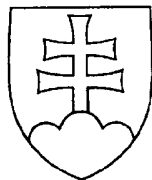


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

284 109

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:

C07D 209/88

C07D 209/82

- (21) Číslo prihlášky: **1560-98**
(22) Dátum podania prihlášky: **12. 11. 1998**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **8. 9. 2004**
Vestník ÚPV SR č.: **9/2004**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **P 9702209, P 9802180**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **24. 11. 1997, 1. 10. 1998**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **HU, HU**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **11. 6. 1999**
Vestník ÚPV SR č.: **06/1999**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **11. 8. 2004**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT:
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT:

(73) Majiteľ: **EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT., Budapest, HU;**

(72) Pôvodca: **Rátkai Zoltán, Budapest, HU;**
Barkóczy József, Dr., Budapest, HU;
Simig Gyula, Dr., Budapest, HU;
Gregor Tamás, Dr., Csömör, HU;
Vereczkey Donát Györgyi, Mrs., Budapest, HU;
Németh Norbert, Budapest, HU;
Nagy Kálmán, Dr., Budapest, HU;
Cselenyák Judit, Budapest, HU;
Szabó Tibor, Budapest, HU;
Balázs László, Budapest, HU;
Domán Imre, Budapest, HU;
Greff Zoltán, Dr., Budapest, HU;
Kótay-Nagy Péter, Dr., Vác, HU;
Seres Péter, Dr., Budapest, HU;

(74) Zástupca: **ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN, v. o. s., Bratislava, SK;**

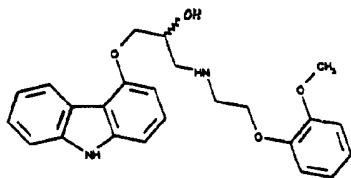
(54) Názov: **Spôsob prípravy 1-[9'H-karbazol-4'-yloxy]-3-[(2''-(2'''-<metoxy>-fenoxy)-etyl]-amino]-2-propanolu (karvedilolu)**

(57) Anotácia:
Opísaný je spôsob prípravy 1-[9'H-karbazol-4'-yloxy]-3-[(2''-(2'''-<metoxy>-fenoxy)-etyl]-amino]-2-propanolu (karvedilolu), ako aj jeho opticky aktívneho R alebo S enantioméru, zmesi enantiomérov a adičných solí týchto zlúčenín s kyselinou, reakciou 4-(oxiranylmethoxy)-9H-karbazolu alebo jeho R alebo S enantioméru so sekundárnym aminorom N-[2-(2'-<metoxy>-fenoxy)-etyl]-benzylaminom za vzniku 1-[N-{benzyl}-2'-[(2''-(2'''-<metoxy>-fenoxy)-etyl]-amino]-3-[9'''H-karbazol-4'''-yloxy]-2-propanolu (benzylkarvedilolu). Reakcia sa uskutočňuje v protickom organickom rozpúšťadle a takto vzniknutý 1-[N-{benzyl}-2'-[(2''-(2'''-<metoxy>-fenoxy)-etyl]-amino]-3-[9'''H-karbazol-4'''-yloxy]-2-propanol (benzylkarvedilol) sa debenzyluje katalytickou hydrogenáciou. Takto získaný 1-[9'H-karbazol-4'-yloxy]-3-[(2''-(2'''-<metoxy>-fenoxy)-etyl]-amino]-2-propanol, ak je to žiaduce, sa nechá reagovať s anorganickými alebo organickými kyselinami za vzniku je-

ho adičných solí s kyselinou, alebo, ak je to žiaduce, uvoľní sa voľná báza karvedilolu z jeho adičných solí s kyselinou, a ak je to žiaduce, prevedie sa voľná báza karvedilolu na iné adičné soli s kyselinou a/alebo, ak je to žiaduce, separujú sa enantioméry. Výhodne sa benzylkarvedilol neizoluje z reakčnej zmesi, v ktorej bol pred debenzylačnou reakciou pripravený.

Oblasť techniky

Vynález sa týka nového spôsobu prípravy 1-[9'H-karbazol-4'-yloxy]-3-[(2''-(2'''-<metoxy>-fenoxy)-etyl]-amino]-2-propanolu (karvedilolu) vzorca (I)



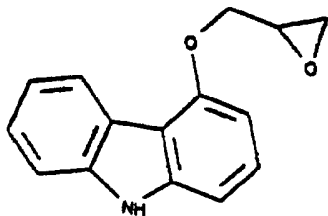
(I),

ako aj jeho opticky aktívneho R alebo S enantioméru, zmesi enantiomérov a adičných solí týchto zlúčenín s kyselinou.

Zlúčenina vzorca (I) je známa ako karvedilol a používa sa ako liečivo s antihypertenznými a vazodilatačnými účinkami a ako beta-blokátor (blokád beta-adrenergických receptorov). Jeho chemický názov, je ako je uvedené, 1-[9'H-karbazol-4'-yloxy]-3-[(2''-(2'''-<metoxy>-fenoxy)-etyl]-amino]-2-propanol.

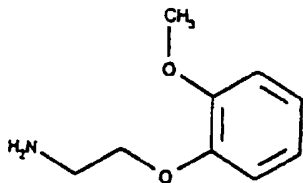
Doterajší stav techniky

Príprava 1-[9'H-karbazol-4'-yloxy]-3-[(2''-(2'''-<metoxy>-fenoxy)-etyl]-amino]-2-propanolu (karvedilolu) je známa z patentového dokumentu DE-OS č. 2815926, zatiaľ čo príprava R a S enantiomérov je opísaná v patentovom dokumente DE-OS č. 3313027. Podľa známeho postupu 4-(oxiranylmetoxy)-9H-karbazol vzorca (II)



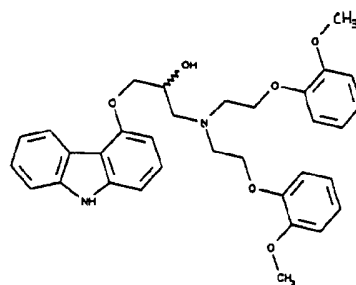
(II),

alebo jeho R alebo S enantiomér reaguje s 2-[2'-(metoxy)-fenoxy]-etylaminom vzorca (III)



