

(12) **Ausschließungspatent**

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **268 158 A5**4(51) **A 61 K 31/13**
A 61 K 31/085
A 61 K 31/045**AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN**

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) **AP C 07 C / 313 963 8**
(31) **P3709689.3**(22) **24.03.88**
(32) **25.03.87**(44) **24.05.89**
(33) **DE**(71) **siehe (73)**(72) **Petrik, Gerd, Person mit ständigem Wohnsitz in Berlin (West)**(73) **Helopharm W. Petrik GmbH + Co. KG, Berlin (West) 51, WB**(74) **Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD**(54) **Verfahren zur Herstellung von tert.-Butylamino-3-(phenyl-2'-phenoxy)-1-propanol-2 und seine Salze mit Säuren enthaltenden Arzneimittelpräparaten**(55) **tert.-Butylamino-3-(phenyl-2'-phenoxy)-1-propanol-2, Antiarrhythmika**(57) **Beschrieben ist ein Verfahren zur Herstellung von tert.-Butylamino-3-(phenyl-2'-phenoxy)-1-propanol-2 und seine Salze mit Säuren enthaltenden Arzneimittelpräparaten, die als Antiarrhythmika verwendet werden können.**

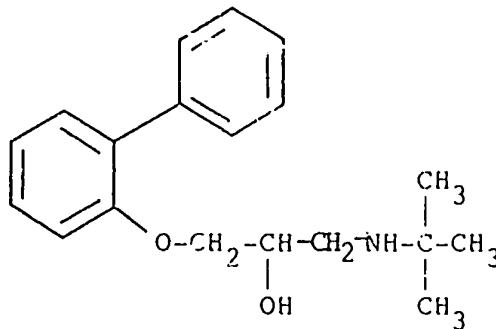
1

5

P a t e n t a n s p r u c h

Verfahren zur Herstellung von tert.-Butylamino-3-(phenyl-2'-phenoxy)-1-propanol-2 der Formel

10



15

20

(Bipranol) und seine Salze mit Säuren enthaltenden Arzneimittelpräparaten, gekennzeichnet dadurch, daß man das in bekannter Weise hergestellte Bipranol mit üblichen Träger-, Streck- und/oder sonstigen Hilfsmitteln vermischt.

25

30

35

1

5 Titel der Erfindung:

Verfahren zur Herstellung von tert.-Butylamino-3-(phenyl-2'-phenoxy)-1-propanol-2 und seine Salze mit Säuren enthaltenden Arzneimittelpräparaten.

10

Anwendungsgebiet der Erfindung:

15 Die Anwendung der vorliegenden Erfindung erfolgt auf dem Gebiet der Medizin und dient der Bekämpfung von Herzarrhythmien.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik:

20 Aus der FR-PS 1 494 749 sind 2-Hydroxydiphenyl-Derivate bekannt, die an der phenolischen Hydroxylgruppe durch eine 2-Hydroxy-3-alkylaminopropyl-Gruppe veräthert sind. In Beispiel 5 ist das tert.-Butylamino-3-(phenyl-2'-phenoxy)-1-propanol-2 und sein Chlorhydrat sowie ein Verfahren zu seiner
25 Herstellung beschrieben. Diese Verbindungen sollen β -Sympatholytika, d.h. β -Rezeptorenblocker, sein. Pharmakologische und toxikologische Daten sind in der Patentschrift nicht angegeben. Diese Verbindungen haben, soweit bekannt, bisher keinen Eingang in die Medizin gefunden.

30

Viele der zur Zeit wirksamsten Antiarrhythmika, wie Propafenon, vermindern durch ihre negativ inotrope Nebenwirkung die Förderleistung des Herzens, wodurch die Gefahr einer Herzinsuffizienz besteht.

35

1990. 01. 10

1 Ziel der Erfindung:

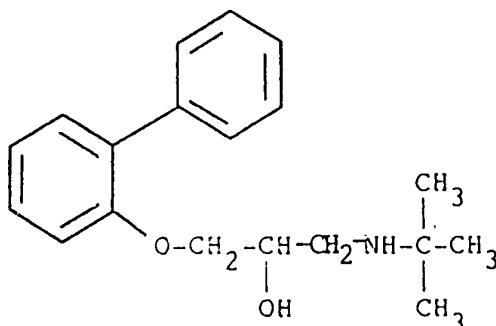
Ziel der Erfindung ist es, ein neues Arzneimittelpräparat bereitzustellen, das eine starke antiarrhythmische Wirkung hat, sich aber gleichzeitig durch Fehlen der negativ-inotropen Nebenwirkungen auszeichnet, woraus sich eine erhebliche Verbesserung der therapeutischen Breite ergibt.

