



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 22.11.78 (P. 211133)

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 od-
ruchy sercowe, zwiększenie szybkości tętna o około połowę takiego zwiększenia, wywołanego izoprenalina w takich samych warunkach, korzystnie o 45 do 60% zwiększenia wywołanego izoprenalina; 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 poi-

2

skiego opisu patentowego 94 580 nie wykazuje tak zrównoważonych właściwości, które dalej będą umownie określane jako właściwości kardioselektywnego stymulatora 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 race-

micznych i optycznie czynnych postaci alkanoloamin o wzorze 2 o wyżej wspomnianych właściwościach stymulanta β -adrenergicznego. Wiadomo przy tym dobrze, jak się rozdziela racematy na postaci optycznie czynne 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, mleczan, winian, octan, salicylan, cytrynian, benzoetan β -naftoesan, adypinian lub 1,1-metyleno-bis-(2-hydroksy-3-naftoesan), albo sole z kwasowymi żywicami syntetycznymi, np. z sulfonowanym polistyrenem.

Konkretne pochodne alkanoloaminy wytworzone sposobem według wynalazku zostały opisane w przytoczonych dalej przykładach. Spośród tych związków szczególnie korzystny jest 1-(p-hydroksyfenoksy)-3- β -(morfolinokarbonamido)-etyloaminopropanol-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- , Z^3 oznacza grupę o wzorze 4 lub grupę o wzorze 5, w której R^6 oznacza atom wodoru lub grupę ochronną ulegającą hydrogenolizie lub hydrolizie, a Z^1 oznacza rodnik odszczepialny, taki jak chlorowiec lub grupa sulfonyloksy, albo, w przypadku gdy R^6 oznacza atom wodoru, poddaje się reakcji mieszaninę takich związków dla których Z^3 ma obydwa wyżej podane znaczenia, z aminą o wzorze 6, w którym R i R^2 mają wyżej podane znaczenia, a R^7 i R^8 są takie same lub różne i niezależnie oznaczają atom wodoru lub grupę ochronną ulegającą hydrogenolizie lub hydrolizie, po czym w przypadku gdy jeden lub więcej symboli R^5 , R^6 , R^7 i R^8 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 odpowiedni jest np. kwas (+)- lub (-)-O,O-dwu-p-toluolowinowy lub (-)-2,3:4,5-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 pierworzędową, taką jak aliloamina, 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.

Reakcję z aminą o wzorze 6 można prowadzić w temperaturze otoczenia, lub w temperaturze podwyższonej, w celu przyspieszenia lub doprowadzenia reakcji do końca, np. w temperaturze 90–110°C, ewentualnie pod ciśnieniem atmosferycznym lub podwyższonym, przy ogrzewaniu w zamkniętym reaktorze, ewentualnie w środowisku obojętnego rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika, np. w metanolu, etanolu lub n-propanolu lub w obecności nadmiaru aminy spełniającej równocześnie rolę rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika.

Wyjściowe związki o wzorze 3 otrzymuje się, na przykład przez poddanie reakcji odpowiedniego fenolu o wzorze 7 z epoksyzwiązkiem o wzorze 8 lub ze związkiem o wzorze 9, przy czym we wzorach tych Z^1 oznacza rodnik odszczepialny, Z^2 oznacza grupę hydroksy lub rodnik odszczepialny, a pozostałe symbole mają wyżej podane znaczenia.

Jeśli Z^2 oznacza grupę hydroksy, otrzymany związek pośredni poddaje się reakcji z odpowiednim reagentem w celu zastąpienia jej rodnikiem odszczepialnym Z^1 .

Gdy Z^1 i Z^2 oznaczają rodniki odszczepialne, to korzystnie takim rodnikiem jest chlorowiec, np. chlor lub brom, albo grupa sulfonyloksy, np. grupa alkanosulfonyloksy do 6 atomów węgla, lub grupa arenosulfonyloksy do 10 atomów węgla, np. grupa metanosulfonyloksy, benzenosulfonyloksy lub tolueno-p-sulfonyloksy.

Odpowiednim reagentem dla zastąpienia pierwotnej grupy hydroksylowej Z^2 odszczepialnym rodnikiem Z^1 , jest np. reagent chlorowcujący, np. halogenek tionylu, taki jak chlorek lub bromek tionylu, albo odczynnik sulfonylujący, np. halogenek alkilosulfonylu lub halogenek arenosulfonylu, np. chlorek metanosulfonylu, chlorek benzenosulfonylu lub chlorek tolueno-p-sulfonylu.