(III),

za vzniku 1-[9'H-karbazol-4'-yloxy]-3-[(2''-(2'''-<metoxy>-fenoxy)-etyl]-amino]-2-propanolu (karvedilolu) vzorca (I) vo výťažku 39 až 42 %. Nedostatok známeho postupu spočíva v skutočnosti, že súčasne so vznikom 1-[9'H-karbazol-4'-yloxy]-3-[(2''-(2'''-<metoxy>-fenoxy)-etyl]-amino]-2-propanolu (karvedilolu) vzniká aj bis-zlúčenina vzorca (IV)



(IV),

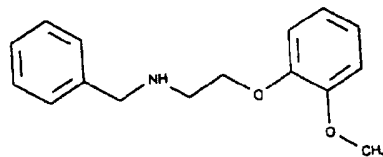
reakciou 2 molárných ekvivalentov 4-(oxiranylmetoxy)-9H-karbazolu vzorca (II) a 1 molárneho ekvivalentu 2-[2'-(metoxy)-fenoxy]-etylaminu vzorca (III). Tejto vedľajšej reakcii nie je možné nikdy predísť a bis-zlúčenina vzorca (IV) vzniká v množstve, ktoré je súmerateľné s výťažkom 1-[9'H-karbazol-4'-yloxy]-3-[(2''-(2'''-<metoxy>-fenoxy)-etyl]-amino]-2-propanolu (karvedilolu). V dôsledku toho je známy proces neekonomický.

V dokumente DE-OS č. 2815926 sú opísané i ďalšie možnosti prípravy karvedilolu. Podľa týchto postupov môže 4-[3'-(amino)-2'-(hydroxy)-propoxy]-9H-karbazol reagovať s

- 2-[2'-(metoxy)-fenoxy]-etylhalogenidom alebo -sírnom;
- 2-[2'-(metoxy)-fenoxy]-acetaldehydom, nasleduje katalytická hydrogenácia;
- 2-[2'-(metoxy)-fenoxy]-acetylchloridom, nasleduje redukcia vzniknutého amidu kyseliny komplexným kovovým hydridom.

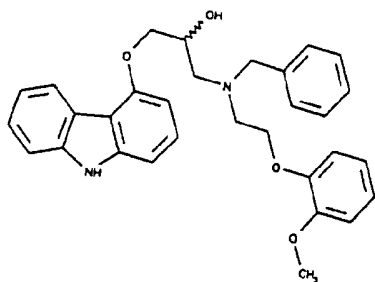
Žiadny zo spôsobov a) až c) nie je vhodný na ekonomickú prípravu 1-[9'H-karbazol-4'-yloxy]-3-[(2''-(2'''-<metoxy>-fenoxy)-etyl]-amino]-2-propanolu (karvedilolu). V prípade uvedených postupov je na izoláciu produktu nevyhnutnosťou stupeň prečistenia v chromatografickej kolóne a príprava východiskovej látky je neekonomická. V postupe a) sa tiež tvorí bis-zlúčenina vzorca (IV). V prípade postupu b) môže byť maximálne získaný výťažok 41 % a v prípade c) len 24 %. V postupe c) je tiež nevýhodou použitie komplexného kovového hydridu, v praxi lítium-alumíniumhydridu, pretože táto reakcia je sprevádzaná zvýšeným požiarovým rizikom. Uvedená reakcia vyžaduje absolútne presné dodržiavanie pracovných podmienok, pretože je treba vylúčiť prítomnosť vody aj v stopovom množstve.

V zásade je možné eliminovať vznik bis-zlúčeniny vzorca (IV) použitím sekundárneho amínu, ktorý je derivátom primárneho amínu 2-[2'-(metoxy)-fenoxy]-etylaminu vzorca (III) obsahujúcim chrániacu skupinu, namiesto primárneho amínu 2-[2'-(metoxy)-fenoxy]-etylaminu vzorca (III). Takým sekundárnym aminom je napríklad N-[2-(2'-<metoxy>-fenoxy)-etyl]-benzylamin vzorca (V)



(V),

V príklade 5 dokumentu DE-OS č. 2815926 reaguje 4-(oxiranylmetoxy)-9H-karbazol vzorca (II) so sekundárnym aminom N-[2-(2'-<metoxy>-fenoxy)-etyl]-benzylaminom vzorca (V) za vzniku 1-[N-{benzyl}-2'-[(2''-<metoxy>-fenoxy)-etyl]-amino]-3-[9''H-karbazol-4''-yloxy]-2-propanolu (benzylkarvedilolu) vzorca (VIII)



(VIII),

ktorý je možné izolovať iba po kroku purifikácie s použitím chromatografickej kolóny. Tento spôsob je neekonomický na výrobu v priemyselnom meradle. Reakcia zlúčenín vzorca (II) a (V) bola uskutočnená v etylglykoldimetyléteri.

Príklad 5 z dokumentu DE-OS č. 2815926 bol zopakovaný vo štvornásobnom meradle. Ako je ukázané v porovnávacom príklade č. I, mohol byť docielený len výťažok 60 % a bol získaný kontaminovaný produkt s teplotou topenia 92 °C, podstatne nižšou než je hodnota udaná v príklade 5 dokumentu DE-OS č. 2815926 (97 až 99 °C) a tiež nižšou, ako sú hodnoty získané v príkladoch 1 (93 až 95 °C) a 2 a 10 (94 až 96 °C) predkladanej prihlášky. Bez použitia stupňa prečistenia pomocou chromatografickej kolóny sa nepodarilo kryštalizovať produkt, takže túto purifikačnú procedúru nie je možné vynechať. Pre prípad priemyselnej aplikácie je to závažný nedostatok. Pretože zväčšenie realizačného meradla uvedeného spôsobu je sprevádzané poklesom tak výťažku, ako aj kvality produktu, uvedený spôsob nie je vhodný ako priemyselný postup.

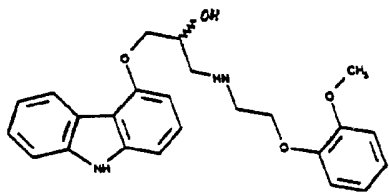
Spôsob uvedený v príklade 5 dokumentu DE-OS č. 2815926 bol modifikovaný použitím etylacetátu alebo dioxánu namiesto etylglykoldimetyléteru, ako je zrejmé z porovnávacích príkladov č. II a III. Dokonca aj po reakčnej dobe 28 hodín zostala asi polovica východiskovej zlúčeniny v dioxáne nezreagovaná a v etylacetáte táto reakcia prakticky vôbec neprebíhala.

