



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 07.08.70 (P. 174659)

Pierwszeństwo: 08.08.69 Republika Federalna
Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 05.04.73

Opis patentowy opublikowano: 30.11.1976

MKP C07c 93/06

Int. Cl.² C07C 93/06

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim nad Renem
(Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania 1-(2-cyjanofenoksy)-2-hydroksy- 3-etyloami- noprapanu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 1-(2-cyjanofenoksy) - 2-hydroksy-3-etyloaminopropanu o wzorze 1, jak również jego soli addycyjnych z kwasami. Jest to związek nowy i może znaleźć zastosowanie jako środek leczniczy.

Według wynalazku nowy związek otrzymuje się przez odszczepianie łatwo odszczepialnej grupy ochronnej od związku o wzorze 2, w którym G oznacza grupę dającą się łatwo odszczepiać na drodze hydrolizy, na przykład grupę acylową albo acetalową i zastąpienie jej wodorem.

Związki o wzorze 2 można otrzymywać, na przykład drogą chronienia grupy hydroksylowej chlorowcohydryny o wzorze 3, w którym Hal oznacza atom chlorowca, przez reakcję ze związkiem zawierającym grupę G, takim jak halogenek acylu, eter winylowy lub dwuwodoropiran i następną reakcją związków o wzorze 4, w którym G i Hal mają znaczenie wyżej podane, z etyloaminą.

Wytworzony sposobem według wynalazku związek posiada w ugrupowaniu —CHOH— asymetryczny atom węgla, występuje więc zarówno w formie racematu, jak również optycznie czynnych antypodów. Optycznie czynne związki można otrzymać albo wychodząc z optycznie czynnych produktów wyjściowych, albo rozdzielając otrzymany racemat na antypody optyczne w znany sposób, na przykład za pomocą kwasu dwubenzoilowinowego lub bromokamforosulfonowego.

2

Wytworzony sposobem według wynalazku związek można przeprowadzać w znany sposób w fizjologicznie tolerowane sole addycyjne z kwasami. Do tego celu stosuje się, na przykład kwas solny, bromowodorowy, siarkowy, metanosulfonowy, maeleiny, octowy, szczawiowy, mlekowy, winowy albo 8-chloroteofilinę.

Wytworzony sposobem według wynalazku związek o wzorze 1, względnie jego fizjologicznie tolerowane sole addycyjne z kwasami posiadają cenne właściwości terapeutyczne, szczególnie β -adrenolityczne i można je podawać leczniczo lub profilaktycznie w schorzeniach naczyń wieńcowych serca, w leczeniu arytmii serca, zwłaszcza częstokurczu. Związek ten wykazuje w badaniach na świnkach morskich znacznie skuteczniejsze działanie zwalniające akcję serca i antagonistyczne w stosunku do aludryny [aludryna = 1-(3,4-dwuhydroksyfenilo) - 1-hydroksy - 2-izopropylaminoetan] oraz 15 20 mniejszą toksyczność niż znany 1-(1-naftoksy)-2-hydroksy-3-izopropylaminopropan.

Jednorazowa dawka otrzymanego sposobem według wynalazku związku wynosi 1—150 mg, korzystnie 5—50 mg (doustnie), względnie 1-20 mg 25 (pozajelitowo).

Z otrzymanego sposobem według wynalazku związku można sporządzać znane postacie galenowe, takie jak roztwory, emulsje, tabletki, drażetki albo postacie o przedłużonym działaniu, w znany 30 sposób przy użyciu środków pomocniczych, nośni-

ków, środków rozsadzających, wiążących, powlekających albo poślizgowych, smakowych, słodzących, środków do osiągnięcia przedłużonego działania albo ułatwiających rozpuszczanie.

Nowy związek można również stosować w połączeniu z innymi farmakodynamicznie czynnymi substancjami, takimi jak substancje rozszerzające naczynia wieńcowe, pobudzające układ współczulny, glikozydy nasercowe albo środki uspokajające.

Tabletki można na przykład otrzymywać przez zmieszanie substancji czynnej ze znanymi substancjami pomocniczymi, na przykład obojętnymi rozcieńczalnikami, takimi jak węglan wapniowy, fosforan wapniowy albo cukier mlekowy, środkami rozsadzającymi, takimi jak skrobia kukurydziana lub kwas alginowy, środkami wiążącymi, takimi jak skrobia albo żelatyna, środkami poślizgowymi, takimi jak stearynian magnezowy albo talk i/lub środkami do uzyskania przedłużonego działania, takimi jak karboksypolimetylem, karboksymetyloceluloza, ftalan acetylocelulozy albo octan poliwinylu.

Tabletki mogą również składać się z wielu warstw. Drażetki można otrzymywać odpowiednio przez powlekanie otrzymanych analogicznie do tabletek rdzeni w znany sposób przy użyciu środków stosowanych zwykle do udrażowania, takich jak kolidon, szelak, guma arabska, talk, dwutlenek tytanu albo cukier. Dla uzyskania efektu przedłużonego działania albo uniknięcia niezgodności, rdzeń może składać się z kilku warstw. Podobnie dla uzyskania przedłużonego działania powłoki drażetek mogą również zawierać kilka warstw przy czym stosuje się w tym celu wymienione przy tabletkach substancje pomocnicze.

