

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

O P I S P A T E N T O W Y 103734

**Patent dodatkowy
do patentu _____**

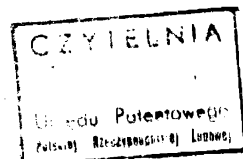
Zgłoszono: 01.03.77 (P. 196357)

Pierwszeństwo: _____ 02.03.76 Węgry

Zgłoszenie ogłoszono: 19.12.77

Opis patentowy opublikowano: 15.11.1979

Int. Cl.² . C07C 93/06



Twórca wynalazku: —

Uprawniony z patentu: Richter Gedeon Vegyészeti Gyár RT.,
Budapeszt, (Węgry)

Sposób wytwarzania 1-IIIrz.-butyloamino-3- -(2,5-dwuchlorofenoksy)-propanolu-2

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania racematu i optycznie czynnego 1-IIIrz.-butyloamino-3-(2,5-dwuchlorofenoksy)-propanolu-2 o wzorze 1, ewentualnie w postaci soli addycyjnych z kwasami.

Z brytyjskiego opisu patentowego nr 1337921 znane jest wytwarzanie 1-IIIrz.-butyloamino-3-(2,5-dwuchlorofenoksy)-propanolu-2, jego soli addycyjnych z kwasami i enancjomerów polegające na następujących wariantach procesu:

- a/ reakcji 1,2-epoksy-3-(2,5-dwuchlorofenoksy)-propanu z IIIrz.-butyloaminą,
- b/ reakcji 1-chloro-3-(2,5-dwuchlorofenoksy)-propanolu-2 z IIIrz.-butyloaminą,
- c/ reakcji soli sodowej 2,5-dwuchlorofenolu z 1-IIIrz.-butyloamino-3-chlorowcopropanolem-2 i
- d/ reakcji 2,5-dwuchlorofenolu z 1-IIIrz.-butyloamino-2,3-epoksypropanem.

Otrzymaną w wyniku tych reakcji zasadę przeprowadza się w razie potrzeby w sól lub rozdziela się na izomery optyczne.

Spośród zacytowanych procesów jedynie warianty a/ i b/ nadają się do stosowania w skali przemysłowej, ponieważ związki wyjściowe potrzebne do przeprowadzania wariantów c/ i d/ można otrzymać tylko w bardzo uciążliwy sposób, na drodze reakcji grożących wybuchem (patrz Chem. and Ind. 1971, 994). Główne wady wariantów a/ i b/ procesu są następujące:

- podczas stosowania IIIrz.-butyloaminy rozerwanie pierścienia epoksydowego nie zachodzi selektywnie,
- przy stosowaniu IIIrz.-butyloaminy otrzymany produkt może reagować z inną cząsteczką związku wyjściowego, co powoduje nie tylko spadek wydajności reakcji, ale również powstawanie wielu różnych substancji ubocznych, z których wytwarzany produkt można wydzielić tylko przez przeprowadzenie dalszych etapów oczyszczania,
- zakończenie reakcji wymaga długiego czasu,
- temperatura potrzebna do przeprowadzania reakcji jest wyższa od temperatury wrzenia IIIrz.-butyloaminy, stosowanej jako reagent,

– III-rz.-butyloamina jest substancją toksyczną i palną, przy czym jej szkodliwe właściwości są tym bardziej uciążliwe, że jej temperatura wrzenia jest raczej niska i wynosi 44–45°C,

– III-rz.-butyloamina o szkodliwych właściwościach musi być stosowana do reakcji w dużym nadmiarze.

Celem wynalazku jest usunięcie wymienionych wad przez opracowanie nowego sposobu wytwarzania, zapewniającego łatwe otrzymanie produktu z dobrą wydajnością.

Stwierdzono, że cel ten można osiągnąć przez poddanie 1,2-epoksy-3-(2,5-dwuchlorofenoksy)-propanu o wzorze 2 reakcji z eterem etylowym kwasu N-III-rz.-butyloimidomrówkowego, który jak dotąd nie jest znany z literatury. Znany jest tylko eter metylowy kwasu N-III-rz.-butyloimidomrówkowego (patrz J.Org. Chem. 39, 3855 (1974)). Do przeprowadzania reakcji sposobem według wynalazku szczególnie odpowiedni jest eter etylowy.

