(2-etynylofenoksy)-2-hydroksy-3-izopropylaminopropanu nie tylko z po-

wodu swojego specyficznego działania rzadkoskurczowego, lecz także antagonistycznego działania wobec izoproterenolanu (obie własności zbadane na świnkach morskich) i jego bardzo małej toksyczności (zbadanej na myszach). Jest to z punktu widzenia skuteczności działania najcenniejsza substancja spośród związków wytwarzanych sposobem według wynalazku. Również inne z tych związków na przykład 1-(2-etynylofenoksy)-2-hydroksy-3-izopropylaminopropan, wykazują przewagę nad znanymi substancjami wywierającymi wpływ przeciwny działaniu β -adrenaliny (β -adrenolytica) na przykład 1-(naftoksy)-2-hydroksy-3-izopropylaminopropanu.

Jednorazowa dawka jednostkowa nowych związków wynosi dla ludzi 1-300 mg/0,016-5 mg/kg, korzystnie 15-100 mg (0,25-1,66 mg/kg) przy stosowaniu doustnym, a 0,1-25 mg (0,002-0,40 mg/kg) przy stosowaniu pozajelitowym.

Formy użytkowe leków, zawierających związki o wzorze 1, takie jak rozwory, emulsje, tabletki, drażetki lub formy o przedłużonym działaniu wytwarza się w znany sposób przy użyciu odpowiednich środków pomocniczych, nośników, środków powodujących rozpad tabletek, środków wiążących, powlekających, poślizgowych, substancji smakowych, środków słodzących, środków służących do osiągnięcia efektu przedłużonego działania lub środków ułatwiających rozpuszczalność.

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku można także stosować w mieszaninach z innymi związkami fizjologicznie czynnymi, na przykład z związkami pobudzającymi czynności serca lub układu współczulnego (Sympathicomimetica) oraz ze środkami powodującymi rozszerzanie się naczyń wieńcowych (Coronardilatoren).

Wynalazek wyjaśniają bliżej niżej podane przykłady nie ograniczając jednak jego zakresu.

Przykład I. Chlorowodorek 1-(2-etynylofenoksy)-2-hydroksy-3-izopropylaminopropanu.

12,8 g 1-(2-etynylofenoksy)-2,3-epoksypropanu, otrzymanego w reakcji 8,9 g (0,075 mola) 2-etynylofenolu z 7,65 g (0,08 mola) epichlorohydryny w rozcieńczonym NaOH rozpuszcza się w 120 ml metanolu i dodaje 17,7 g (0,3 mola) izopropylaminy. Po wielogodzinnym utrzymywaniu w temperaturze pokojowej, ogrzewa się całość w ciągu 2,5 godzin w temperaturze do 60-70°C, po czym oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem lotne składniki. Pozostałość przekrystalizowuje się z octanu etylu z dodatkiem eteru naftowego. Zasadę rozpuszcza się w rozcieńczonym HCL, filtruje przez węgiel i po dodaniu NaOH odsacza wydzieloną stałą zasadę, która następnie ponownie przekrystalizowuje się z mieszaniny octanu etylu i eteru naftowego. Uzyskuje się 9,6 g produktu o temperaturze topnienia 93-95°C.

Przez rozpuszczenie zasady w acetonitrylu i dodanie eterowego roztworu HCL uzyskuje się kryształiczny chlorowodorek o temperaturze topnienia 143-145°C.

Przykład II. Chlorowodorek 1-(2-etynylofenoksy)-2-hydroksy-3-III-rzęd.-butylaminopropanu.

12 g (0,07 mola) 1-(2-etynylofenoksy)-2,3-epoksy-

propanu rozpuszcza się w 100 ml metanolu i dodaje 18 g (0,25 mola) III-rzęd.-butyloaminy. Po całkowitym pozostawieniu w temperaturze pokojowej mieszaninę ogrzewa się do temperatury około 60°C i utrzymuje w tej temperaturze w ciągu 2 godzin. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem pozostałość rozpuszcza się w rozcieńczonym HCL i sączy przez węgiel aktywny. Przezroczysty roztwór wodny alkalizuje się następnie za pomocą NaOH. Wydzielone związki zasadowe ekstrahuje się eterem, warstwę eterową suszy się nad $MgSO_4$, po czym eter oddestylowuje się. Oleistą pozostałość rozpuszcza się w etanolu i przez dodanie eterowego roztworu HCL wydziela chlorowodorek. Wykryształowaną sól, po oddzieleniu, przekryształizowuje się dwukrotnie z etanolu z dodatkiem eteru. Temperatura topnienia produktu wynosi 172—174°C.

