



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

196346
(11) (B2)

(22) Přihlášeno 07 04 77
(21) [PV 2330-77]

(51) Int. Cl.³
C 07 C 91/10
A 61 K 31/045
A 61 K 31/13

(40) Zveřejněno 29 06 79

(45) Vydáno 15 01 83

(72)
Autor vynálezu

HAUCK FREDERICK PETER, BRIDGEWATER a
FOX RITA THERESA, PRINCETON (Sp. st. a.)

(73)
Majitel patentu

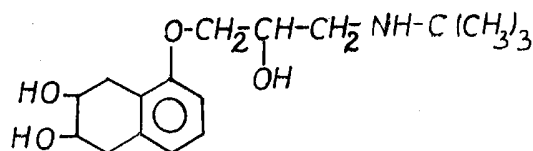
E R SQUIBB & SONS, INC, PRINCETON (Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby 2,3-cis-1,2,3,4-tetrahydro-5-[(2-hydroxy-3-terc.butylamino)propoxy]-2,3-naftalendiolu

1

Vynález popisuje nový způsob výroby 2,3-cis-1,2,3,4-tetrahydro-5-[(2-hydroxy-3-terc.butylamino)propoxy]-2,3-naftalendiolu. Výše zmíněný produkt je užitečný jako antifibrilační činidlo při zástavě srdeční arytmie.

Výše zmíněná farmakologicky účinná sloučenina je již známá. Tak DOS číslo 2 258 995 popisuje výše zmíněnou sloučeninu jako látku odpovídající strukturnímu vzorci I.



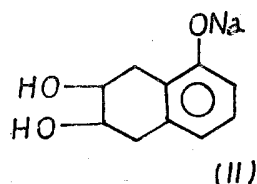
(I)

Tento DOS rovněž popisuje způsob výroby výše zmíněné sloučeniny, který spočívá v tom, že se

(a) cis-5,6,7,8-tetrahydro-1,6,7-naftalen-triol nechá reagovat s alkoxidem alkalického kovu (methoxidem sodným) v alkoholickém rozpouštědle vroucím pod 100 °C (me-

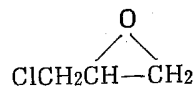
2

thanol) za vzniku soli s alkalickým kovem, jako sloučeniny vzorce II,

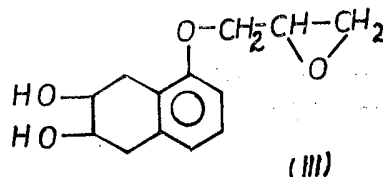


(II)

(b) tato sůl s alkalickým kovem se nechá reagovat s epichlorhydrinem vzorce



v dipolárním aprotickém rozpouštědle (dimethylsulfoxid) pod dusíkem za míchání přes noc, za vzniku epoxyetheru vzorce III, a



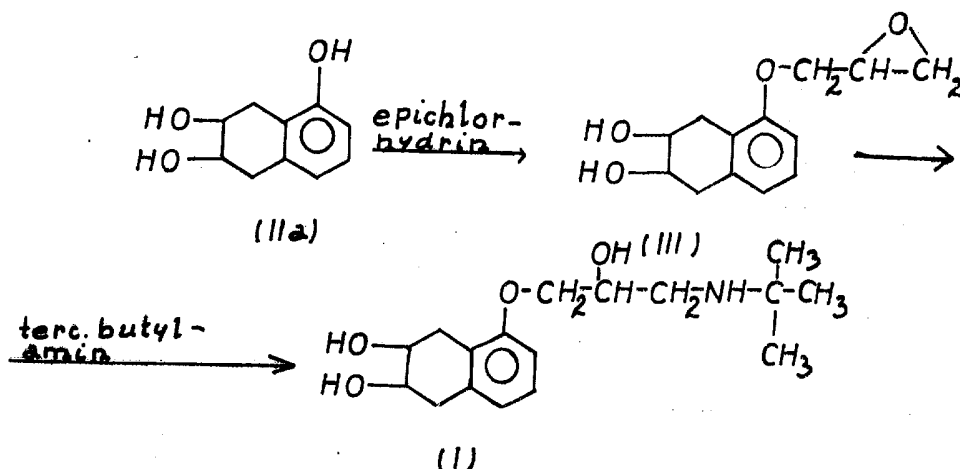
(III)

(c) tato sloučenina se nechá reagovat s terc.butylaminem v tlakové nádobě po dobu 15 hodin při teplotě 85 až 95 °C, za vzniku finálního produktu vzorce I.

Předmětem vynálezu je zjednodušený

způsob výroby 2,3-cis-1,2,3,4-tetrahydro-5-[(2-hydroxy-3-terc.butylamino)propoxy]-2,3-naftalendiolu.