Zgodnie z tym, sposób wytwarzania racematu i optycznie czynnego 1-III-rz.-butyloamino-3-(2,5-dwuchlorofenoksy)-propanolu-2 o wzorze 1, ewentualnie w postaci soli addycyjnych z kwasami polega na poddaniu racematu lub optycznie czynnego 1,2-epoksy-3-(2,5-dwuchlorofenoksy)-propanu o wzorze 2 w niepolarnym rozpuszczalniku, korzystnie w dwuchlorometanie, w obecności chlorku cynowego, reakcji z eterem etylowym kwasu N-III-rz.-butyloimidomrówkowego. Po dodaniu do mieszaniny reakcyjnej alkoholu o 1–4 atomach węgla, korzystnie etanolu, zawierającego kwas chlorowodorowy wytrąca się chlorowoderek otrzymywanego produktu, który w miarę potrzeby przekształca się w inną sól addycyjną lub w wolną zasadę lub też otrzymany racemat rozdziela się na antypody optyczne. Sposób według wynalazku ilustruje schemat 1.

Wspomniane powyżej rozerwanie pierścienia epoksydowego jest nowym typem rozszczepienia. Dla znawcy przedmiotu jest zaskakujące, że reakcję tę można prowadzić stosując jedynie podstawione przy atomie azotu etery kwasu imidomrówkowego. W warunkach procesu prowadzonego sposobem według wynalazku ani N-III-rz.-butyloformamid ani inny eter kwasu N-III-rz.-butyloimidowego nie ulegają reakcji. Tak więc, dla reakcji i prowadzonej sposobem według wynalazku, etery kwasu imidomrówkowego są całkowicie specyficzne.

Eter etylowy kwasu N-III-rz.-butyloimidomrówkowego, stosowany jako substancja wyjściowa, otrzymuje się na przykład na drodze O-etylowania N-III-rz.-butyloformamidu siarczanem dwuetylu lub estrem etylowym kwasu chloromrówkowego i wydzielania z otrzymanej w ten sposób soli eteru etylowego kwasu N-III-rz.-butyloimidomrówkowego działaniem zasady eteru etylowego kwasu N-III-rz.-butyloimidomrówkowego.

Otrzymany sposobem według wynalazku produkt w postaci racematu rozdziela się na antypody optyczne przez poddanie frakcjonowanej krystalizacji diastereoizomerycznych soli, otrzymanych przez działanie kwasem (+) lub (–)-dwubenzoilowinowym.

Według przeprowadzonych badań nad fizjologicznym działaniem chlorowodorku 1-III-rz.-butyloamino-3-(2,5-dwuchlorofenoksy)-propanolu-2, dawka tego związku hamująca niemiarywość wywołaną ouabainą jest 3,8 raza mniejsza, a odpowiednie dawki enancjomerów (+) i (–) są 7 razy mniejsze niż dawki propranololu.

Zgodnie z przeprowadzonymi badaniami klinicznymi chlorowoderek 1-III-rz.-butyloamino-3-(2,5-dwuchlorofenoksy)-propanolu-2 posiada działanie biologiczne, które z punktu widzenia jakościowego i ilościowego przewyższa skuteczność dostępnych obecnie w handlu beta-adrenergicznych środków blokujących, a więc:

– związek ten, nawet po zastosowaniu pojedynczej dawki doustnej rzędu 2,5 mg, wykazuje w zakresie podstawowej nadruchliwości krążeniowej nieoczekiwanie silny, negatywny efekt chronotropowy (spadek częstotliwości rytmu serca) i istotnie przedłuża okres krążeniowy. W przeciwieństwie do tego, jego negatywny efekt inotropowy (osłabienie mięśnia sercowego), nie jest dostrzegalny. Korzystne zmiany czynników charakteryzujących chorobę objawiają się również tym, że leczeni pacjenci przestają się skarżyć;

– dowiedziono że chlorowoderek 1-III-rz.-butyloamino-3-(2,5-dwuchlorofenoksy)-propanolu-2 jest zaskakująco skuteczny również w stosunku do pacjentów cierpiących na niemiarywość serca, u których występuje całkowita oporność na inne beta-adrenergiczne środki blokujące (propranolol, pindolol itp.). Związek ten jest skuteczny nie tylko przy częstoskurczu zatokowym, napadowym częstoskurczu nadkomorowym, migotaniu przedsionków, częstoskurczowych postaciach absolutnej niemiarywości (w tych formach chorobowych leczenie było skuteczne w 100%), ale również przy przedwczesnym skurczu komorowym, przy czym u 50% tych przypadków doprowadzono do całkowitego wyleczenia, a u co najmniej 50% zaobserwowano obniżenie liczby przedwczesnych skurczów. Jak wiadomo, beta-adrenergiczne środki blokujące dostępne obecnie na rynku są na ogół nieprzydatne do leczenia zaburzeń rytmu komorowego;