10 Darlegung des Wesens der Erfindung:

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Arzneimittelpräparat zur Behandlung von Herzarrhythmien zur Verfügung zu stellen, das keine wesentliche negativ-inotrope Nebenwirkung hat.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß die erfindungsgemäß eingesetzte Verbindung tert.-Butylamino-3-(phenyl-2'-phenoxy)-1-propanol-2 ("Bipranol") der Formel

20



25

und seine Salze mit Säuren keine β -sympatholytische Wirkung, sondern eine starke antiarrhythmische Wirkung besitzen. Die elektrophysiologischen und hämodynamischen Wirkungen wurden in vitro an zwei verschiedenen isolierten Herzpräparaten und in vivo (Hund) experimentell untersucht.

30

In Tabelle I sind Ergebnisse pharmakologischer Untersuchungen mit Diprafenon, Propafenon und Bipranol zusammengefaßt.

35

1

Tabelle I

	Herzpräparat	Hunde-Purkinje Fasern		Meerschwein- chen-Papillar- muskel, Sf
5		Rate Factor von V_{max}	C20APD95 μMol	
	Diprafenon	1,19	nicht erreicht	4,86
	Propafenon	1,08	nicht erreicht	1,55
10	Bipranol	5	7,2	9,09

C20 V_{max} : Konzentration, die V_{max} bei einer Zykluslänge von
1000 mSek. um 20 % verringert.

15 C20 CF: Konzentration, die die Kontraktion des Papillarmus-
kels um 20 % verringert.

Rate Factor von V_{max} : (% des Kontrollwertes V_{max} bei einer
Zykluslänge von 2000 mSek.)/(% des Kontrollwertes V_{max} bei
einer Zykluslänge von 500 mSek.) bei C20 V_{max} .

20 C20APD95: Die Konzentration, die das APD95 des normalen
Aktionspotentials um 20 % verlängert.

Sf : Sicherheitsfaktor, errechnet als Rate Factor von
 $V_{max} \times (C20 \text{ CF}/C20 \text{ } V_{max})$.

25 Besonders bemerkenswert ist dabei der hohe Sicherheitsfaktor
von 9,09 sowie der hohe Rate Factor V_{max} von Bipranol im Ver-
gleich zu Diprafenon und Propafenon. Dieser Rate Factor ist
ein Indiz dafür, daß die Verbindung umso besser wirkt, je
schneller die Herzfrequenz ist. Der C20APD95 Wert bedeutet,
daß das Aktionspotential bei einer Konzentration von Bi-
30 pranol von 7,2 μMol um 20 % verlängert wird.

Der hohe Sicherheitsfaktor zeigt, daß Bipranol keine nennens-
werte negativ-inotrope Nebenwirkung hat. Demgegenüber war
bei Diprafenon sowie Propafenon ein deutlich negativer ino-
35 troper Effekt nachweisbar. Im Gegensatz zu den Vergleichs-
verbindungen kann Bipranol und seine Salze mit Säuren offen-