Reakcję z fenolem można prowadzić w obecności czynnika wiążącego kwas, np. wodorotlenku metalu alkalicznego, np. wodorotlenku sodu, lub w obecności zasady organicznej, np. piperydiny, albo ewentualnie jako związek wyjściowy można zastosować odpowiedni fenol w postaci soli metalu alkalicznego, np. w postaci soli sodowej lub potasowej. Reakcję można prowadzić w rozcieńczalniku lub rozpuszczalniku, np. w metanolu lub w etanolu i można ją przyspieszyć lub zakończyć stosując

ogrzewanie, np. w temperaturze wrzenia rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika.

Korzystnie R⁵ lub R⁶ oznacza taką grupę ochronną, którą można usunąć na drodze hydrogenolizy, np. grupę α -aryloalkilową, α -aryloalkoksykarbonylową, lub α -aryloalkoksymetylową, np. benzylową, benzyloksykarbonylową lub benzyloksymetylową, albo grupę acylową, np. alkanoilową do 20 atomów węgla, np. acetylową, III-rzęd. butoksykarbonylową lub 2,2,2-trójkloroetoksykarbonylową, albo grupę aroilową do 10 atomów węgla, np. benzoilową, albo α -alkoksyalkilową (to jest grupę, która z utlenionym rodnikiem trójwęglowym tworzy acetalową), np. czterowodoropiranylową, lub rodnik III-rzęd-alkilowy, np. III-rzęd-butyłowy.

Korzystnie R⁷ oznacza również taką grupę ochronną, która daje się usunąć na drodze hydrogenolizy, lub III-rzęd-rodnik alkilowy — jak w przypadku grupy R⁶, albo oznacza grupę dającą się łatwo usunąć hydrolitycznie, np. grupę 2,2,2-trójkloroetoksykarbonylową lub III-rzęd-butyłową. Jest oczywiste, że jeśli R⁷ oznacza grupę acylową, to grupa ta powinna być usuwana w takich warunkach, w których nie ulegnie zniszczeniu wiązanie amidowe.

Korzystną grupą ochronną R⁸ jest grupa dająca się odszczepić na drodze hydrogenolizy lub grupa oznaczająca trzeciorzędowy rodnik alkilowy — jak w przypadku grupy ochronnej R⁷.

Hydrogenoliza grup ochronnych polega, na przykład, na uwodornianiu w obecności katalizatora stanowiącego pallad osadzony na węglu, w obojętnym rozcieńczalniku lub rozpuszczalniku, np. w etanolu lub wodnym etanolu. Proces ten można przyspieszyć lub doprowadzić do końca przy użyciu katalizatora kwasowego, np. kwasu solnego lub szczawowego.

Acylowe grupy ochronne można usunąć za pomocą hydrolizy prowadzonej w obecności zasady, np. wodorotlenkiem metalu alkalicznego, w rozcieńczalniku lub rozpuszczalniku, np. takim jak woda, metanol, etanol lub w mieszaninie tych rozpuszczalników. Jest oczywiste, że należy stosować wystarczająco łagodne warunki hydrolizy, tak aby nie dopuścić do hydrolizy wiązania amidowego.

Ochronną grupę α -alkoksyalkilową można usunąć za pomocą hydrolizy prowadzonej w obecności kwasu, np. kwasu mineralnego, np. wodnego kwasu solnego w temperaturze do 100°C.

III-rzęd-alkilowe grupy ochronne albo acylowe grupy ochronne, jeśli są grupami III-rzęd-alkoksykarbonyłowymi i np. III-rzęd-butoksykarbonyłowymi, można usunąć za pomocą kwasu, np. kwasu solnego w warunkach bezwodnych, np. w roztworze eterowym.

Korzystne związki o wzorze 2 otrzymuje się poddając reakcji związki o wyżej określonych wzorach 3, 4, 5 i 6, w których R⁵ i R⁷ oznaczają atomy wodoru lub grupy benzyłowe, R⁶ i R⁸ oznaczają atomy wodoru, a pozostałe symbole mają wyżej podane znaczenia, przy czym grupy benzyłowe usuwa się na drodze hydrogenolizy.

Również korzystne produkty otrzymuje się przez poddanie reakcji wyjściowych związków określonych wzorami 3, 4, 5 i 6, w których R i R² tworzą

rodnik etylenowy, R¹³ oznacza atom wodoru, R¹⁴ oznacza grupę R⁵O—, w której R⁵ i pozostałe symbole w tych wzorach mają wyżej podane znaczenia.

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 syrosingopinę, aby usunąć katecholaminy i któremu przecięto nerwy błędne w celu odizolowania serca, oraz niewystępowania obniżenia ciśnienia krwi w odnerwionej 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 do wstrzykiwań, proszki do dyspergowania, spray lub aerozol.