Przykład III. 1-(2-etynylofenoksy)-2-hydroksy-3-III-rzęd.-butyloaminopropan.

2,8 g (0,01 mola) surowego 1-(2-etynylofenoksy)-2-hydroksy-3-bromopropanu rozpuszcza się w 10 ml bezwodnika octowego i acetyluje przez 5-godzinne ogrzewanie w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną, przy mieszaniu. Nadmiar rozpuszczalnika oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rozpuszcza w 20 ml etanolu z dodatkiem 6 ml III-rzęd.-butyloaminy. Po upływie około 12 godzin ogrzewa się mieszaninę w ciągu 2 godzin do temperatury 40—50°C, następnie rozkłada ester przez ogrzewanie do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, po czym mieszaninę reakcyjną zataża się pod zmniejszonym ciśnieniem i wylugowuje na ciepło rozcieńczonym HCL. Fazę wodną ekstrahuje się eterem i alkalizuje NaOH. Wydzielone składniki zasadowe przechodzą do eteru. Po wysuszeniu nad $MgSO_4$ eter oddestylowuje się. Otrzymuje się 1,2 g pozostałości, która zawiera eter fenyłowy, wykazany za pomocą chromatografii cienkowarstwowej.

Przykład IV. Chlorowodorek 1-(2-etynylofenoksy)-2-hydroksy-3-III-rzęd.-butyloaminopropanu.

1,35 g (0,005 mola) 3-III-rzęd.-butylo-5-(2-etynylofenoksymetylo)-oksazolidynonu-2 rozpuszcza się w 8 ml etanolu i po dodaniu 1,4 g KOH (0,025 mola) w 3 ml wody ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną, mieszając w ciągu 3 godzin. Po ochłodzeniu całość rozcieńcza się wodą, przy czym wydzielają się niewielkie ilości krystalicznej substancji. Niezhydrolizowany oksazolidynon odsąca się, a pozostały ług macierzysty zataża pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość wylugowuje się rozcieńczonym roztworem HCL, a kwaśny, wodny roztwór wyekstrahuje eterem. Fazę wodną alkalizuje się następnie NaOH, przy czym wydzielone składniki zasadowe przechodzą do eteru.

Po przemyciu wodą eterowy roztwór suszy się nad $MgSO_4$ i eter oddestylowuje się. Pozostałość rozpuszcza się w małej ilości etanolu i zadaje eterowym roztworem HCL. Wytrąconą sól krystaliczną oddziela się i suszy. Temperatura topnienia produktu wynosi 160—163°C. Wyniki uzyskane na chromatografii cienkowarstwowym wskazują, że

substancja ta jest identyczna z substancją otrzymywaną według przykładu II.

Przykład V. Chlorowodorek 1-(2-etynylofenoksy)-2-hydroksy-3-III-rzęd.-butyloaminopropanu.

1,65 g (4,005 mola) N-izopropylu-N'-III-rzęd.-butylo-N'-(2-hydroksy-3-o-etynylofenoksy) - propylomocznika ogrzewa się w ciągu godziny w 10 ml tetraliny, po dodaniu szczypty chlorku litowego. Po ochłodzeniu dodaje się eteru i fazę organiczną wytrząsa się wielokrotnie z 1 n roztworem HCL. Połączone wodne wyciągi ekstrahuje się eterem, a następnie alkalizuje NaOH. Wytrącone składniki zasadowe przechodzą do eteru; fazę eterową suszy się nad $MgSO_4$. Po zatażeniu roztworu pod zmniejszonym ciśnieniem uzyskuje się 1,3 g pozostałości. Otrzymana surowa zasada stanowi w przeważającej części 1-(2-etynylofenoksy)-2-hydroksy-3-III-rzęd.-butyloaminopropan, który identyfikuje się metodą chromatografii cienkowarstwowej. Zasadę tę można przeprowadzić w chlorowodorek, podobnie jak w poprzednich przykładach, przez rozpuszczenie w niewielkiej ilości etanolu i dodanie eterowego roztworu HCL, a następnie oczyścić.

