

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 792884 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 792884

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07C

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 17.09.1979

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 17.09.1979

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 01.01.1981

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

20.09.1978 US 944,516

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Essex Lääkkeet Oy, Kuunkehrä 4 C, 02210 Espoo, SUOMI - FINLAND, (FI)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Gold, Elijah H., United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 •Chang, Wei, United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Leitzinger Oy, High Tech Center, Tammasaarenkatu 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Fenyylialkyyliaminoetyylisalisyyliamidi, sen valmistus ja sitä sisältävät farmaseuttiset seokset.

Fenylalkylaminoetylsalicylamid, dess framställning och farmaceutiska kompositioner innehållande detsamma.

Scherico Ltd.
Case: 2161

En fenylalkylaminoethylsalicylamid, dess framställning och farmaceutiska kompositioner därav

Föreliggande uppfinning hänför sig till en fenylalkylaminoethylsalicylamid, dess framställning och farmaceutiska kompositioner därav. Uppfinningen hänför sig särskilt till en optisk isomer av labetalol, 5-[1-hydroxi-2-(1-metyl-3-fenylpropylamino)-etyl]salicylamid.

Föreningen labetalol är känd från det brittiska patentet 1.266.058 och det amerikanska patentet 4.012.444. Dess farmakologiska egenskaper har beskrivits av Farmer et al. i British Journal of Pharmacology, 45: 660-675 (1972), som betecknade den AH5158; den visar sig blockera α - och β -adrenergiska receptorer, vilket antyder att den skulle vara användbar för behandling av arrytmi, hypertension och angina pectoris.

De unika farmakologiska egenskaperna hos labetalol och dess användning såsom ett antihypertensivt medel påstås vara huvudsakligen en funktion av den fina balansen av dess α - och β -blockerande aktiviteter. Handlingarna i akten till det amerikanska patentet ^{US} 4.012.444 indikerar verkligen att små förändringar i den kemiska strukturen av labetalol skadligt påverkar denna balans och även i de få analoga föreningarna där balansen bibehålles, visar sig de verkliga krafterna hos dessa föreningar vara för låga för att de skall vara användbara som antihypertensivt medel. Därför vid behandling av hypertension är labetalol den utvalda föreningen ibland de som åskådliggöres i det brittiska patentet ^{GB} 1.266.058 och i det amerikanska patentet 4.012.444.

Labetalol har två asymmetriskt substituerade kolatomer och kan därför existera som två diastereoisomerer och fyra optiska isomerer. Det brittiska patentet 1.266.058 och det amerikanska patentet 4.012.444 åskådliggör verkligen att föreningar såsom labetalol har optiskt aktiva former, men ger inte något exempel på en optiskt aktiv form. Dessa patentskrifter beskriver

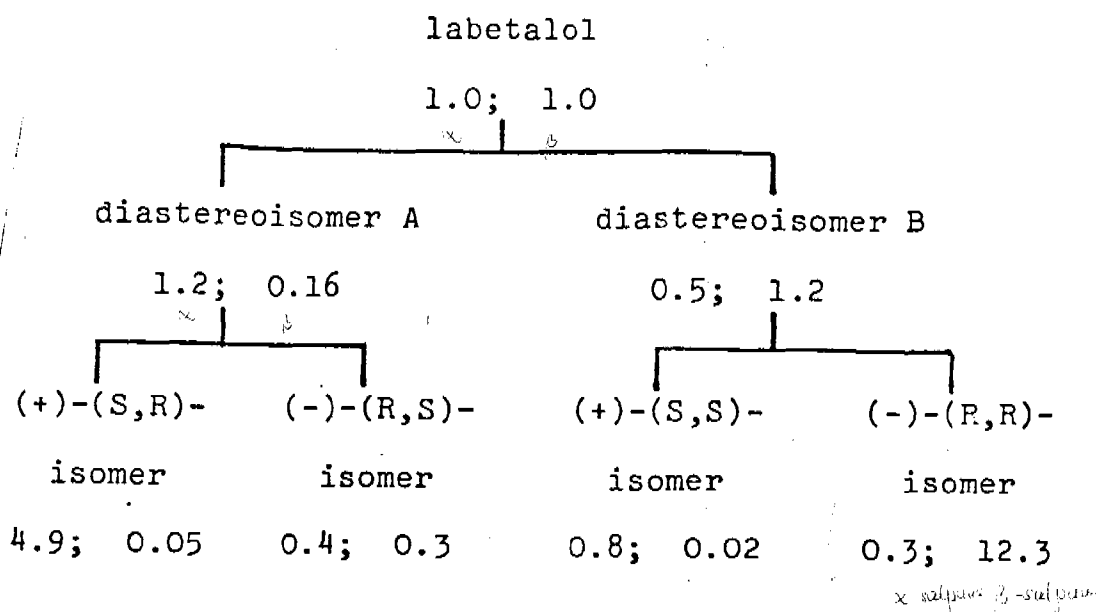
att "den racemiska blandningen kan upplösas med vanliga metoder, exempelvis genom saltbildning med en optiskt aktiv syra och efterföljande fraktionerad kristallisation", men anger ingen metod för upplösningen. Exempel 14 i var och en av beskrivningarna beskriver verkligen separationen av labetalol till två diastereoisomerer "1" och "2" under användning av bensoesyra men detta är inte en optisk upplösning. I de brittiska patentskrifterna 1.541.932 och 1.541.933, betecknas "isomer 1" som "diastereoisomer A" och kännetecknas såsom den diastereoisomer vars klorvätesalt har högre smältpunkt. Dessa två brittiska patentskrifter åskådliggör även att diastereoisomeren A är ett värdefullt antiarrytmiskt medel enär det har starkt reducerande β -adrenergisk blockeringsverkan och är därför användbart vid behandling av människor som lider av myokardial infarkt.