– chlorowoderek 1-III-rz.-butyloamino-3-(2,5-dwuchlorofenoksy)-propanolu-2, w przeciwieństwie do znajdujących się obecnie w sprzedaży beta-adrenergicznych środków blokujących, powoduje istotny spadek ciśnienia krwi u pacjentów cierpiących na umiarkowane silne nadciśnienie, nawet w stosunkowo małej dawce, średnio: 30,3 mg dziennie;

– według obserwacji poczynionych na pacjentach cierpiących na dolegliwości związane z dusznością bolesną, związek ten nie tylko obniża liczbę skurczów dusznicowych, ale przerywa również patologiczne odchylenia typowe dla tej choroby i rejestrowane elektrokardiografem.

Należy podkreślić że podczas klinicznego stosowania związku, jego zaskakująco silnemu działaniu terapeutycznemu nie towarzyszyły żadne specyficzne skutki uboczne, takie jak wywoływanie osłabienia serca lub osłabienia funkcji oddechowych, zazwyczaj charakterystyczne dla beta-adrenergicznych środków blokujących, ani żadne niespecyficzne skutki uboczne (na układ krwiotwórczy, działanie wątroby, nerek, metabolizm itp.) ani też żadne skutki uboczne, charakterystyczne dla pewnych beta-adrenergicznych środków blokujących, takie jak szkodliwe działanie practololu na oczy, wywoływanie włóknistego zapalenia otrzewnej, zmiany typu rumienia wilczego.

W stosunku do znanych dotychczas metod, sposób według wynalazku wykazuje wiele zalet, z których najważniejsze są następujące:

- a/ Reakcja jest selektywna, a otrzymany produkt jest czysty.
- b/ W wyjściowym związku, eterze etylowym kwasu imidomrówkowego, grupa amidowa jest chroniona, a zatem podczas reakcji nie tworzą się żadne produkty uboczne.
- c/ Reakcja jest całkowicie nowa i zapewnia uzyskanie wysokiej wydajności rzędu około 80%.
- d/ Stosowany jako związek wyjściowy eter etylowy kwasu imidomrówkowego jest nietoksyczny, niepalny i nielotny.

- e/ Reagenty stosuje się w ilościach bliskich równomolowym.
- f/ Reakcja zachodzi bardzo szybko, prawie natychmiast.
- g/ Reakcję można prowadzić w temperaturze pokojowej, długotrwałe ogrzewanie nie jest potrzebne.
- h/ Po zakończeniu reakcji otrzymuje się chlorowodorek nadający się do bezpośredniego użycia w celach terapeutycznych, przy czym produkt wydziela się z mieszaniny reakcyjnej w prosty sposób, przez odsączenie.

W razie potrzeby, sposobem według wynalazku otrzymuje się nie tylko racemat, ale również związki optycznie czynne, jeżeli jako związek wyjściowy zastosuje się optycznie czynny epoksyd lub jeżeli przeprowadzi się rozdział związku racemicznego na izomery optycznie czynne.

Optycznie czynny 1,2-epoksy-3-(2,5-dwuchlorofenoksy)-propan, który stosuje się jako związek wyjściowy, otrzymuje się podobnie do odpowiedniego związku racemicznego (patrz brytyjski opis patentowy nr 1337921) z soli sodowej 2,5-dwuchlorofenolu i optycznie czynnej epichlorowcohydryny [patrz Ber. 47, 1856, 2884 (1914) i 48 1863 (1915)].

Wyjściowy (–)-1,2-epoksy-3-(2,5-dwuchlorofenoksy)-propan otrzymuje się również przez poddanie (+)-1-(2,5-dwuchlorofenoksy)-3-(4-toluenosulfonyloksy)-propanolu-2 reakcji z zasadą (patrz J. Med. Chem. 16, 168 (1973)). W przypadku otrzymania produktu w postaci racematu rozdziału na izomery dokonuje się przy użyciu kwasu (+) lub (–)-dwubenzoilowinowego, w sposób podany w brytyjskim opisie patentowym nr 1337921).

Sposób według wynalazku ilustrują dokładniej następujące przykłady.

