



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

199575
(11) (B2)

[51] Int. Cl.³
C 07 C 87/28 //
A 61 K 31/13

[22] Přihlášeno 03 02 75
[21] [PV 5424-78]
[32] [31] [33] Právo přednosti od 08 02 74
(1773/74) Švýcarsko
[40] Zveřejněno 31 10 79
[45] Vydáno 15 07 83

[72]
Autor vynálezu

SCHRÖTER HERBERT, FÜLLINSDORF (Švýcarsko), CARLSSON ENAR
INGEMAR, KUNGSBACKA, PERSSON NILS HENRY ALFONS, DALBY,
SAMUELSSON GUSTAV BENNY ROGER, MÖLNLYCKE
a WETTERLIN KJELL INGVAR LEOPOLD, SÖDRA SANDBY (Švédsko)

[73]
Majitel patentu

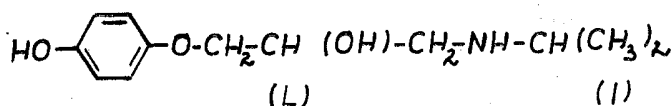
CIBA-GEIGY AG, BASILEJ (Švýcarsko)

(54) Způsob přípravy L-1-(4'-hydroxyfenoxy)-2-hydroxy-
-3-isopropylaminopropanu

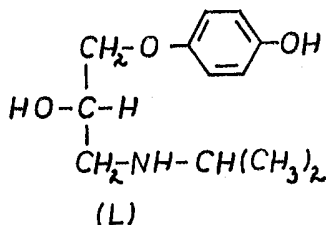
1

2

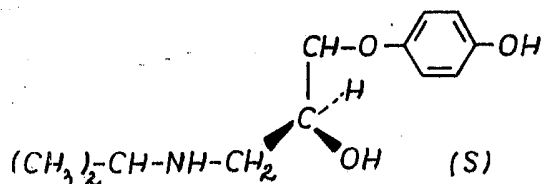
Vynález se týká způsobu přípravy nového
L-1-(4'-hydroxyfenoxy)-2-hydroxy-3-isopro-
pylaminopropanu vzorce I



Fischerova projekce sloučeniny vzorce I je:



a odpovídá S-formě v Cahn-Ingold-Prelo-
vě nomenklatuře:



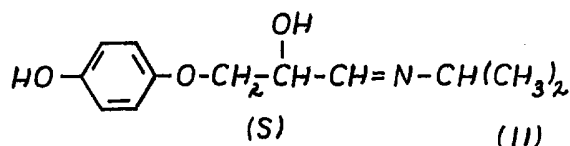
Nová sloučenina má cenné farmakologic-
ké vlastnosti, zejména účinek na adrenergic-
ké β -receptory. Tak specificky stimuluje kar-
diální β -receptory. Zejména pozitivně inot-
ropně a chronotropně na izolovanou komo-
ru morčat v koncentraci 0,005 až 0,5 $\mu\text{g/ml}$
a u narkotizovaných koček v dávce 0,001 až
0,1 mg/kg intravenosně. Jak plyne z pokusů
na narkotizovaných kočkách, nepůsobí nová
sloučenina v uvedených dávkách, které jsou
jasné pozitivně inotropně a chronotropně ú-
činné, vůbec nebo pouze minimálně na po-
kles tlaku krve v arteriích, to je stimuluje
specificky kardiální β -receptory ve srovná-
ní s β -receptory u cév a odlišuje se tak kva-
litativně od isoproterenolu, který stejně sil-
ně stimuluje β -receptory srdce a cév. Vzhle-
dem k tomu, že pokles tlaku vede ke tachy-
kardii, lze počítat, že při použití u lidí v
dávkách, které stejně silně působí positiv-
ně inotropně, bude docházet k podstatně niž-

ší tachykardii než je tomu u isoproterenolu.

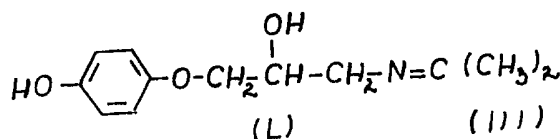
Zejména vynikající je také to, že nová sloučenina je u narkotizovaných koček podstatně déle účinná než je isoproterenol a dále, že také po intraduodenální aplikaci v množství 0,05 mg/kg se dosáhne jasného účinku.