Podstata vynálezu

Problém, ktorý vynález rieši, je poskytnúť nový ekonomický postup prípravy 1-[9H-karbazol-4'-yloxy]-3-[(2''-(2'''-metoxy-fenoxy)-etyl)-amino]-2-propanolu (karvedilolu), ktorým by sa prekonalí uvedené nevýhody známych postupov a karvedilol by sa získal vo vysokých výťažkoch a jednoduchým spôsobom s drasticky zníženou tvorbou vedľajších produktov a bez nutnosti purifikačných krokov, pričom tento postup by sa mohol uskutočňovať aj priemyselne vo veľkom meradle.

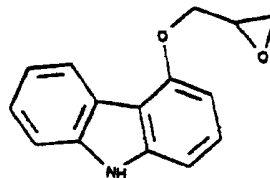
Prekvapujúco tento cieľ bol dosiahnutý predkladaným vynálezom.

Predmetom vynálezu je spôsob prípravy 1-[9H-karbazol-4'-yloxy]-3-[(2''-(2'''-metoxy-fenoxy)-etyl)-amino]-2-propanolu (karvedilolu) vzorca (I)



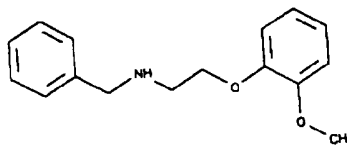
(I),

ako aj jeho opticky aktívneho R alebo S enantioméru, zmiešania enantiomérov a adičných solí týchto zlúčenín s kyselinou, reakciu 4-(oxiranylmethoxy)-9H-karbazolu vzorca (II)



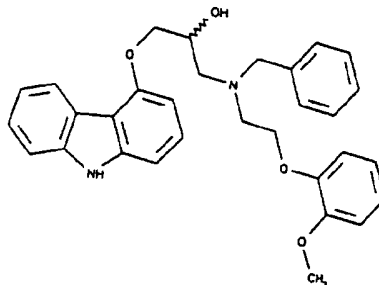
(II),

alebo jeho R alebo S enantioméru, so sekundárnym amínom N-[2-(2'-metoxy-fenoxy)-etyl]benzylamínom vzorca (V)



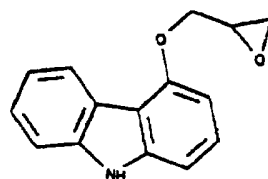
(V),

za vzniku 1-[N-{benzyl}-2'-({2''-metoxy-fenoxy)-etyl}-amino]-3-[9''H-karbazol-4'''-yloxy]-2-propanolu (benzylkarvedilolu) vzorca (VIII)



(VIII),

ktorého podstata spočíva v tom, že reakcia 4-(oxiranylmethoxy)-9H-karbazolu vzorca (II)



(II),

alebo jeho R alebo S enantioméru so sekundárnym amínom N-[2-(2'-metoxy-fenoxy)-etyl]-benzylamínom vzorca (V) sa uskutočňuje v protickom organickom rozpúšťadle a spôsobom známym per se (ako takým) sa takto vzniknutý 1-[N-{benzyl}-2'-({2''-metoxy-fenoxy)-etyl}-amino]-3-[9''H-karbazol-4'''-yloxy]-2-propanol (benzylkarvedilol) vzorca (VIII) debenzyluje katalytickou hydrogenáciou a takto získaný 1-[9H-karbazol-4'-yloxy]-3-[(2''-(2'''-metoxy-fenoxy)-etyl)-amino]-2-propanol, ak je to žiaduce, sa nechá reagovať spôsobom známym per se s anorganickými alebo organickými kyselinami za vzniku jeho adičných solí s kyselinou, alebo, ak je to žiaduce, uvoľní sa voľná báza 1-[9H-karbazol-4'-yloxy]-3-[(2''-(2'''-metoxy-fenoxy)-etyl)-amino]-2-propanolu (karvedilolu) vzorca (I) z jeho adičných solí s kyselinou a, ak je to žiaduce, prevedie sa voľná báza 1-[9H-karbazol-4'-yloxy]-3-[(2''-(2'''-metoxy-fenoxy)-etyl)-amino]-2-propanolu (karvedilolu) na iné

adičné soli s kyselinou a/alebo, ak je to žiaduce, separujú sa enantioméry.

V spôsobe podľa vynálezu je protickým rozpúšťadlom prednostne 1 alebo viac C₁₋₄ alkanol(ov), predovšetkým etanol a/alebo izopropanol, najvýhodnejšie izopropanol a reakcia 4-(oxiranylmetoxy)-9H-karbazolu vzorca (II) so sekundárnym aminorom N-[2-(2'-<metoxy>-fenoxy)-etyl]-benzylaminom vzorca (V) sa uskutočňuje výhodne pri 0 až 120 °C, prednostne pri teplote varu reakčnej zmesi.

Sekundárny aminor N-[2-(2'-<metoxy>-fenoxy)-etyl]-benzylamin vzorca (V) sa môže použiť ako olej, t. j. vo forme bez kryštálovej vody, ale prednostne vo forme obsahujúcej kryštálovú vodu.

V spôsobe podľa vynálezu je vzniknutý 1-[N-{benzyl}-2'-(2'-<metoxy>-fenoxy)-etyl]-amino]-3-[9''H-karbazol-4'''-yloxy]-2-propanol (benzylkarvedilol) vzorca (VIII) buď izolovaný a potom debenzylovaný, alebo prednostne nie je pred debenzylačnou reakciou izolovaný z reakčnej zmesi, v ktorej bol pripravený. Debenzylácia katalytickou hydrogenáciou sa môže uskutočniť spôsobom známym per se v spojitosti s odstraňovaním benzylovej skupiny.