Przykład I. W 40 ml bezwodnego dwuchlorometanu rozpuszcza się, mieszając 4,4 g 1,2-epoksy-3-(2,5-dwuchlorofenoksy)-propanu, a następnie do mieszaniny dodaje się 3,4 g eteru etylowego kwasu N-III rz. -butyloimidomrówkowego. Roztwór utrzymuje się w temperaturze 25°C, chłodząc go zimną wodą, a następnie w ciągu 30 minut dodaje się kroplami roztwór 3,5 g chlorku cynowego w 15 ml bezwodnego dwuchlorometanu. Natychmiast powstaje biały, krystaliczny osad. Zawiesinę miesza się 30 minut, a następnie dodaje się 10 ml 25% etanolu, zawierającego kwas chlorowodorowy. Surowy produkt odsącza się, osad przemywa się dwuchlorometanem i suszy pod obniżonym ciśnieniem. Produkt o wadze 7,30 g gotuje się z 70 ml wody, odsącza się na gorąco nierozpuszczalne części nieorganiczne i przemywa niewielką ilością gorącej wody. Czysty chlorowodorek 1-III rz. butyloamino-3-(2,5-dwuchlorofenoksy)-propanolu-2 wytrąca się z przesączu po ochłodzeniu. Osad odsącza się, przemywa małą ilością wody i suszy pod obniżonym ciśnieniem, otrzymując 5,15 g (78,5%) produktu o temperaturze topnienia 211–212°C.

Przykład II. Postępując w sposób podany w przykładzie I, z tą różnicą, że jako związek wyjściowy stosuje się 4,4 g (+)-1,2-epoksy-3-(2,5-dwuchlorofenoksy)-propanu otrzymuje się jako produkt 4,95 g (75%) chlorowodoru (–)-1-III rz. -butyloamino-3-(2,5-dwuchlorofenoksy)-propanolu-2 o temperaturze topnienia 211–212°C; $[\alpha]_D = 3,93^\circ$ (1% roztwór wodny).

Przykład III. Postępując w sposób podany w przykładzie I, z tą różnicą, że jako związek wyjściowy stosuje się 4,4 g (–)-1,2-epoksy-3-(2,5-dwuchlorofenoksy)-propanu, otrzymuje się jako produkt 5,05 g (77%–chlorowodoru (+)-1-III rz. -butyloamino-3-(2,5-dwuchlorofenoksy)-propanolu-2 o temperaturze topnienia 211–212°C; $[\alpha]_D = +3,90^\circ$ (1% roztwór wodny).

Przykład IV.

a/ W 200 ml wody rozpuszcza się 10 g chlorowodoru 1-III rz. -butyloamino-3-(2,5-dwuchlorofenoksy)-propanolu-2, a następnie dodaje się 45 ml 10% roztworu wodorowęglanu sodu. Wydziela się olej, który po

pewnym czasie krystalizuje. Zawiesinę tę przesącza się, osad przemywa się wodą i suszy pod obniżonym ciśnieniem. Otrzymuje się 8,8 g 1-III rz.-butyloamino-3-(2,5-dwuchlorofenoksy)-propanolu-2 o temperaturze topnienia 83–84°C.

b/ W 100 ml etanolu rozpuszcza się 10 g 1-III rz.-butyloamino-3-(2,5-dwuchlorofenoksy)-propanolu-2, a następnie dodaje się 50 ml 48% wodnego roztworu bromowodoru. Wytrącone kryształy odsącza się przemywa etanolem i suszy. Otrzymuje się 1,15 g bromowodoru 1-III rz.-butyloamino-3-(2,5-dwuchlorofenoksy)-propanolu-2 o temperaturze topnienia 172–173°C.