Nový způsob podle vynálezu je možno popsat následujícím reakčním schématem:



Použití tohoto postupu k výrobě 2,3-cis-1,2,3,4-tetrahydro-5-[(2-hydroxy-3-terc.butylamino)propoxy]-2,3-naftalendiolu je spojeno mj. s následujícími výhodami:

- (1) není nutno používat nepříjemná dipolární rozpouštědla, jako dimethylsulfoxid,
- (2) celý postup probíhá v zásadě pouze ve dvou stupních,
- (3) při tomto postupu vznikají krystalické meziprodukty (nikoli tedy meziprodukty v olejovité formě) a
- (4) produkt se získává v dobrých výtěžcích.

Výchozím materiálem pro práci způsobem podle vynálezu je cis-5,6,7,8-tetrahydro-1,6,7-naftalentiol. Tento materiál je známý a lze jej vyrobit z 1-naftolu, a to tak, že se 1-naftol nejprve redukuje na 5,8-dihydro-1-naftol.

Tuto redukci je možno uskutečnit lithiem v kapalném amoniaku. 5,8-dihydro-1-naftol se působením acetanhydridu v pyridinu převede na svůj acetát, který se pak podrobí Woodwardově cis-hydroxylaci octanem stříbrným a jodem ve vlhké kyselině octové. Volný triol, tj. cis-5,6,7,8-tetrahydro-1,6,7-naftalentiol, se pak uvolní hydrolyzou.

Jak vyplývá z výše uvedeného schématu, spočívá způsob podle vynálezu v podstatě ve dvou reakčních stupních, tj. v konverzi cis-5,6,7,8-tetrahydro-1,6,7-naftalentiolu na 2,3-cis-1,2,3,4-tetrahydro-5-[(2,3-(epoxy)propoxy)-2,3-naftalendiol, který se pak převede na žádaný produkt, tj. na 2,3-cis-1,2,3,4-tetrahydro-5-[(2-hydroxy-3-terc.butylamino)propoxy]-2,3-naftalendiol.

Výchozí cis-5,6,7,8-tetrahydro-1,6,7-naftalentiol se alkyluje ve směsi obsahující velký nadbytek epichlorhydrinu v aprotickém rozpouštědle (například v acetonu, dioxanu apod.) obsahujícím malé množství vody (například 5 až 10 %, vztaženo na

celkový objem směsi). Alkylace se provádí tak, že se ke směsi zahřáté k varu pod zpětným chladičem přidá vodný roztok silné báze (například hydroxidu sodného, hydroxidu draselného apod.). Báze se spotřebovává tak rychle, jak se přidává. Molární poměr epichlorhydrinu k výchozímu naftalentiolu se může pohybovat například zhruba od 2 : 1 do 20 : 1.

Meziprodukt vznikající při této reakci, tj. 2,3-cis-1,2,3,4-tetrahydro-5-[(2,3-(epoxy)propoxy)-2,3-naftalendiol, se rozpustí ve směsi terc.butylaminu a alkoholického rozpouštědla vroucího zhruba pod 100 °C (například methanolu). Výsledný roztok se pod dusíkem vaří pod zpětným chladičem zhruba 3 až 24 hodiny. Odpařením rozpouštědla se pak získá žádaný 2,3-cis-1,2,3,4-tetrahydro-5-[(2-hydroxy-3-terc.butylamino)propoxy]-2,3-naftalendiol.

V souhlase se specifickým provedením způsobu podle vynálezu se výchozí cis-5,6,7,8-tetrahydro-1,6,7-naftalentiol nechá nejprve reagovat s aldehydem, ketonem, acetalem, ketalem nebo enoletherem, čímž se alkoholické hydroxylové funkce během dalších reakcí chrání. Po provedeném chránění hydroxylových funkcí působením aldehydu, ketonu, acetalu, ketalu nebo enoletheru se pak způsob podle vynálezu provádí shora popsaným postupem. V daném případě je ovšem nutné zařazení dalšího reakčního stupně, spočívajícího v hydrolytickém odštěpení chránicích skupin za vzniku finálního produktu.

Provádí-li se způsob podle vynálezu bez chránění alkoholických hydroxylových skupin, realizuje se v plné míře výhoda pouze dvoustupňového postupu. Intermediární 2,3-cis-1,2,3,4-tetrahydro-5-[(2,3-(epoxy)propoxy)-2,3-naftalendiol nelze snadno čistit destilací, když se však přes alkylaci chrání alkoholické hydroxylové skupiny ve výcho-

zím materiálu shora uvedeným způsobem, lze intermediární epoxyether snadno vyčistit destilací.

Sloučenina vyrobená novým způsobem podle vynálezu je užitečná jako antifibrilační činidlo, například pro zástavu srdeční arytmie u savců (například inhibicí adrenergických β -receptorů v myokardu). K tomuto účelu je možno sloučeninu vyrobenou novým způsobem podle vynálezu nebo fyziologicky přijatelnou sůl této sloučeniny převést na běžnou dávkovací formu, jako je tableta, kapsle, elixír, injekční preparát apod., spolu s potřebným nosným materiálem, pomocnou látkou, kluznou přísadou, pufrem apod.