Je výhodné, keď sa použije ako katalyzátor paládium na uhlí. Katalyzátor je možné použiť na debenzyláciu 1-[N-{benzyl}-2'-(2'-<metoxy>-fenoxy)-etyl]-amino]-3-[9''H-karbazol-4'''-yloxy]-2-propanolu (benzylkarvedilolu) vzorca (VIII) niekoľkokrát bez regeneračnej procedúry. Výhodne sa hydrogenácia uskutočňuje s použitím hydrazinhydrátu.

Opticky aktívne enantioméry 1-[N-{benzyl}-2'-(2'-<metoxy>-fenoxy)-etyl]-amino]-3-[9''H-karbazol-4'''-yloxy]-2-propanolu (benzylkarvedilolu) vzorca (VIII), t. j. R-(+)-1-[N-{benzyl}-2'-(2'-<metoxy>-fenoxy)-etyl]-amino]-3-[9''H-karbazol-4'''-yloxy]-2-propanol a S-(-)-1-[N-{benzyl}-2'-(2'-<metoxy>-fenoxy)-etyl]-amino]-3-[9''H-karbazol-4'''-yloxy]-2-propanol sú nové zlúčeniny.

R a S enantioméry 4-(oxiranylmetoxy)-9H-karbazolu vzorca (II) použiteľné ako východiskové zlúčeniny môžu byť pripravené postupom známym z dokumentu DE-OS č. 3319027. Sekundárny aminor N-[2-(2'-<metoxy>-fenoxy)-etyl]-benzylamin vzorca (V) sa môže pripraviť spôsobom Augsteina (J. Med. Chem., zv. 8, s. 356 - 367, 1965) alebo spôsobom uvedeným v opise.

Spôsobom podľa vynálezu sa pripravuje 1-[9''H-karbazol-4'''-yloxy]-3-[2'-(2'-<metoxy>-fenoxy)-etyl]-amino]-2-propanol (karvedilol) veľmi vysokej čistoty s výťažkom okolo 80 %. V tomto postupe nevzniká žiadna bis-zlúčenina vzorca (IV).

Tiež 1-[N-{benzyl}-2'-(2'-<metoxy>-fenoxy)-etyl]-amino]-3-[9''H-karbazol-4'''-yloxy]-2-propanol (benzylkarvedilol) vzorca (VIII) sa získa vo veľmi čistom stave, preto nie je nutná jeho izolácia a môže byť debenzylovaný v reakčnej zmesi, v ktorej vznikol.

Na báze uvedených charakteristík sa môže spôsob podľa vynálezu vykonávať jednoducho a ekonomicky.

Expert by iste neočakával, že v spôsobe podľa vynálezu, s použitím protického organického rozpúšťadla, reakcia 4-(oxiranylmetoxy)-9H-karbazolu vzorca (II) a sekundárneho aminu N-[2-(2'-<metoxy>-fenoxy)-etyl]-benzylaminu vzorca (V) poskytne bez špeciálneho stupňa čistenia 1-[N-{benzyl}-2'-(2'-<metoxy>-fenoxy)-etyl]-amino]-3-[9''H-karbazol-4'''-yloxy]-2-propanol (benzylkarvedilol) vzorca (VIII) v dobre kryštalizujúcej a čistej forme a vo výťažku okolo alebo nad 90 %, pretože na základe porovnávacích príkladov by bolo možné predpokladať opak.

Vynález je ďalej objasnený pomocou nasledujúcich príkladov.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

1-[N-{Benzyl}-2'-(2'-<metoxy>-fenoxy)-etyl]-amino]-3-[9''H-karbazol-4'''-yloxy]-2-propanol

K 20 ml etanolu sa pridá 2,7 g (10,5 mmólov) N-[2-(2'-<metoxy>-fenoxy)-etyl]-benzylaminu a 1,92 g (8,0 mmólov) 4-(oxiranylmetoxy)-9H-karbazolu, reakčná zmes sa 5 hodín udržiava pri teplote varu za miešania, potom sa nechá vychladnúť a mieša sa ďalších 16 hodín pri izbovej teplote. Kryštály sa odfiltrujú, jedenkrát sa premyjú 10 ml etanolu, jedenkrát 15 ml diizopropyléteru a sušia sa pod infračervenou lampou.

Takto sa získa 3,44 g (86,3 %) zlúčeniny uvedenej v titulku, 1-[N-{benzyl}-2'-(2'-<metoxy>-fenoxy)-etyl]-amino]-3-[9''H-karbazol-4'''-yloxy]-2-propanolu vo forme bielych kryštálov. Teplota topenia 93 až 95 °C.

Príklad 2

1-[N-{Benzyl}-2'-(2'-<metoxy>-fenoxy)-etyl]-amino]-3-[9''H-karbazol-4'''-yloxy]-2-propanol

K 25 ml izopropanolu sa pridá 3,85 g (13,1 mmólov) N-[2-(2'-<metoxy>-fenoxy)-etyl]-benzylaminu a 2,4 g (10,0 mmólov) 4-(oxiranylmetoxy)-9H-karbazolu, reakčná zmes sa 5 hodín udržiava pri teplote varu za miešania, potom sa nechá vychladnúť a mieša sa ďalších 15 hodín pri izbovej teplote. Kryštály sa odfiltrujú, jedenkrát sa premyjú 4 ml propanolu, dvakrát po 2 ml diizopropyléteru a sušia sa pod infračervenou lampou.

Takto sa získa 4,8 g (96,3 %) zlúčeniny uvedenej v titulku, 1-[N-{benzyl}-2'-(2'-<metoxy>-fenoxy)-etyl]-amino]-3-[9''H-karbazol-4'''-yloxy]-2-propanolu vo forme bielych kryštálov. Teplota topenia 94 až 96 °C.

Príklad 3

S-(-)-1-[N-{Benzyl}-2'-(2'-<metoxy>-fenoxy)-etyl]-amino]-3-[9''H-karbazol-4'''-yloxy]-2-propanol

K 25 ml izopropanolu sa pridá 3,85 g (13,1 mmólov) N-[2-(2'-<metoxy>-fenoxy)-etyl]-benzylaminu a 2,4 g (10,0 mmólov) S-(-)-4-(oxiranylmetoxy)-9H-karbazolu, reakčná zmes sa 7 hodín udržiava pri teplote varu za miešania, a potom sa zmes odparí pri zníženom tlaku. Zvyšok po odparení vykryštalizuje stáťím, kryštály sa pol hodiny miešajú s 12 ml dietyléteru, kryštály sa odfiltrujú a dvakrát premyjú, zakaždým dávkou 10 ml dietyléteru. Surový produkt sa prekryštalizuje zo 70 ml diizopropyléteru.