Nová sloučenina se může tedy použít jako pozitivně inotropně účinné činidlo, zejména pro léčení poruch srdečního svalu a to buď samotná nebo v kombinaci s jinými preparáty, jako jsou například srdeční glykosidy. Aplikace se může provádět ve formě vhodných farmakologických preparátů a to v orální dávce 1 až 25 mg na jednu dávku nebo intravenózně v množství 1 až 20 $\mu\text{g/kg}$ v jedné dávce nebo infusí, v množství 0,2 až 2,0 $\mu\text{g/kg/minutu}$.

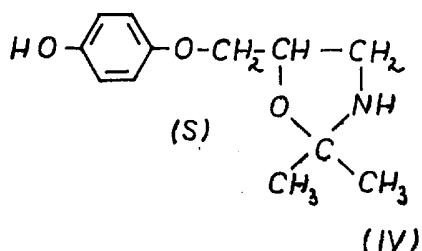
L-1-(4'-hydroxyfenoxi)-2-hydroxy-3-isopropylaminopropan se podle předloženého vynálezu připraví známým způsobem tak, že se vodíkem v přítomnosti palladia na uhlí jakožto katalyzátoru redukuje Schiffova báze vzorce II



nebo vzorce III



nebo vzorci III odpovídající cyklický tautomer vzorce IV



kde sloučeniny vzorce III a IV mohou být též přítomny vzájemně vedle sebe. Tato redukce se provádí běžným způsobem například vodíkem v přítomnosti hydrogenačního katalyzátoru, katalyzátoru vzácného kovu, například palladia na uhlí (5%).

Podle reakčních podmínek a výchozích látek se získá konečný produkt buď ve volné formě nebo ve formě solí s kyselinami, které rovněž spadají do rozsahu vynálezu. Tak se mohou například získat bazické, neutrální nebo smíšené soli a rovněž tak jejich hemi-, mono-, seskvi- nebo polyhydráty. Soli

s kyselinami nové sloučeniny se mohou převést známým způsobem na volnou sloučeninu, například bazickými činidly jako jsou alkálie nebo iontoměniče. Na druhou stranu může získaná volná báze tvořit soli s anorganickými nebo organickými kyselinami. Pro přípravu solí s kyselinami se mohou zejména použít ty kyseliny, které se hodí pro tvorbu terapeuticky použitelných solí. Jako takové kyseliny je možno například jmenovat, kyselinu chlorovodíkovou, kyselinu bromovodíkovou, kyselinu sírovou, kyselinu fosforečnou, kyselinu dusičnou, kyselinu fumarovou, alifatické, alicyklické, aromatické nebo heterocyklické karboxylové nebo sulfonové kyseliny, jako je kyselina mravenčí, kyselina octová, kyselina propionová, kyselina jantarová, kyselina glykolová, kyselina mléčná, kyselina jablečná, kyselina vinná, kyselina citrónová, kyselina askorbová, kyselina maleinová, nebo kyselina pyrohroznová, kyselina benzoová, kyselina antranilová, kyselina p-hydroxybenzoová, kyselina salicylová, nebo kyselina embonová, kyselina methansulfonová, kyselina ethansulfonová, kyselina hydroxyethansulfonová, kyselina ethylen-sulfonová, kyselina halogenbenzensulfonová, kyselina p-toluensulfonová, kyselina cyklohexylaminosulfonová nebo kyselina sulfanilová.

Tyto a jiné soli nové sloučeniny, jako jsou například pikráty se mohou také použít pro čištění volné báze tak, že se volná báze převede na sůl, tato se oddělí a ze soli se znovu uvolní báze. Vzhledem k úzkému vztahu mezi novou sloučeninou ve volné formě a ve formě jejích solí se ve výše uvedeném a následujícím popisu pod volnou sloučeninou analogicky rozumí popřípadě také odpovídající soli.

Vynález se také týká těch forem provedení postupu, při kterých se vychází z reakčních složek, které jsou popřípadě ve formě soli.