Środek farmaceutyczny oprócz nowych alkanoloamin może zawierać jeden lub więcej takich leków, jak środki uspokajające, np. fenobarbiton, meprobamat, chloropromarin, środki uspokajające pochodne diazepiny, np. chlorodiazepoksyd i diazepam, środek rozszerzający naczynia, np. trójazotan gliceryny, czteroazotan pentaerytrytu i dwuazotan izosorbidu, środek moczopędny, np. chlortiazyd, 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 całodziennie 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 korzystna postać stanowi wyjałowiony roztwór wodny alkanoloaminy lub jej soli addycyjnej z kwasem, w ilości 0,05–1% wagowych, a zwłaszcza 0,1% wagowych składnika aktywnego.

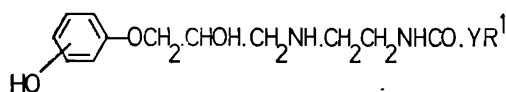
Wynalazek ilustrują, nie ograniczając jego zakresu, poniższe przykłady.

tak otrzymanej (S)-(+)-3-0-p-benzyloksyfenylo(gliceryny t. t. 122—123°C [α]_D²⁰ = +4,3°, c = 4,5% w metanolu) chlorkiem p-toluenosulfonylowym i krystalizację otrzymanego produktu z wodnego izopropanolu, w postępowaniu podobnym do opisanego w Journal of Medicinal Chemistry 1973, 16, 168—169 wytwarzania S-(+)-1-(4-acetamidofenoksy)-3-(4-toluenosulfonyloksy)-propanolu-2 z R-(-)- α -(4-toluenosulfonyloacetonogliceryny.

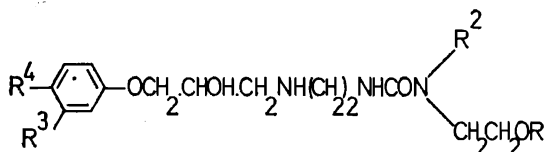
Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych pochodnych alkanoloaminy o wzorze ogólnym 2, w którym R³ i R⁴ mogą być takie same lub różne i niezależnie 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 —CH₂CH₂OR, w którym R ma wyżej podane znaczenie, albo R i R² łączą się tworząc razem rodnik —CH₂CH₂—, ewentualnie w postaci nietoksycznych, farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji związek o wzorze 3, w którym R¹³ i R¹⁴ są takie same lub różne i niezależnie oznaczają atom wodo-

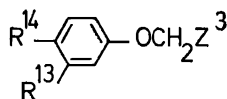
ru lub grupę R⁵O—, w której R⁵ oznacza atom wodoru lub grupę ochronną ulegającą hydrogenolizie lub hydrolizie, pod warunkiem, że co najmniej jeden z symboli R¹³ i R¹⁴ oznacza wyżej określoną grupę R⁵O—, Z³ oznacza grupę o wzorze 4 lub grupę o wzorze 5, w której R⁶ oznacza atom wodoru lub grupę ochronną ulegającą hydrogenolizie lub hydrolizie, a Z¹ oznacza rodnik odszczepialny, taki jak chlorowec lub grupa sulfonyloksy, albo, w przypadku gdy R⁶ oznacza atom wodoru, mieszaninę takich związków dla których Z³ ma obydwa wyżej podane znaczenia, z aminą o wzorze 6, w którym R i R² mają wyżej podane znaczenia, a R⁷ i R⁸ są takie same lub różne i niezależnie oznaczają atom wodoru lub grupę ochronną ulegającą hydrogenolizie lub hydrolizie, po czym, w przypadku gdy jeden lub więcej symboli R⁵, R⁶, R⁷ i R⁸ 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 postacie 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.



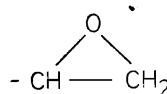
WZÓR 1



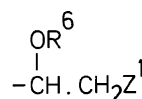
WZÓR 2



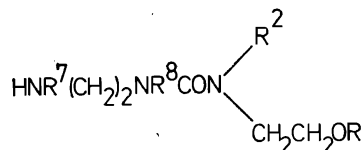
WZÓR 3



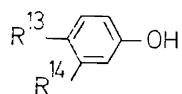
WZÓR 4



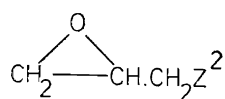
WZÓR 5



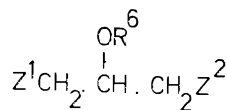
WZÓR 6



WZÓR 7



WZÓR 8



WZÓR 9