Takto sa získa 3,52 g (70,6 %) zlúčeniny uvedenej v titulku, S-(-)-1-[N-{benzyl}-2'-(2'-<metoxy>-fenoxy)-etyl]-amino]-3-[9''H-karbazol-4'''-yloxy]-2-propanolu. Teplota topenia 102,5 až 103,5 °C.

[α]_D = -9,6 ° (20 °C, c = 1, octová kyselina).

[α]_{435nm} = -14,5 ° (20 °C, c = 1, octová kyselina).

Príklad 4

R-(+)-1-[N-{Benzyl}-2'-(2'-<metoxy>-fenoxy)-etyl]-amino]-3-[9''H-karbazol-4'''-yloxy]-2-propanol

K 25 ml izopropanolu sa pridá 3,85 g (13,1 mmólov) N-[2-(2'-<metoxy>-fenoxy)-etyl]-benzylaminu a 2,4 g (10,0 mmólov) R-(+)-4-(oxiranylmetoxy)-9H-karbazolu, reakčná zmes sa 7 hodín udržiava pri teplote varu za miešania, a potom sa zmes odparí pri zníženom tlaku. Zvyšok po odparení vykryštalizuje z diizopropyléteru a kryštály sa odfiltrujú. Surový produkt sa suspenduje v 50 ml diizopropyléteru, suspenzia sa zahreje na teplotu varu, potom sa ochladí a sfiltruje.

Takto sa získa 4,09 g (82,1 %) zlúčeniny uvedenej v titulku, R-(+)-1-[N-{benzyl}-2'-(2'-<metoxy>-fenoxy)-

-etyl)-amino]-3-[9''H-karbazol-4''-yloxy]-2-propanolu.
Teplota topenia 103 až 104 °C.

$[\alpha]_D = +8,2^\circ$ (20 °C, c = 1, octová kyselina).

$[\alpha]_{435\text{ nm}} = +12,4^\circ$ (20 °C, c = 1, octová kyselina).

Príklad 5

1-[9''H-Karbazol-4''-yloxy]-3-[2''-(2'''-<metoxy>-fenoxy)-etyl]-amino]-2-propanol

K 100 ml etanolu sa pridá 15,4 g (52,5 mmólov) N-[2''-(2'''-<metoxy>-fenoxy)-etyl]-benzylamínu obsahujúceho 2 molekuly kryštálovej vody, pripraveného, ako je uvedené v príklade 10, a 9,6 g (40,0 mmólov) 4-(oxiranylmetoxy)-9H-karbazolu a suspenzia sa zahrieva na teplotu varu. Získaný roztok sa vŕi za miešania 5 hodín, potom sa ochladí na izbovú teplotu a pridá sa 10,4 g vlhkého paládia na uhlí ako katalyzátora. (Katalyzátor má obsah vody 50,6 % hmotnostných a obsahuje 16,2 % hmotnostných paládia počítané na hmotnosť suchého katalyzátora.) K zmesi ochladenej studenou vodou sa po kvapkách pridá 40 ml (0,806 molov) 98 % (hmotn.) hydrazínhydrátu pri teplote 15 - 30 °C počas 15 minút a reakčná zmes sa 18 hodín mieša pri 25 °C. Potom sa katalyzátor odfiltruje, trikrát premyje s použitím 100 ml etanolu v každej dávke a filtrát sa odparí pri zníženom tlaku. Ku zvyšku po odparení sa pridá 200 ml vody a 200 ml 1,2-dichlóretánu, zmes sa mieša pokiaľ sa zvyšok po odparení nerozpustí, fázy sa oddelia a vodná fáza sa ešte dvakrát extrahuje s použitím 150 ml 1,2-dichlóretánu v každej dávke. Organická fáza sa vysuší a potom odparí pri zníženom tlaku. Zvyšok po odparení sa zahrieva na teplotu varu so 40 ml etylacetátu, horúca zmes sa prefiltruje cez skladaný papierový filter a filtrát sa za miešania nechá vychladnúť. Po vyzrážaní kryštálov sa zmes mieša ďalšiu hodinu pri 25 °C, kryštály sa odfiltrujú a trikrát premyjú s použitím 10 ml studeného etylacetátu v každej dávke. Produkt sa suší pod infračervenou lampou.

Takto sa získa 13,05 g (80,0 %) surového produktu v podobe bielych kryštálov. Teplota topenia je 113 až 116 °C. Surový produkt sa prekryštalizuje zo 75 ml etylacetátu, pričom poskytne 12,1 g (74,2 %) zlúčeniny uvedenej v titulku, 1-[9''H-karbazol-4''-yloxy]-3-[2''-(2'''-<metoxy>-fenoxy)-etyl]-amino]-2-propanolu. Teplota topenia je 114 až 116 °C.

Príklad 6

1-[9''H-Karbazol-4''-yloxy]-3-[2''-(2'''-<metoxy>-fenoxy)-etyl]-amino]-2-propanol

Do banky s objemom 100 ml sa vloží 1,99 g (4 mmóly) 1-[N-(benzyl)-2''-(2'''-<metoxy>-fenoxy)-etyl]-amino]-3-[9''H-karbazol-4''-yloxy]-2-propanolu, pripraveného, ako je uvedené v príklade 1 alebo 2, 40 ml etanolu, 4 ml vody a 1,0 g vlhkého paládia na uhlí, ako katalyzátora s obsahom vody 50,6 % hmotn. a obsahom paládia 16,2 % z hmotnosti suchého katalyzátora.