Vi har nu upptäckt att diastereoisomeren A är sammansatt av (S,R)- och (R,S)-optiska isomerer av labetalol, enär diastereoisomer B är sammansatt av (S,S)- och (R,R)-optiska isomerer. Vi har även överraskande funnit att den nya (R,R)-optiska isomeren av labetalol uppvisar i jämförelse med labetalol själv både en oväntat hög ökning av β -adrenergisk blockeringsseffekt och en ökning av α -adrenergisk blockeringsseffekt. Således när den (R,R)-optiska isomeren jämföres med labetalol har förhållandet av den β -adrenergiska blockeringsseffekten till den α -adrenergiska blockeringsseffekten visat sig vara mycket och oväntat förhöjd; och denna höjning är särskilt fördelaktig för ett antihypertensivt medel. Djurförsök har visat att den (R,R)-optiska isomeren har ungefär 12 gånger den β -blockerande effekten av labetalol men endast ungefär 1/3 av den α -blockerande effekten av labetalol. Dessa proportioner kunde inte på något sätt ha förutsagts teoretiskt, särskilt som den β -blockerande effekten av diastereoisomeren B inte anmärkningsvärt skiljer sig från den hos labetalol och den α -blockerande effekten av diastereoisomeren B är hälften av den hos labetalol. Det framgår verkligen klart när aktiviteterna av de fyra optiska isomererna av labetalol jämföres att aktiviteterna av diastereoisomererna A och B och av labetalol själv inte kan beräknas från verk-

ningarna av deras komponenter. Man kan framlägga det på ett annat sätt och säga att de α - och β -blockerande effekterna av de fyra optiska isomererna av labetalol inte endast genomsnittligt ger de α - och β -blockerande effekterna av labetalol och av dess diastereoisomerer A och B. En del av effekterna är mycket större än man någonsin kunde förvänta sig på en enkel basis av matematiska proportioner, särskilt den höga β -blockerande effekten av den (R,R)-optiska isomeren: denna effekt är mycket högre än den β -blockerande effekten av diastereoisomeren B så att motverkan uppenbarligen existerar mellan de (S,S,)- och (R,R)-optiska isomererna med hänsyn till den β -blockerande verkan. Denna grad av motverkan kunde inte på något sätt ha förutsetts. I frånvaro av denna motverkan uppvisar den (R,R)-optiska isomeren en balans av egenskaper som gör den till den utvalda isomeren vid behandling av hypertension. Särskilt den (R,R)-optiska isomeren besitter kraftig antihypertensiv verkan och snabb början av verkan när den huvudsakligen saknar de icke önskvärda sidoeffekterna som vanligen associeras med α -blockad, exempelvis postural hypotension.

Det är även mer förvånansvärt att den (R,R)-optiska isomeren av labetalol skulle uppvisa sådana fördelaktiga farmakologiska egenskaper när diastereoisomeren B av labetalol av vilken den (R,R)-optiska isomeren är en komponent, är den mindre intressanta av de två diastereoisomererna A och B. Man skulle inte förvänta sig att den mindre intressanta diastereoisomeren skulle ge den mest intressanta optiska isomeren.