- 1 sichtlich ohne großes Risiko zur Behandlung von Herz-
arrhythmien eingesetzt werden, besonders bei Patienten, bei
denen die Gefahr einer Herzinsuffizienz besteht.
- 5 Dies wird auch durch in vivo Experimente bestätigt. Die
antiarrhythmische Wirksamkeit der Verbindung wurde an Hunden
nach H. Glücker et al., Arzneim.Forsch. (Drug Res.) Bd. 35
(II), 9 (1985)^{S.1387-1393} geprüft. Die linke Koronararterie wurde min-
destens 2 Stunden lang occludiert. Nach dem Auftreten konstan-
ter ventrikulärer Arrhythmien wurden die Verbindungen intra-
10 venös injiziert. Bei einer Dosierung von 1,6 mg/kg gefolgt
von 50 µg/kg/min bewirkte Bipranol eine über 90%ige Reduktion
der ventrikulären Extrazystolen.
- 15 Die therapeutische Dosierung liegt wesentlich unterhalb des
Wertes z.B. für Flecainid (2,4 mg/kg und 50 µg/kg min), das zur
Zeit als eines der wirksamsten Antiarrhythmika angesehen
wird.
Innerhalb der therapeutischen Dosierung (0,2 bis 6,4 mg/kg)
20 bewirkt Bipranol keine oder nur geringfügige kardiodepressive
oder hämodynamische Nebenwirkungen.
- 25 Als Parameter zur Bestimmung der β -Rezeptor-blockierenden
Wirkung am narkotisierten Hund dienten dp/dt als Maß für die
Kontraktionskraft des Herzens, sowie cardiac output (Herz-
zeitvolumen). Bipranol hatte bis 3 mg/kg eine positiv-
inotrope Wirkung und bis zu 30 mg/kg keine negativ-inotrope
Wirkung. Im Gegensatz wirken β -Blocker immer negativ-inotrop.
Auch "cardiac output" wurde bis zu einer Dosis von 30 mg/kg
30 nicht beeinflusst. Bei der höchsten Dosis (30 mg/kg i.v.)
starben alle Hunde. Die Beobachtungen bei dieser Dosis sind
wahrscheinlich Folge einer nicht spezifischen toxischen Wir-
kung und beruhen nicht auf einer β -sympatolytischen Wirkung.
- 35 In in vitro-Experimenten an isolierten Herzpräparaten lag
die leistungsverzögernde und damit antiarrhythmische Wirkung

1 (C20 $V_{\max}$) bei einer Dosis von 2,2 μMol Bipranol. Diese Do-
sierung entspricht einer antiarrhythmischen wirksamen Dosis
von etwa 3 mg/kg bei in vivo Versuchen an Hunden. Am
isolierten Meerschweinchen-Vorhofmuskel bewirkte Bipranol bei
5 der höchsten Versuchskonzentration (30 μMol) lediglich eine
geringe Abschwächung der positiv-inotropen Wirkung von
1 μMol Adrenalin. Diese Konzentration ist ungefähr 14 mal
höher als für eine antiarrhythmische Wirkung gebraucht wird.
Sie liegt wahrscheinlich im toxischen Bereich und deswegen
10 ist diese geringe Abschwächung nicht auf eine β -sympatolyti-
sche sondern auf nicht spezifische toxische Wirkungen zurück-
zuführen.

15 Diese überraschend hohe antiarrhythmische Wirksamkeit ist
nicht begleitet von einer signifikanten Toxizitätssteigerung.
Dies ergibt sich aus einem Vergleich der LD_{50} -Werte bei Ratten,
die in Tabelle II zusammengefaßt sind.

20 Tabelle II

	<u>Propafenon</u> HCl	<u>Bipranol</u> HCl (mg/kg)
25 LD_{50}		
Ratte (iv)	18,8	11
Ratte (oral)	760	571

30 Diese Versuchsergebnisse lassen erwarten, daß Bipranol und
seine Salze mit Säuren wie auch Propafenon zur Therapie von
Herzrhythmusstörungen in der Humanmedizin erfolgreich einge-
setzt werden können. Im Gegensatz jedoch zu Propafenon, das
35 zusätzlich auch stark blutdrucksenkende und negativ-inotrope
Nebenwirkungen hat, zeigt Bipranol nur geringfügige oder keine

1 hämodynamischen und negativ-inotropen Nebenwirkungen, woraus
sich eine erhebliche Vergrößerung der therapeutischen Breite
ergibt.

5 Die Herstellung von Bipranol kann nach dem in der FR-PS
1 494 749 beschriebenen Verfahren aus o-(Epoxy-2,3-propoxy)-
diphenyl und tert.-Butylamin erfolgen.

Gegebenenfalls wird Bipranol mit einer anorganischen oder
10 organischen Säure in ein Salz überführt. Beispiele für ge-
eignete Säuren sind Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phos-
phorsäure, Schwefelsäure, Oxalsäure, Maleinsäure, Fumarsäure,
Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Salicylsäure,
Adipinsäure und Benzoessäure; vgl. auch Fortschritte der Arz-
15 neimittelforschung, Bd. 10, 1966, S. 224 - 225, Birkhäuser
Verlag, Basel und Stuttgart.