Ku zmesi chladenej studenou vodou sa pri 5 až 10 °C po kvapkách počas 10 minút pridajú 4 ml 98 % (hmotn.) hydrazínhydrátu (80 mmólov) a reakčná zmes sa 2 hodiny mieša pri 25 °C. Katalyzátor sa odfiltruje, dvakrát premyje 20 ml etanolu v každej dávke a filtrát sa pri zníženom tlaku odparí. Ku zvyšku po odparení sa pridá 50 ml 1,2-dichlóretánu, zmes sa mieša do rozpustenia, potom sa fázy oddelia a vodná fáza sa dvakrát extrahuje 50 ml 1,2-dichlóretánu v každej dávke. Organická fáza sa suší a odparí pri zníženom tlaku. Zvyšok po odparení sa zahreje na teplotu varu s 9 ml etylacetátu, sfiltruje sa horúca cez skladaný papierový filter a za miešania sa nechá vychladnúť. Po vyzrážaní kryštálov sa zmes mieša ďalšiu hodinu pri 25 °C, kryštály sa odfil-

trujú a dvakrát premyjú 1 ml studeného etylacetátu v každej dávke. Produkt sa suší pod infračervenou lampou.

Takto sa získa 1,33 g (81,6 %) zlúčeniny uvedenej v titulku, 1-[9''H-karbazol-4''-yloxy]-3-[2''-(2'''-<metoxy>-fenoxy)-etyl]-amino]-2-propanolu vo forme bielych kryštálov. Teplota topenia je 114 až 116 °C.

Príklad 7

1-[9''H-Karbazol-4''-yloxy]-3-[2''-(2'''-<metoxy>-fenoxy)-etyl]-amino]-2-propanol

K 60 ml etanolu sa pridá 1,1 g (2,2 mmóly) 1-[N-(benzyl)-2''-(2'''-<metoxy>-fenoxy)-etyl]-amino]-3-[9''H-karbazol-4''-yloxy]-2-propanolu, pripraveného, ako je uvedené v príklade 1 alebo 2, a 0,5 g vlhkého paládia na uhlí ako katalyzátora s obsahom vody 50,6 % hmotn. a obsahom paládia 16,2 % z hmotnosti suchého katalyzátora. Zmes sa intenzívne mieša pri izbovej teplote vo vodíkovej atmosfére pod tlakom 0,5 MPa. Redukcia sa skončí asi za 3 hodiny. Katalyzátor sa odfiltruje, dvakrát premyje etanolom, zakaždým dávkou 20 ml etanolu a filtrát sa odparí pri zníženom tlaku. Ku zvyšku po odparení sa pridá 5 ml etylacetátu, zmes sa 2 hodiny mieša pri 25 °C, získané kryštály sa odfiltrujú, dvakrát premyjú 1 ml studeného etylacetátu v každej dávke. Produkt sa suší pod infračervenou lampou.

Takto sa získa 0,69 g (76,6 %) zlúčeniny uvedenej v titulku, 1-[9''H-karbazol-4''-yloxy]-3-[2''-(2'''-<metoxy>-fenoxy)-etyl]-amino]-2-propanolu vo forme bielych kryštálov. Teplota topenia je 114 až 116 °C.

Príklad 8

R-(+)-1-[9''H-Karbazol-4''-yloxy]-3-[2''-(2'''-<metoxy>-fenoxy)-etyl]-amino]-2-propanol

K 40 ml etanolu sa pridá 1,99 g (4 mmóly) R-(+)-1-[N-(benzyl)-2''-(2'''-<metoxy>-fenoxy)-etyl]-amino]-3-[9''H-karbazol-4''-yloxy]-2-propanolu, pripraveného ako je uvedené v príklade 4, a 1 g vlhkého paládia na uhlí ako katalyzátora s obsahom vody 50,6 % hmotn. a obsahom paládia 16,2 % z hmotnosti suchého katalyzátora. K zmesi sa po kvapkách počas 20 minút pri 20 - 30 °C pridajú 4 ml 98 % (hmotn.) hydrazínhydrátu (80 mmólov) a reakčná zmes sa 1,5 hodiny mieša pri 25 °C. Katalyzátor sa odfiltruje, dvakrát premyje 30 ml etanolu v každej dávke a filtrát sa pri zníženom tlaku odparí. Ku zvyšku po odparení sa pridá 80 ml vody a 80 ml 1,2-dichlóretánu, zmes sa mieša, pokiaľ sa zvyšok po odparení nerozpustí, potom sa fázy oddelia a vodná fáza sa ešte dvakrát extrahuje 80 ml 1,2-dichlóretánu v každej dávke. Organická fáza sa suší a odparí pri zníženom tlaku. Zvyšok po odparení sa zahreje na teplotu varu s 5 ml etylacetátu, zmes sa prefiltruje za horúca cez skladaný papierový filter a filtrát sa za miešania nechá vychladnúť. Po vyzrážaní kryštálov sa zmes mieša ďalších 8 hodín pri 25 °C, kryštály sa odfiltrujú a dvakrát premyjú 3 ml studeného etylacetátu v každej dávke. Surový produkt sa prekryštalizuje z 8 ml etylacetátu.

Takto sa získa 1,16 g (71,2 %) zlúčeniny uvedenej v titulku, R-(+)-1-[9''H-karbazol-4''-yloxy]-3-[2''-(2'''-<metoxy>-fenoxy)-etyl]-amino]-2-propanolu vo forme bielych kryštálov. Teplota topenia je 112 až 113 °C.

$[\alpha]_D = +17,2^\circ$ (20 °C, c = 1, kyselina octová).

Príklad 9

S-(-)-1-[9''H-Karbazol-4''-yloxy]-3-[2''-(2'''-<metoxy>-fenoxy)-etyl]-amino]-2-propanol

K 35 ml etanolu sa pridá 1,74 g (3,5 mmólov) S-(-)-1-[N-(benzyl)-2''-(2'''-<metoxy>-fenoxy)-etyl]-amino]-3-[9''H-karbazol-4''-yloxy]-2-propanolu, pripraveného, ako je uvedené v príklade 3, a 0,9 g vlhkého paládia na uhlí ako

katalyzátora s obsahom vody 50,6 % hmotn. a obsahom paládia 16,2 % z hmotnosti suchého katalyzátora. Ku zmesi sa po kvapkách počas 10 minút pri 20 - 30 °C pridá 3,5 ml 98 % (hmotn.) hydrazínhydrátu (70 mmólov) a reakčná zmes sa 1,5 hodiny mieša pri 25 °C. Katalyzátor sa odfiltruje, dvakrát premyje 30 ml etanolu v každej dávke a filtrát sa pri zníženom tlaku odparí. Ku zvyšku po odparení sa pridá 70 ml vody a 70 ml 1,2-dichlórmétanu, zmes sa mieša, pokiaľ sa zvyšok po odparení nerozpustí, potom sa fázy oddelia a vodná fáza sa ešte dvakrát extrahuje 70 ml 1,2-dichlórmétanu v každej dávke. Organická fáza sa suší a potom sa odparí pri zníženom tlaku. Zvyšok po odparení sa zahreje na teplotu varu s 5 ml etylacetátu, zmes sa prefiltruje za horúca cez skladaný papierový filter a filtrát sa za miešania nechá vychladnúť. Po vyzrážaní kryštálov sa zmes mieša ďalšie 2 hodiny pri 25 °C, kryštály sa odfiltrujú a dvakrát premyjú 2 ml studeného etylacetátu v každej dávke. Surový produkt sa prekryštalizuje zo 7,5 ml etylacetátu.