Följande tabell visar släktskapet mellan labetalol och dess diastereoisomerer A och B och de fyra rena optiska isomererna; under varje förening anges dess effekter såsom ett α -blockerande och sedan såsom ett β -blockerande medel, allt i relation till värdena för labetalol (angivna värden 1,0 för varje blockeringsverkan):

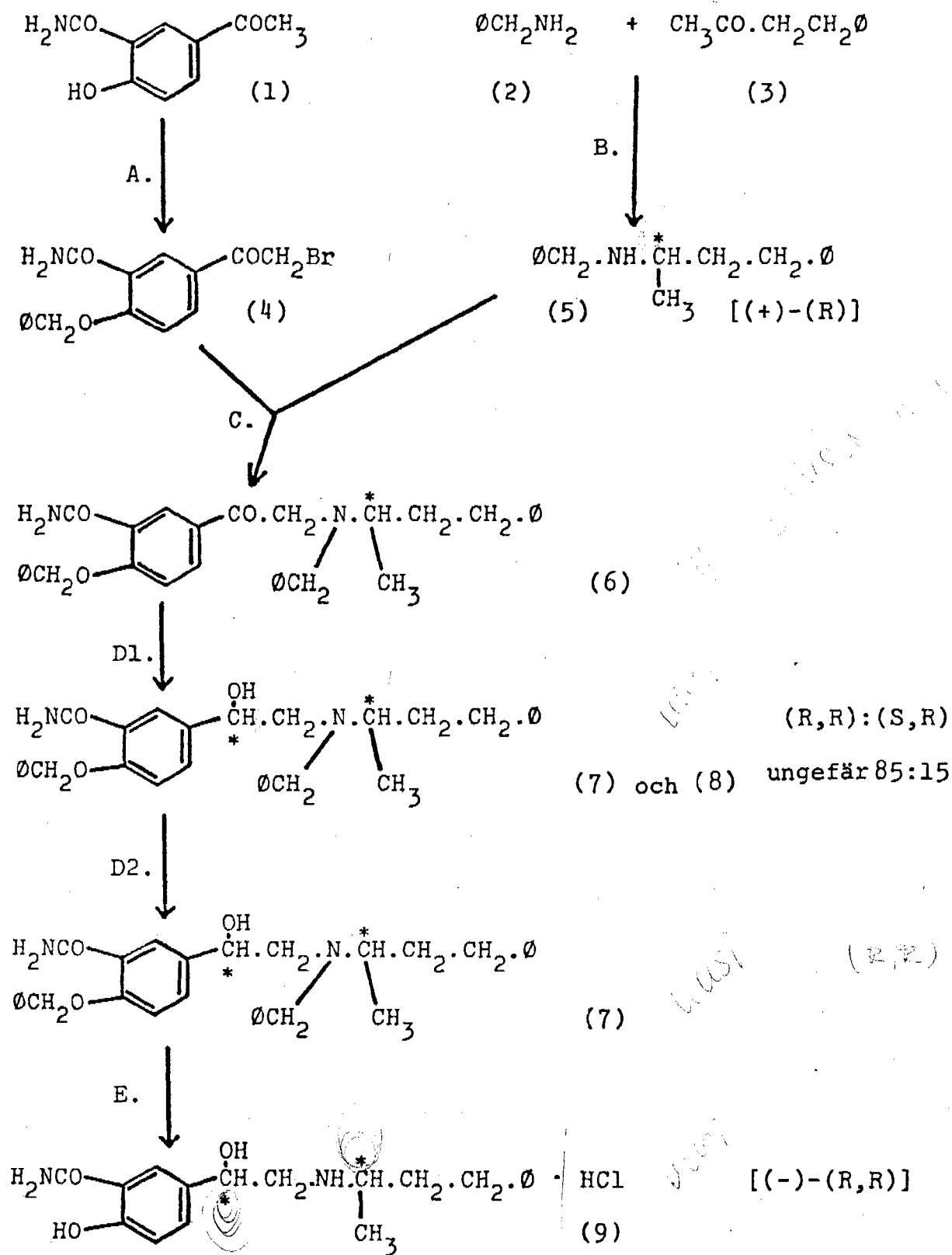


Denna tabell visar klart den oväntat höga β -blockerande verkan och förhållandet mellan β -: α -blockerande verkningarna som innehas av den (-)-(R,R)-optiska isomeren. Dessutom har den (-)-(R,R)-optiska isomeren visat sig besitta större direkt periferisk vasodilationsverkan än labetalol och detta bidrager även till dess antihypertensiva verkan.