Za použití výše popsaných dávkovacích forem je možno podávat jednotlivé nebo dílčí dávky v množství cca 5 až 25 mg/kg, výhodně cca 4 až 10 mg/kg, dvakrát až čtyřikrát denně.

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

Příklad

(a) 2,3-cis-1,2,3,4-tetrahydro-5-[2,3-(epoxy)propoxy]-2,3-naftalendiol

7,26 g (0,04 mol) cis-5,6,7,8-tetrahydro-1,6,7-naftalentiolu ve směsi 37,4 ml acetonu, 37,4 ml epichlorhydrinu a 4,9 ml vody se pod dusíkem zahřeje k varu pod zpětným chladičem a během 30 minut se k němu přidá roztok 1,6 g (0,04 mol) hydroxidu sodného v 9 ml vody (cca 1,5 ml každých 5 minut). Výsledná směs se 3,5 hodiny míchá za varu pod zpětným chladičem a pak se ještě asi 15 hodin (přes noc) míchá při teplotě místnosti.

Reakční směs se odpaří ve vakuu na zbytek, který je zčásti pevný a zčásti olejovitý, se rozdělí mezi 100 ml vody a 100 ml chloroformu. Vodná vrstva se extrahuje dvakrát vždy 100 ml chloroformu, chloroformová fáze se vysuší síranem hořečnatým, a odpaří se ve vakuu. Získá se 8,75 g (výtěžek 92,8 %) bílého pevného produktu o bodu tání 72 až 112 °C.

(b) 2,3-cis-1,2,3,4-tetrahydro-5-[(2-hydroxy-3-terc.butylamino)propoxy]-2,3-naftalendiol

8,13 g (0,0344 mol) epoxyetheru získaného postupem podle odstavce (a) se rozpustí v 80 ml terc.butylaminu a 40 ml methanolu a roztok se pod dusíkem asi 15 hodin (přes noc) míchá při teplotě místnosti. Odpařením výsledné směsi ve vakuu se získá 10,4 g (výtěžek surového produktu 98 %) pěnovitého zbytku, který se rozpustí ve 150 ml vroucího benzenu a roztok se zfiltruje přes křemelinu. Filtrát se ještě 4 hodiny zahřívá a pak se nechá asi 15 hodin (přes noc) stát při teplotě místnosti. Pevný materiál se odfiltruje, promyje se etherem a vysuší se ve vakuu. Získá se 8,54 g (výtěžek 80,4 %) bílého pevného produktu o bodu tání 115 až 133 °C.

Analýza pro $C_{17}H_{27}NO_4$:

vypočteno:

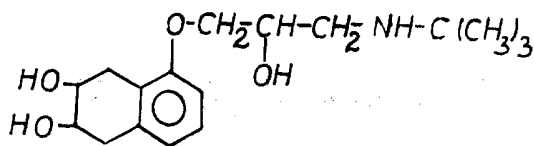
65,99 % C, 8,80 % H, 4,53 % N

nalezeno:

66,04 % C, 8,76 % H, 4,79 % N

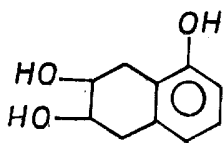
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby 2,3-cis-1,2,3,4-tetrahydro-5-[[2-hydroxy-3-terc.butylamino]propoxy]-2,3-naftalendiolu vzorce I,



(I)

vyznačující se tím, že se cis-5,6,7,8-tetrahydro-1,6,7-naftalentiol vzorce IIa,

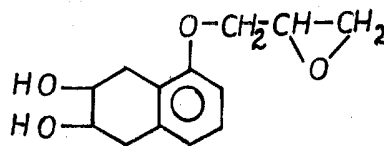


(IIa)

v němž

cis-6,7-hydroxylové skupiny jsou popřípadě v chráněné formě, nechá reagovat ve směsi nadbytku epichlorhydrinu, v molárním poměru epichlorhydrinu k cis-5,6,7,8-tetrahydro-1,6,7-naftalentiolu od 2:1 do 20:1, a aprotického rozpouštědla v přítom-

nosti vody, s přidáváním vodné báze za varu pod zpětným chladičem, a na takto získaný epoxyether vzorce III



(III)

se působí terc.butylaminem.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že voda je v reakční směsi přítomna v množství 5 až 10 % objemových, vztaženo na celkový objem směsi.

3. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačující se tím, že se cis-5,6,7,8-tetrahydro-1,6,7-naftalentiol vzorce IIa ve směsi acetonu a epichlorhydrinu, v přítomnosti vody zahřeje k varu pod zpětným chladičem, za varu pod zpětným chladičem se přidá vodný hydroxid sodný a na takto získaný epoxyether shora uvedeného vzorce III se působí terc.butylaminem.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použije cis-5,6,7,8-tetrahydro-1,6,7-naftalentiolu vzorce IIa, v němž cis-6,7-hydroxyskupiny jsou v chráněné formě získané působením aldehydu, ketonu, acetalu, ketalu nebo enol-etheru.