Takto sa získa 1,15 g (80,7 %) zlúčeniny uvedenej v titulku, S-(-)-1-[9H-karbazol-4'-yloxy]-3-[(2'-metoxy)-fenoxy]-etyl]-amino]-2-propanolu vo forme bielych kryštálov. Teplota topenia je 110 až 111,5 °C. $[\alpha]_D^{20} = +18,1^\circ$ (20 °C, c = 1, octová kyselina).

Príklad 10

1-[N-{Benzyl}-2'-[(2'-metoxy)-fenoxy]-etyl]-amino]-3-[9H-karbazol-4'-yloxy]-2-propanol

K 2450 ml izopropanolu sa pridá 385 g N-[2-(2'-metoxy)-fenoxy]-etyl]-benzylamín dihydrátu a 240 g 4-(oxiranylmetyoxy)-9H-karbazolu, reakčná zmes sa za miešania 6 hodín varí, nechá sa vychladnúť a mieša sa ďalších 16 hodín pri izbovej teplote. Kryštalický produkt sa odfiltruje, premyje 400 ml izopropanolu, potom dvakrát diizopropyléterom s použitím 200 ml diizopropyléteru v každej dávke a suší sa.

Takto sa získa 469 g (94 %) zlúčeniny uvedenej v titulku, 1-[N-{benzyl}-2'-[(2'-metoxy)-fenoxy]-etyl]-amino]-3-[9H-karbazol-4'-yloxy]-2-propanolu vo forme bielych kryštálov. Teplota topenia je 94 až 96 °C.

Príprava východiskovej zlúčeniny:

Príprava N-[2-(2'-metoxy)-fenoxy]-etyl]-benzylamínu vzorca (V)

N-[2-(2'-metoxy)-fenoxy]-etyl]-benzylamín dihydrát

K 131 ml (128,64 g, 1,2 moly) benzylamínu zahriateho na 80 °C sa počas 25 minút pridá 69,33 g (0,3 moly) 1-[2'-(brom)-etoxy]-2-[metoxy]-benzénu. Rýchlosť pridávania sa upraví tak, aby sa udržiavala vnútorná teplota reakčnej zmesi na 95 až 105 °C. Po ukončení pridávania sa zmes mieša dve hodiny pri vnútornej teplote 95 až 100 °C počas 2 hodín, vzniknutá suspenzia sa ľadovou vodou ochladí na 25 °C, potom sa počas 5 minút vleje do 1 000 ml 10 % (hmotn.) chlorovodíkovej kyseliny ochladenej ľadovou vodou, pričom sa dbá, aby vnútorná teplota neprekročila 50 °C. Získaný roztok sa ochladí ľadovou vodou. Počas 5 až 10 minút sa hydrochlorid produktu vyzráža v kryštalickej forme. Suspenzia týchto kryštálov sa pol hodiny mieša pri 5 až 10 °C, filtruje sa a premyje vodou. Surový hydrochlorid sa nechá rekryštalizovať zo 400 ml vody, odfiltruje sa a premyje vodou.

Takto sa získa 71,9 g (81,6 %) hydrochloridu zlúčeniny uvedenej v titulku, N-[2-(2'-metoxy)-fenoxy]-etyl]-benzylamín dihydrátu. Teplota topenia je 148 až 150 °C.

Hydrochlorid sa suspenduje v 300 ml vody, suspenzia sa zahrieva pokiaľ sa kryštály nerozpustia a k horúcemu roztoku sa po kvapkách pridá 100 ml 10 % (hmotn.) vod-

ného roztoku hydroxidu sodného. Roztok sa ochladí ľadovou vodou na teplotu 5 až 10 °C, kryštály sa odfiltrujú, premyjú 100 ml ľadovej vody a sušia na vzduchu pri izbovej teplote.

Takto sa získa 43,1 g (48,9 %) zlúčeniny uvedenej v titulku N-[2-(2'-metoxy)-fenoxy]-etyl]-benzylamín dihydrátu. Produkt obsahuje kryštalovú vodu (C₁₆H₁₉NO₂·2H₂O). Teplota topenia je 53 až 55 °C.

Porovnávací príklad č. I

(Opakovanie príkladu 5 z dokumentu DE-OS č. 2815926)

Zmes 60,4 g 4-(oxiranylmetyoxy)-9H-karbazolu, 64,8 g N-[2-(2'-metoxy)-fenoxy]-etyl]-benzylamínu a 200 ml etylenglykoldimetyléteru sa varí 24 hodín. Po ochladení zmesi sa produkt nevyzrážal. Zmes sa odparila pri zníženom tlaku, reziduálny olej nemohol kryštalizovať z etanolu, izopropanolu ani acetónu a preto bol prenesený do chromatografickej kolóny naplnenej silikagélom. Pri stĺpcovej chromatografii sa ako rozpúšťadlo použil 1,2-dichlórmétán, zmes obsahujúca 9 objemov 1,2-dichlóretánu a 1 objem etylacetátu, zmes obsahujúca 7 objemov 1,2-dichlóretánu a 3 objemy etylacetátu a napokon etylacetát. Frakcie obsahujúce produkt boli spojené a odparené s výťažkom 75 g (60 %) 1-[N-{benzyl}-2'-[(2'-metoxy)-fenoxy]-etyl]-amino]-3-[9H-karbazol-4'-yloxy]-2-propanolu (benzylkarvedilolu). Teplota topenia je 92 °C.