Enligt uppfinningen tillhandahåller vi den (-)-(R,R)-optiska isomeren av labetalol, nämligen (-)-5- (R)-1-hydroxi-2-[(R)- (1-metyl-3-fenylpropyl)amino]-etyl-salicylamid, som kan karakteriseras med hjälp av dess hydrokloridsalt som är dimorfiskt med smältpunkterna ungefär 133-134°C och ungefär 192-193,5°C och ett $[\alpha]_D^{26}$ av ungefär -30,6° (konc. 1 mg/ml, etanol), nämnda (R,R)-optiska isomer är huvudsakligen fri från motsvarande (R,S)- (S,R)- och (S,S)-optiska isomerer och de farmaceutiskt godtagbara salter därav. Sådana salter omfattar särskilt ovan nämnda klorvätesalt, sulfatet, maleatet, tartratet och citratsalterna och även acetat-, ftalat-, succinat-, laktat-, malat-, kinnamat-, bromväte- och fosfatsalterna.

Såvitt vi vet har ingen lyckats upplösa labetalol med vanliga metoder och ingen individuell optisk isomer av labetalol har

hittills åskådliggjorts. Vi själva har försökt många standardmetoder för att upplösa labetalol genom saltbildning med en optiskt aktiv syra men alla dessa standardmetoder har misslyckats. Särskilt alla våra försök att upplösa diastereoisomeren B av labetalol med användning av följande reagens har misslyckats: N-acetyl-L-leucin, N-tosyl-L-(+)-glutaminsyra, N-tosyl-L-leucin och N-tosyl-D-leucin. Vi har därför dragit den slutsatsen att försök att upplösa diastereoisomeren B med sådana metoder är dömt att misslyckas och att stereospecifika synteser mest sannolikt erbjuder en mer fruktbar väg till de individuella isomererna av labetalol och särskilt till den (R,R)-optiska isomeren därav. En särskilt lämplig utföringsform av en sådan stereospecifik syntes åskådliggöres med följande reaktionsschema:



I detta reaktionsschema är föreningarna (6), (7), (8) och (9) nya och är karakteristiska exempel på uppfinningen;

"Ø" visar en osubstituerad fenylgrupp och asteriskerna åskådliggör asymmetriskt substituerade kolatomer; och de olika stegen kan med allmänna termer beskrivas på följande sätt:

- A: (i) Bildning av fenolsalt med en stark bas i ett organiskt lösningsmedel;
 (ii) införeling av en skyddsgrupp på den fenoliska syreatomen;
 (iii) bromering med brom i ett inert organiskt lösningsmedel.
- B: (i) Kondensation till en Schiffsk bas, exempelvis genom upphettning i ett vattenoblandbart, organiskt lösningsmedel i närvaro av en syrakatalysator med azeotropiskt avlägsnande av vatten;
 (ii) reduktion av den Schiffska basen till en sekundär amin;
 (iii) upplösning av den sekundära aminen i dess optiska antipoder och isolering av den (+)-(R)-optiska isomeren.
- C: Kondensation av en tertiär amin genom reaktion i ett inert organiskt lösningsmedel i närvaro av ett syrabindande medel.
- D1: Reduktion.
- D2: Separation av isomererna, t.ex. genom kromatografi.
- E: Hydrogenolys av skyddsgrupperna med väte och en katalysator och isolering av den (R,R)-optiska isomeren, exempelvis såsom ett syraadditionssalt.

Det nya förfarandet enligt uppfinningen är naturligtvis inte begränsat exakt till den ovan angivna ordningsföljden av stegen.

Enligt uppfinningen omfattar ett förfarande för framställning av den nya (R,R)-optiska isomeren av labetalol och av dess

farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalter, huvudsakligen fria från motsvarande (R,S)-, (S,R)- och (S,S)-optiska isomerer, avlägsnandet av skyddsgrupperna från en N,O-skyddad (R,R)-optisk isomer eller syraadditionssalt därav, uttrycket "N,O-skyddad" anger att den basiska kväveatomen och den fenoliska hydroxigruppen är skyddade, och isolering av den erhållna (R,R)-optiska isomeren såsom den fria basen eller såsom ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt.