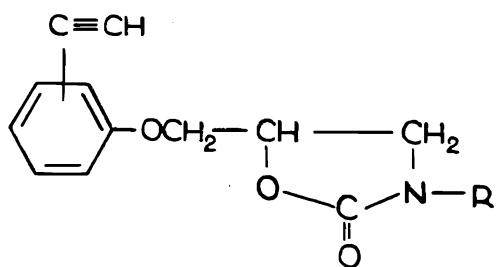
Przykład VI. Chlorowodorek 1-(2-etynylofenoksy)-2-hydroksy-3-II-rzęd.-butyloaminopropanu.

Mieszaninę 13,8 g surowego 1-(2-etynylofenoksy)-2,3-epoksypropanu, uzyskaną z 10,4 (0,088 mola) 2-etynylofenolu i 8,8 g (0,095 mola) epichlorohydryny, 120 ml etanolu i 22 g (0,3 mola) II-rzęd.-butyloaminy utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 2 godzin. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem pozostałość traktuje się rozcieńczonym roztworem HCL, a następnie ekstrahuje eterem. Warstwę wodną alkalizuje się NaOH, po czym wyodrębnia wydzieloną oleistą zasadę eterem.

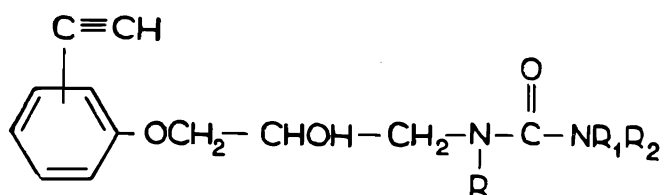
Roztwór eterowy przemycia się wodą, suszy nad $HgSO_4$ i oddestylowuje eter. Stałą pozostałość przekryształizowuje się z mieszaniny octanu etylu z eterem naftowym. Uzyskaną zasadę rozpuszcza się w etanolu. Roztwór zakwasza się eterowym roztworem HCL, a następnie wyodrębnia wytrącony chlorowodorek. Uzyskuje się 7,4 g produktu o temperaturze topnienia 149—151°C.

Zastrzeżenia patentowe

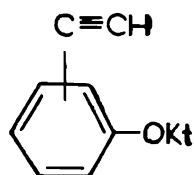
1. Sposób wytwarzania pochodnych etynyłowych 1-fenoksy-2-hydroksy-3-alkiloaminopropanu, o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza rodnik alkilowy zawierający 1—4 atomów węgla, korzystnie rodnik izopropylowy lub III-rzęd.-butylowy, przy czym rodnik etynyłowy podstawiony jest korzystnie w położeniu 2 pierścienia benzenowego, **znamienny tym**, że związki o wzorze ogólnym 2, w którym Z oznacza grupę o wzorze 8 lub grupę o wzorze $-CHOH-CH_2$, Hal, przy czym Hal oznacza atom chlorowca poddaje się reakcji z aminą o wzorze H_2N-R , w którym ma wyżej podane znaczenie, albo ze związku o wzorze ogólnym 3, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a G oznacza łatwo



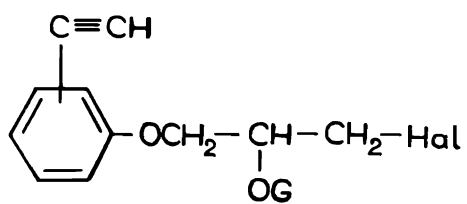
WZÓR 4



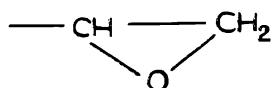
WZÓR 5



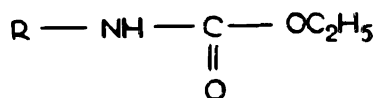
WZÓR 6



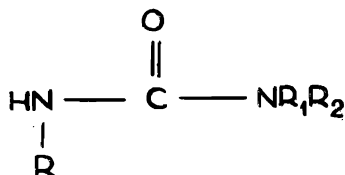
WZÓR 7



WZÓR 8



WZÓR 9



WZÓR 10