Die Salze werden in der Regel in an sich bekannter Weise
durch Mischen der freien Base oder deren Lösungen mit der
20 entsprechenden Säure oder deren Lösungen in einem organischen
Lösungsmittel, beispielsweise einem niederen Alkohol, wie
Methanol, Äthanol oder Propanol, oder einem niederen Keton,
wie Aceton, Methyläthylketon oder Methylisobutylketon, oder
einem Äther, wie Diäthyläther, Tetrahydrofuran oder Dioxan,
25 erhalten. Zur besseren Kristallabscheidung können auch Mischun-
gen der genannten Lösungsmittel verwendet werden. Darüber hin-
aus können pharmakologisch verträgliche wäßrige Lösungen der
Salze von Bipranol durch Auflösen der freien Base in einer
wäßrigen Säurelösung hergestellt werden.

30 Bipranol und seine Salze mit Säuren können in üblicher Weise
oral oder intravenös verabfolgt werden. Die Dosierung hängt
vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der
Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Wirk-
35 stoffdosis etwa 5 bis 75 mg/kg Körpergewicht bei oraler Gabe
und etwa 1 bis 10 mg/kg Körpergewicht bei parenteraler Gabe.

1 Bipranol und seine Salze können in üblichen galenischen Appli-
kationsformen fest oder flüssig angewendet werden, z.B. als
Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees,
5 Suppositorien oder Lösungen. Diese werden in üblicher Weise
hergestellt. Der Wirkstoff kann dabei mit den üblichen
Hilfsmitteln, wie Tablettenbindern, Füllstoffen, Konservie-
rungsmitteln, Tablettensprengmitteln, Fließregulierungsmitteln,
Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, Emulgatoren,
10 Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln und/oder Antioxidantien,
verarbeitet werden; vgl. H. Sucker et al., Pharmazeutische
Technologie, Thieme-Verlag Stuttgart, 1978. Die so erhaltenen
Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise in
einer Menge von 1 bis 99 Gew.-%.

15

Ausführungsbeispiele:

Ausführungsbeispiel 1

20 9,04 g (0,04 Mol o-(Epoxy-2,3-propoxy)-diphenyl werden mit
29,2 g (0,4 Mol) tert.-Butylamin fünf Stunden unter Rück-
fluß erhitzt. Danach wird das Reaktionsgemisch unter vermin-
dertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird in 1n-Salzsäure
aufgenommen und die saure Lösung mit Diäthyläther extrahiert.
25 Danach wird die saure Lösung mit 10prozentiger Natronlauge
alkalisch gemacht. Das sich abscheidende Öl wird mit Diäthyl-
äther extrahiert. Der Ätherextrakt wird über Natriumsulfat
getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird unter vermin-
dertem Druck destilliert. Es werden 8,1 g tert.-Butylamino-
30 3-(phenyl-2'-phenoxy)-1-propanol-2 vom Siedepunkt 151 bis
156°C/0,1 mbar erhalten.

Das Hydrochlorid wird durch Einleiten von Chlorwasserstoff-
gas in eine Lösung von Bipranol in Diäthyläther hergestellt.
35 Beim Stehen in der Kälte erfolgt Kristallisation. Das kristal-

- 1 line Hydrochlorid wird abfiltriert und im Exsikkator getrocknet. F. 123 bis 124°C (im zugeschmolzenen Schmelzpunktröhrchen).

5 Ausführungsbeispiel 2

Herstellungsvorschrift für Tabletten

a) Rezeptur

10	Bipranol - HCl	75,00g
	Mikrokristalline Cellulose	15,75 g
	(Pulver, 50 µm)	
	Poly-(1-vinyl-2-pyrrolidon)	5,00 g
	Hydroxypropylmethylcellulose 2910	3,75 g
15	Magnesiumstearat	<u>0,50 g</u>
		100,00 g

20 b) Mischen und Granulieren.

- Das Bipranol-HCl wird gegebenenfalls gesiebt, dann werden alle anderen Bestandteile außer Magnesiumstearat in einem Mischer gemischt und ebenfalls im Mischer mit einer geeigneten Menge einer Granulierflüssigkeit (z.B. Wasser oder Isopropanol-Dichlormethan 1:1) befeuchtet. Das feuchte Gemisch wird mit einem geeigneten Sieb gesiebt, im Trockenschrank getrocknet und nochmals gesiebt. Das trockene Granulat wird mit dem Magnesiumstearat im Mischer vermengt.
- 25
- 30