Skyddsgrupperna är företrädesvis sådana grupper som kan avlägsnas genom hydrogenolys, exempelvis med hjälp av väte och palladium på kol; exempel på sådana grupper omfattar N- och O-bensyl, N- eller O-bensyloxikarbonyl, N- eller O-benshydryl, N-triklor-etoxikarbonyl eller N-trityl-gruppen. Företrädesvis är båda skyddsgrupperna bensylgrupper. Alternativt kan skyddsgrupperna utgöras av sådana grupper som är möjliga att avlägsna genom mild hydrolys, exempelvis en N- eller O-bensyloxikarbonyl- eller N-trifluoracetyl-grupp.

Den N,O-skyddade (R,R)-optiska isomeren, vilken användes såsom utgångsmaterial vid ovan beskrivna förfarande enligt uppfinningen, erhålles företrädesvis genom upplösning av en N,O-skyddad (R,R) (S,R)-diastereoisomerisk blandning. Denna upplösning kan lämpligen genomföras med fysikaliska metoder, exempelvis genom kromatografi, särskilt på kiselgel. Denna N,O-skyddade (R,R) (S,R)-diastereoisomera blandning kan erhållas genom reduktion av en N,O-skyddad 5-[N-[(R)-1-metyl-3-fenylpropyl]-glycyl]-salicylamid, företrädesvis med hjälp av en borhydrid i ett organiskt lösningsmedel, särskilt natriumborhydrid i en lägre alkanol, såsom metanol eller etanol. Andra reduceringsmedel som lämpligen kan användas omfattar litiumborhydrid eller en alkalimetallalkylborhydrid, exempelvis litium- eller kalium-tri-s-butylborhydrid eller litium- eller kalium-tri-(3-metyl-2-butyl)-borhydrid, i ett organiskt lösningsmedel, såsom tetrahydrofuran.

Den N,O-skyddade 5-[N-[(R)-1-metyl-3-fenylpropyl]-glycyl]-salicylamiden kan erhållas genom kondensation av en 4-O-skyddad- α -brom-3-karbamoylacetofenon med en (R)-N-skyddad-1-metyl-3-

-fenylpropylamin, exempelvis i närvaro av ett överskott av det senare reagenset eller av trietylamin eller 2,2,6,6-tetrametylpiperidin eller särskilt av kaliumkarbonat såsom syrabindande medel, och även av dimetylformamid såsom organiskt lösningsmedel.

Den 4-O-skyddade α -brom-3-karbamoylacetofenonen kan framställas genom att man skyddar den fenoliska hydroxigruppen av 5-acetylsalicylamid, exempelvis genom bildning av ett alkalisalt och bensylering med bensylklorid; bromatomen i sidokedjan kan sedan införas genom bromering med brom i kloroform.

Den (R)-N-skyddade-l-metyl-3-fenylpropylaminen kan framställas genom kondensation av en amin, som har en lämplig skyddande grupp, exempelvis bensylamin, med bensylacetone, företrädesvis under återflöde i ett vattenoblandbart lösningsmedel och i närvaro av en stark syrakatalysator, exempelvis p-toluensulfonsyra, med kontinuerligt avlägsnande av vatten. Den erhållna Schiffska basen reduceras sedan under milda betingelser, exempelvis med natriumborhydrid i metanol, så att den skyddande gruppen inte avlägsnas. Alternativt kan den N-skyddande gruppen införas direkt i l-metyl-3-fenylpropylamin. Den N-skyddade l-metyl-3-fenylpropylaminen kan sedan upplösas och den (+)-(R)-optiska isomeren isoleras, exempelvis med N-p-toluensulfonyl-(L)-leucin följt av N-acetyl-(L)-leucin, eller med N-p-toluensulfonyl-(D)-leucin. Andra reagens som kan användas omfattar 2,3,5,6-di-O-isopropyliden-2-keto-(L)-glukonsyra och D- och L-formerna av dibensoyl-vinsyra, ditoluoyl-vinsyra och mandelsyra. Om så önskas kan upplösningen uppskjutas tills steget C (kondensation) har genomförts.