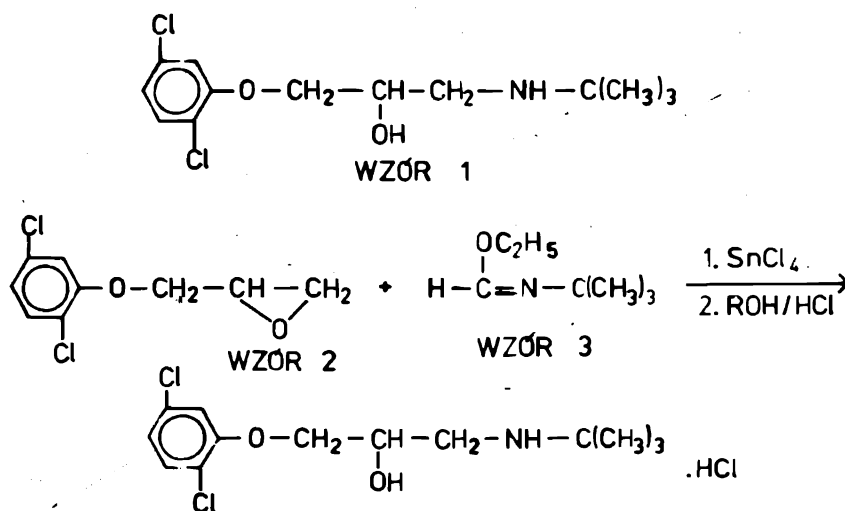
c/ W 50 ml etanolu rozpuszcza się 10 g 1-III rz.-butyloamino-3-(2,5-dwuchlorofenoksy)-propanolu-2, a następnie dodaje się 5,5 g kwasu (+)-winowego. Wytrącone kryształy sączy się, przemywa etanolem i suszy. Otrzymuje się 1,25 g (+)-winianu 1-III rz.-butyloamino-3-(2,5-dwuchlorofenoksy)-propanolu-2 o temperaturze rozkładu 213–214°C.

d/ W 50 ml bezwodnego etanolu rozpuszcza się 9,70 g jednowodnego kwasu (–)-dwubenzoilowinowego i 7,45 g 1-III rz.-butyloamino-3-(2,5-dwuchlorofenoksy)-propanolu-2 i roztwór ten pozostawia się na noc w temperaturze 45–50°C. Wytrącona sól 1d waży 6,67 g, a jej temperatura topnienia z rozkładem wynosi 165–167°C; $[\alpha] = 54,1^\circ$ (1% roztwór etanolowy). Sól 1d rozpuszcza się w 15 ml etanolu i dodaje się 3 ml etanolu zawierającego kwas chlorowodorowy. Wytrącone kryształy odsącza się i dwukrotnie krystalizuje z 10 ml wody. Otrzymuje się 1,20 g chlorowodoru (+)-1-III rz.-butyloamino-3-(2,5-dwuchlorofenoksy)-propanolu-2 o temperaturze topnienia 211–212°C; $[\alpha]_D = +3,90^\circ$ (1% roztwór wodny).

Z roztworu macierzystego soli 1d otrzymuje się 9,45 g soli 11. Po krystalizacji z eteru otrzymuje się 7,02 g soli o temperaturze topnienia z rozkładem 152–153°C; $[\alpha]_D = -64,3^\circ$ (1% roztwór etanolowy). Kryształy rozpuszcza się w 20 ml etanolu i roztwór pozostawia się na noc w temperaturze pokojowej. Wytrąconą racemiczną sól odsącza się, a roztwór macierzysty odparowuje się do sucha pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość zadaje się eterem. Otrzymuje się 5,25 g produktu o temperaturze topnienia z rozkładem 156–157°C; $[\alpha]_D = -66,1^\circ$ (1% roztwór etanolowy). Kryształy rozpuszcza się w 15 ml etanolu i dodaje się 5 ml etanolu zawierającego chlorowodor. Wytrącone kryształy odsącza się i dwukrotnie krystalizuje z 20 ml wody. Otrzymuje się 2,10 g chlorowodoru (–)-1-III rz.-butyloamino-3-(2,5-dwuchlorofenoksy)-propanolu-2 o temperaturze topnienia 211–212°C; $[\alpha]_D = 3,93^\circ$ (1% roztwór wodny).

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania racematu i optycznie czynnego 1-III rz.-butyloamino-3-(2,5-dwuchlorofenoksy)-propanolu-2 o wzorze 1, ewentualnie w postaci soli addycyjnych z kwasami, z 1,2-epoksy-3-(2,5-dwuchlorofenoksy)-propanu, z n a m i e n n y t y m, że racemat lub optycznie czynny 1,2-epoksy-3-(2,5-dwuchlorofenoksy)-propan o wzorze 2 poddaje się w niepolarnym środowisku, korzystnie w dwuchlorometanie, w obecności chlorku cynowego, reakcji z eterem etylowym kwasu N-III rz.-butyloimidomrówkowego o wzorze 3, a następnie do mieszaniny reakcyjnej dodaje się alkohol o 1–4 atomach węgla, korzystnie etanol, zawierający kwas chlorowodorowy i ewentualnie z otrzymanego chlorowodoru uwalnia się zasadę lub przekształca się otrzymany chlorowodorek w inną sól addycyjną lub otrzymany racemat rozdziela się na enancjomery.



SCHEMAT 1