1-(4'-hydroxyfenoxi)-2S-hydroxy-3-aminopropan se může připravit následujícím sledem reakcí: 5,6-anhydro-1,2-O-isopropyliden- α -D-glukofuranosa se nechá reagovat s monobenzyloetherem hydrochinonu na 1,2-O-isopropyliden-6-O-(4-benzyloxyfenyl)- α -D-glukofuranosu, ze které se kyselou hydrolysou připraví 6-O-(4-benzyloxyfenyl)-D-glukosa, která se oxidací jodistanem sodným a následující redukcí získaného produktu běžným způsobem převede na 1-(4-benzyloxyfenoxi)-2S,3-dihydroxypropan. Z této sloučeniny se reakcí s triethylesterem orthooctové kyseliny připraví 2-ethoxy-2-methyl-4-(4-benzyloxyfenoxymethyl)-dioxolan, ze kterého reakcí s trimethylchlorsilanem se získá 1-(4-benzoyloxyfenoxi)-2R-acetoxy-1-chlorpropan, který reakcí s bází, například trimethylamoniumbromidem se v alkalickém prostředí převede na 1-(4-benzyloxyfenoxi)-2S,3-epoxypropan a hydrogenolysou, například vodíkem v přítomnosti palladia na uhlí (5%) se pak tato sloučenina převede na 1-(4-hydroxyfenoxi)-2S,3-epoxypropan, ze kterého se reakcí

s amoniakem získá 1-(4-hydroxyfenoxi)-2S-hydroxy-3-amonopropan.

Nová sloučenina se může použít jako léčivo, například ve formě farmaceutických preparátů, které obsahují novou sloučeninu nebo odpovídající sůl ve směsi s například pevnými nebo kapalnými farmaceuticky vhodnými organickými nosiči pro enterální, například orální nebo parenterální aplikaci. Pro jejich tvorbu přicházejí v úvahu ty látky, které nereagují s novou sloučeninou, jako je voda, želatina, laktoza, škrob, stearat hořečnatý, talek, rostlinné oleje, benzylalkohol, guma, polyalkylenglykol, vaselina, cholesterol nebo jiné známé nosiče. Jako farmaceutické preparáty přicházejí například v úvahu tablety, dražé, kapsle, čípky, masti, krémy nebo kapalně formy, jako roztoky (například nálev nebo sirup), suspenze nebo emulze. Popřípadě se tyto preparáty sterilizují a nebo obsahují pomocné látky, jako jsou konzervační, stabilizační, smáčecí nebo emulgační činidla, soli pro změnu osmotického tlaku nebo pufrů. Rovněž tak mohou obsahovat jiné terapeutické vhodné látky. Preparáty, které jsou použitelné také ve veterinární medicíně se připravují běžným způsobem. Denní dávka u teplokrevních živočichů váhy asi 75 kg je asi 10 až 100 mg per os, s výhodou asi 20 až 40 mg per os.

Následující příklad vynález blíže objasňuje, aniž by jej jakýmkoliv způsobem omezoval. Teploty jsou uvedeny ve stupních Celsia.

Příklad

Roztok 1,83 g surového 1-(4'-hydroxyfenoxi)-2S-hydroxy-3-aminopropanu v 30 ml methanolu se smísí s 1 ml acetonu a hydrogenuje se v přítomnosti 0,5 g palladia na uhlí (5%) jako katalyzátoru až do spotřeby vypočteného množství vodíku. Pak se katalyzátor odfiltruje a filtrát se odpaří k suchu. Po překrystalování zbytku z ethylacetátu se získá 1-isopropylamino-2S-hydroxy-3-(4'-hydroxyfenoxyproman t. t. 129 až 130 °C. $[\alpha]_D^{20} = 1^\circ \pm 1^\circ$ (c = 0,940, methanol).

Běžným způsobem připravený hydrochlorid má t. t. 125 až 126 °C, 129 až 130 °C. $[\alpha]_D^{20} = -26^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1, methanol).