Porovnávací príklad č. II

Zmes 1,92 g (8 mmólov) 4-(oxiranylmetyoxy)-9H-karbazolu, 3,08 g (10,5 mmólov) N-[2-(2'-metoxy)-fenoxy]-etyl]-benzylamínu a 20 ml etylacetátu sa udržiavala vo vare. Reakcia sa sledovala vysokoúčinnou chromatografiou v kvapalnej fáze (HPLC). Po 28 hodinách reakčná zmes obsahovala len 3 % 1-[N-{benzyl}-2'-[(2'-metoxy)-fenoxy]-etyl]-amino]-3-[9H-karbazol-4'-yloxy]-2-propanolu (benzylkarvedilolu), prakticky všetko množstvo východiskového 4-(oxiranylmetyoxy)-9H-karbazolu zostalo nezreagované.

Charakteristiky vysokoúčinnnej chromatografie v kvapalnej fáze:

Kolóna: LiChrospher 100RP-18 (5 µm), λ = 254 nm.

Acetonitril: tlmivý roztok = 1 : 1.

Rýchlosť prietoku: 0,5 ml/min.

Tlmivý roztok: 7,74 g octanu amónneho a 10,5 ml octovej kyseliny v 1000 ml vodného roztoku.

Retenčné časy:

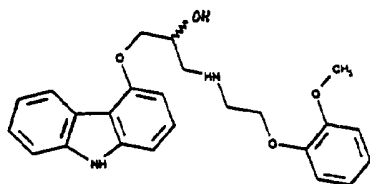
N-[2-(2'-metoxy)-fenoxy]-etyl]-benzylamín	2,0 min.
4-(oxiranylmetyoxy)-9H-karbazol	4,6 min.
1-[N-{benzyl}-2'-[(2'-metoxy)-fenoxy]-etyl]-amino]-3-[9H-karbazol-4'-yloxy]-2-propanol (benzylkarvedilol)	14,1 min.

Porovnávací príklad č. III

Postup porovnávacieho príkladu č. II sa opakoval s tým rozdielom, že sa ako rozpúšťadlo použilo 20 ml dioxánu. Po 28 hodinách reakcie bolo v reakčnej zmesi prítomné ešte 50 % východiskového množstva 4-(oxiranylmetyoxy)-9H-karbazolu, ako bolo stanovené vysokoúčinnou chromatografiou v kvapalnej fáze.

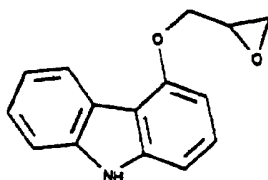
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Spôsob prípravy 1-[9'H-karbazol-4'-yloxy]-3-[(2''-(2'''-metoxy-fenoxy)-etyl)-amino]-2-propanolu (karvedilolu) vzorca (I)



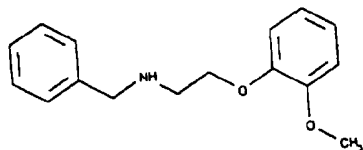
(I),

ako aj jeho opticky aktívneho R alebo S enantioméru, zmesi enantiomérov a adičných solí týchto zlúčenín s kyselinou, reakciou 4-(oxiranylmetoxy)-9H-karbazolu vzorca (II)



(II),

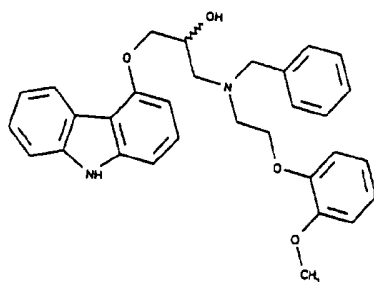
alebo jeho R alebo S enantioméru so sekundárnym amínom N-[2-(2'-metoxy-fenoxy)-etyl]-benzylamínom vzorca (V)



(V),

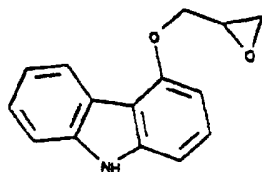
za vzniku

1-[N-{benzyl}-2'-({2''-(2'''-metoxy-fenoxy)-etyl)-amino]-3-[9''H-karbazol-4''-yloxy]-2-propanolu (benzylkarvedilolu) vzorca (VIII)



(VIII),

v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že reakcia 4-(oxiranylmetoxy)-9H-karbazolu vzorca (II)



(II),

alebo jeho R alebo S enantioméru so sekundárnym amínom N-[2-(2'-metoxy-fenoxy)-etyl]-benzylamínom vzorca (V) sa uskutočňuje v protickom organickom rozpúšťadle a

takto vzniknutý 1-[N-{benzyl}-2'-({2''-(2'''-metoxy-fenoxy)-etyl)-amino]-3-[9''H-karbazol-4''-yloxy]-2-propanol (benzylkarvedilol) vzorca (VIII) sa debenzyluje katalytickou hydrogenáciou a takto získaný 1-[9'H-karbazol-4'-yloxy]-3-[(2''-(2'''-metoxy-fenoxy)-etyl)-amino]-2-propanol, ak je to žiaduce, sa nechá reagovať spôsobom známym per se s anorganickými alebo organickými kyselinami za vzniku jeho adičných solí s kyselinou, alebo, ak je to žiaduce, uvoľní sa voľná báza 1-[9'H-karbazol-4'-yloxy]-3-[(2''-(2'''-metoxy-fenoxy)-etyl)-amino]-2-propanolu (karvedilolu) vzorca (I) z jeho adičných solí s kyselinou a, ak je to žiaduce, prevedie sa voľná báza 1-[9'H-karbazol-4'-yloxy]-3-[(2''-(2'''-metoxy-fenoxy)-etyl)-amino]-2-propanolu (karvedilolu) na iné adičné soli s kyselinou a/alebo, ak je to žiaduce, separujú sa enantioméry.

2. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že 1-[N-{benzyl}-2'-({2''-(2'''-metoxy-fenoxy)-etyl)-amino]-3-[9''H-karbazol-4''-yloxy]-2-propanol (benzylkarvedilol) vzorca (VIII) sa neizoluje z reakčnej zmesi, v ktorej bol pred debenzylačnou reakciou pripravený.

Koniec dokumentu