Dla wytwarzania miękkich kapsułek żelatynowych albo podobnych kapsułek zamykanych, substancję czynną można mieszać z olejem roślinnym. Twarde kapsułki żelatynowe mogą zawierać granulaty substancji czynnej w połączeniu ze stałymi sproszkowanymi nośnikami, takimi jak laktoza, sacharoza, sorbit, mannit, skrobia, na przykład skrobia ziemniaczana, kukurydziana albo amylopektyna, pochodne celulozy albo żelatyna.

Syropy substancji czynnej lub też kombinacji substancji czynnych mogą zawierać jeszcze dodatkowo środek słodzący, taki jak sacharyna, cyklaminy, gliceryna albo cukier, jak również środek poprawiający smak, na przykład środki zapachowe, jak wanilina albo ekstrakt pomarańczowy. Oprócz tego mogą zawierać jeszcze środki ułatwiające powstawanie zawiesin, zagęstniki, takie jak sól sodowa karboksymetylocelulozy, środki zwilżające, na przykład produkty kondensacji alkoholi tłuszczowych z tlenkiem etylenu, albo środki konserwujące, jak β -hydroksybenzoesany.

Roztwory iniekcyjne sporządza się w znany sposób, na przykład z dodatkiem środków konserwujących, takich jak β -hydroksybenzoesany albo stabilizatorów, takich jak kompleksony, i rozlewa do fiolek iniekcyjnych lub ampulek. Roztwory mogą zawierać również stabilizator i/lub środek buforujący.

Czopki można przygotowywać przez mieszanie substancji czynnej względnie kombinacji substancji czynnych ze zwykłymi nośnikami, takimi jak tłuszcze obojętne albo glikol polietylenowy względnie jego pochodne. Można również wytwarzać doodbytnicze kapsułki żelatynowe, które zawierają aktywną substancję zmieszaną z olejem roślinnym lub parafinowym.

Następujący przykład objaśnia bliżej sposób według wynalazku, nie stanowiąc jego ograniczenia.

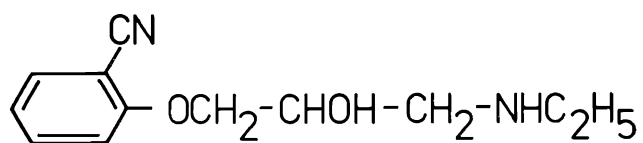
Przykład. Chlorowodorek 1-(2-cyjanofenoksy)-2-hydroksy-3-etyloaminopropanu. 1,08 g (0,03 mola) szczawianu eteru czterowodoropiranylowego 1-etyloamino-3-(2-cyjanofenoksy)-2-propanolu rozpuszcza się w 15 ml 1n kwasu solnego i ogrzewa w ciągu 30 minut na wrzącej łaźni wodnej. Po ochłodzeniu alkaliczuje się 20%-owym ługiem sodowym i wytrącającą się zasadę ekstrahuje chloroformem. Ekstrakty chloroformowe przemycia się wodą, suszy siarczanem magnezowym i zateża. Pozostałą zasadę rozpuszcza się w alkoholu i wytrąca w postaci chlorowodoru eterem. Wydajność wynosi 300 mg, temperatura topnienia 130—132°C.

Zastrzeżenia patentowe

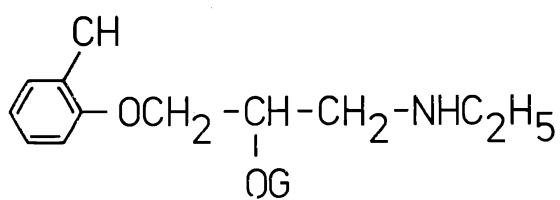
1. Sposób wytwarzania 1-(2-cyjanofenoksy)-2-hydroksy-3-etyloaminopropanu o wzorze 1 w postaci racemicznej lub optycznie czynnej, jak również jego soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że odszczepia się łatwo odszczepialną grupę ochronną od związków o wzorze 2, w którym G oznacza grupę dającą się łatwo odszczepiać na drodze hydrolizy i zastępuje ją wodorem i ewentualnie uzyskany racemat ewentualnie rozszczepia się na postaci optycznie czynne i/lub związek o wzorze 1 przeprowadza się w fizjologicznie tolerowane sole addycyjne z kwasami.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania optycznie czynnego 1-(2-cyjanofenoksy) - 2-hydroksy-3 - etyloaminopropanu i jego soli, racemiczny 1-(2-cyjanofenoksy)-2-hydroksy-3-etyloaminopropan przeprowadza się za pomocą kwasów pomocniczych w diastereoizomeryczne sole, które następnie rozkłada się.

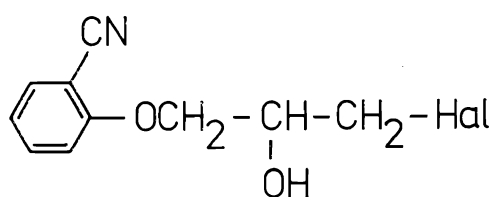
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako grupę ochronną G stosuje się grupę acylową albo acetalową.



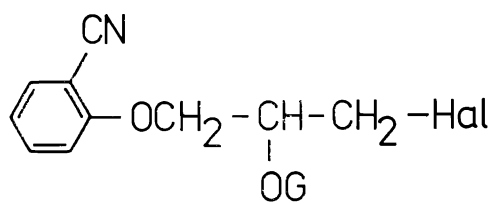
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4