Výchozí materiál se může připravit následujícím způsobem:

a) Na 120 °C ohřátá tavenina 100 g 5,6-anhydro-1,2-isopropyliden- α -D-glukofuranosy a 100 g monobenzyletheru hydrochinonu se smísí s několika kapkami pyridinu, přičemž vnějším chlazením vlažnou vodou se udržuje vnitřní teplota na 140 °C. Po skončení exotermní reakce se reakční směs míchá ještě 30 minut při 140 °C a pak se ochladí na 80 °C. Přidá se 500 ml methanolu a pak voda až do vzniku zákahu. Po několikahodinovém stání při 0 °C se vyloučené krystaly odfiltrují a překrystalují z methanolu. Získá se tak 1,2-O-isopropyliden-6-O-(4'-benzyloxyfenyl)- α -D-glukofuranosa t. t. 99 až 102 °C $R_f = 0,25$ při chromatografii na silikagelu v

tenké vrstvě v systému methylenchlorid-methanol 15 : 1.

b) Na 70 °C ohřátý roztok 127,3 g 1,2-O-isopropyliden-6-O-(4'-benzyloxyfenyl)- α -D-isopropyliden-6-O-(4'-benzyloxyfenyl)- α -D-tové se za míchání smísí s 500 ml vody přidávané po kapkách, 14 hodin se dále míchá při teplotě 70 °C a pak se odpaří k suchu ve vakuu vodní pumpy. Krystalický odparek se překrystaluje z 1 litru ledové kyseliny octové a získá se 6-O-(4'-benzyloxyfenyl)-D-glukosa, t. t. 164 až 168 °C, $R_f = 0,61$ při chromatografii na silikagelu v tenké vrstvě v methanolu. $[\alpha]_D^{20} = -62^\circ \pm 1^\circ$ (methanol, c = 0,985).

c) Suspenze 36,2 g získané 6-O-(4'-benzyloxyfenyl)-D-glukosy ve směsi methanolu 600 ml, 10 ml ledové kyseliny octové a 60 ml vody se za vnějšího chlazení a míchání smísí během 15 minut s po částech přidávaným metajodistanem sodným (64 g) a reakční směs se míchá 20 hodin při 25 °C. Po odfiltrování nerozpustného materiálu se filtrát odpaří k suchu, odparek se rozpustí v chloroformu, tento roztok se promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu vodní pumpy. Odparek se rozpustí v 150 ml methanolu a během 45 minut se přikape na -5 °C ochlazený roztok 3,8 g borohydridu sodného v 150 ml methanolu a 40 ml vody. Po dalším 15 hodinovém stání při asi 25 °C se reakční směs odpaří k suchu, odparek se rozpustí v chloroformu, roztok se promyje ledem ochlazenou 2 N kyselinou chlorovodíkovou a vodou a po vysušení síranem hořečnatým se rozpouštědlo odpaří ve vakuu vodní pumpy. Odparek se překrystaluje z chloroformu a získá se 1-(4'-benzyloxyfenoxi)-2S,3-dihydroxypropan t. t. 134 až 138 °C, $R_f = 0,32$ při chromatografii na silikagelu v tenké vrstvě v systému methylenchlorid-methanol 15 : 1.

d) V 100 ml kulaté baňce opatřené magnetickým míchadlem a sušicí trubicí s CaCl_2 se suspenduje 13,7 g 1-(4'-benzyloxyfenoxi)-2S,3-dihydroxypropan v 16,2 g triethylesteru kyseliny orthooctové a 0,1 ml trifluorooctové kyseliny. Za míchání za mírně endotermní reakce vznikne čirý roztok. Po dalším tříhodinovém stání při teplotě místnosti se reakční roztok zalkalizuje triethylaminem, odpaří k suchu, nakonec ve vysokém vakuu a získá se 2-ethoxy-2-methyl-4-(4'-benzyloxyfenoxymethyl)-dioxolan, který se jako takový použije dále.

e) 18,2 g získaného surového produktu se rozpustí v 45 ml methylenchloridu a přidá se 8,2 trimethylchlorsilanu. Po dvouhodinovém stání při teplotě místnosti je reakce u konce. Roztok se pak odpaří ve vakuu, ke konci ve vysokém vakuu, zbude bezbarvý olej, který sestává z 1-(4'-benzyloxyfenoxi)-2R-acetoxy-1-chloropropanu.

f) 16,2 g tohoto surového produktu se smísí v 250 ml sulfatační baňce opatřené míchadlem a teploměrem s 3,9 g tetrabutylamoniumbromidu a 120 ml methylenchloridu.

Po vzniku roztoku se přidá 105 ml 2 N. hydroxidu sodného a 12 ml ethanolu a směs se jednu hodinu intenzívně míchá.

Organická fáze se odělí a promyje 20 ml destilované vody. Spojené vodné fáze se ještě dvakrát extrahují po 20 ml methylenchloridu, spojené methylenchloridové extrakty se odpaří a odparek se extrahuje 40 ml etheru. Nerozpustná tetrabutylamoniová sůl se odfiltruje, dvakrát promyje 10 ml etheru, etherické roztoky se spojí a dvakrát promyjí po 10 ml vody a spojené vodné fáze se ještě jednou extrahují 10 ml etheru. Etherické roztoky se spojí, vysuší síranem hořečnatým, přefiltrují a odpaří. Jako surový produkt se získá 1-(4'-benzyloxyfenoxy)-2S,3-epoxypropan t. t. 70 °C/8,6 Pa.

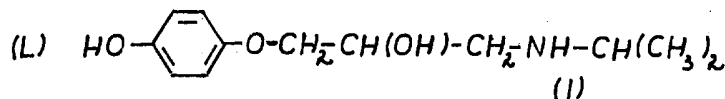
g) 5,1 g 1-(4'-benzyloxyfenoxy)-2S,3-epoxypropanu se rozpustí v 200 ml methanolu a

hydrogenuje se v přítomnosti 0,1 g palladia na uhlí (5%) při teplotě 15 až 20 °C. Po spotřebě vypočteného množství vodíku se katalyzátor odfiltruje a filtrát se odpaří ve vakuu při teplotě místnosti. Získá se surový 1-(4'-hydroxyfenoxy)-2S,3-epoxypropan, který se jako takový použije dále.

h) Roztok 3,3 g 1-(4'-hydroxyfenoxy)-2S,3-epoxypropan v 20 ml ethanolu se během 30 minut přikape do 40 ml koncentrovaného vodného amoniaku a pak se roztok v uzavřené baňce nechá stát 4 hodiny při 50 °C. Po ochlazení na teplotu místnosti se roztok přefiltruje a ve vakuu odpaří k suchu. Jako surový produkt se získá 1-(4'-hydroxyfenoxy)-2S-hydroxy-3-aminopropan.

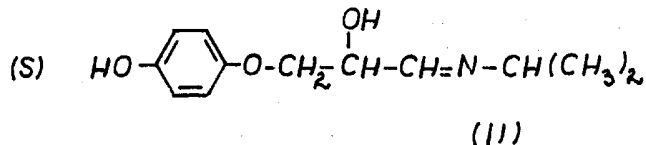
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy L-1-(4'-hydroxyfenoxy)-2-hydroxy-3-isopropylaminopropanu vzorce I

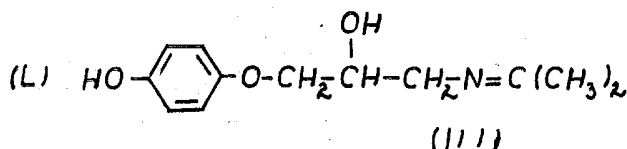


a jeho soli s kyselinami, vyznačený tím, že se vodíkem v přítomnosti palladia na uhlí,

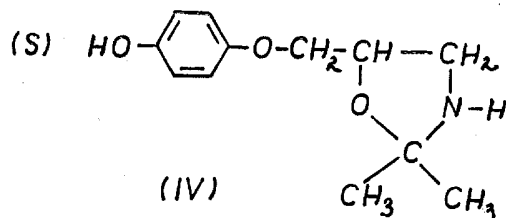
jakožto katalyzátoru redukuje Schiffova báze vzorce II



nebo vzorce III



nebo vzorci III odpovídající cyklický tautomer vzorce IV



kde sloučeniny vzorce III a IV mohou být též přítomny vzájemně vedle sebe nebo odpovídající sůl jedné z těchto sloučenin, popřípadě se ze získané soli uvolní báze nebo se popřípadě volná báze převede na sůl s kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se volná sloučenina vzorce I převede na terapeuticky použitelnou sůl s kyselinou.