Ett ytterligare kännetecknande exempel på föreliggande uppfinning omfattar ett förfarande för framställning av den (R,R)-optiska isomeren av labetalol och dess farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalter, huvudsakligen fria från motsvarande (R,S)-, (S,R)- och (S,S)-optiska isomerer, bestående av stegen av kondensering av en 4-O-skyddad α -brom-3-karbamoylacetofenon med en N-skyddad-l-metyl-3-fenylpropylamin, under erhållande av en

N,O-skyddad 5-[N-[(R)-1-metyl-3-fenylpropyl]glycyl]salicylamid antingen under användning av en (R)-N-skyddad 1-metyl-3-fenylpropylamin i föregående kondensation eller genom upplösning av den bildade racemiska N,O-skyddade 5-[N-1-metyl-3-fenylpropyl]-glycyl]-salicylamiden, reducering av den N,O-skyddade 5-[N-[(R)-1-metyl-3-fenylpropyl]-glycyl]-salicylamiden till en blandning av en N,O-skyddad 5-[(R)-1-hydroxi-2-[(R)-(1-metyl-3-fenylpropyl)-amino]-etyl]-salicylamid och den motsvarande (S,R)-optiska isomeren, separering från denna blandning av den N,O-skyddade 5-[(R)-1-hydroxi-2-[(R)-(1-metyl-3-fenylpropyl)-amino]etyl]-salicylamiden, avlägsnande av skyddsgrupperna och isolering av (-)-5-[(R)-1-hydroxi-2-[(R)-(1-metyl-3-fenylpropyl)amino]-etyl]-salicylamid såsom den fria basen eller såsom ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt därav.

En föredragen utföringsform av detta förfarande omfattar stegen av kondensering av 4-bensyloxi- α -brom-3-karbamoyl-acetofenon med (R)-(+)-N-bensyl-1-metyl-3-fenyl-propylamin för bildning av 2-O-bensyl-5-[N-bensyl-N-[(R)-1-metyl-3-fenylpropyl]glycyl]-salicylamid, reducering av denna förening till en blandning av 2-O-bensyl-5-[(R)-1-hydroxi-2-[(R)-(1-metyl-3-fenylpropyl)bensylamino]etyl]-salicylamid och motsvarande (S,R)-optiska isomer, separering ur denna blandning av 2-O-bensyl-5-[(R)-1-hydroxi-2-[(R)-(1-metyl-3-fenylpropyl)-bensylamino]-etyl]-salicylamid, avlägsnande av de skyddande N- och O-bensylgrupperna genom hydrogenolys och isolering av (-)-5-[(R)-1-hydroxi-2-[(R)-(1-metyl-3-fenylpropyl)amino]etyl]-salicylamid såsom den fria basen eller såsom ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt därav.

Detta föredragna förfarande kan utföras under de beskrivna betingelserna. Således är kondensationssteget företrädesvis genomfört i närvaro av kaliumkarbonat såsom syrabindande medel och av dimetylformamid såsom inert organiskt lösningsmedel; reduceringssteget genomföres företrädesvis med hjälp av en alkalimetallborhydrid i ett inert organiskt lösningsmedel och separeringssteget genomföres lämpligen genom kromatografi.

R,R-isomeren kan isoleras såsom den fria basen eller såsom ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt. Dessa salt kan framställas genom standardmetoder.

Klorvätesaltet av den nya (-)-(R,R)-optiska isomeren är dimorfiskt och existerar i två kristallina former med smältpunkterna ungefär 133-134°C och ungefär 192-193,5°C. De karakteristiska konstanterna som ges i exemplet (del E) är för de högre smältpunkterna (troligen de termodynamiskt mer stabila) i kristallin form även om vilken som helst form kan erhållas. De α - och β -blockerande verkningarna som diskuterats tidigare i denna beskrivning kan bestämmas med kända metoder, exempelvis genom de enligt Farmer et al., Brit. J. Pharm., 45, 660 (1972); Robson, J. Pharm. Exp. Therap., 175, 157 (1970) och Levy, Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 204, 143 (1973).

Följande exempel beskriver framställningen av den aktiva föreningen enligt föreliggande uppfinning och mellanprodukter vid dess framställning.

Exempel

A. 4-bensyloxi- α -brom-3-karbamoylacetofenon (4)

Till en lösning av 115,4 g (0,644 mol) 5-acetylsalicylamid (1) i 1,2 liter dimetylformamid sättes 33,1 g (0,613 mol) natriummetoxid i små portioner under kylning och omröring. Blandningen upphettas på ett ångbad och 75 ml (0,652 mol) bensylklorid tillsättes droppvis. Fortsatt upphettning och omröring under 7 timmar. Efter omröring och kylning hälls blandningen ner i 6 liter isvatten innehållande 15 g natriumkarbonat. Blandningen filtreras, tvättas väl med vatten, uppslutes med 700 ml etanol, kyles och återfiltreras för erhållande av analytiskt ren 4-bensyloxi-3-karbamoylacetofenon, smältpunkt 157-160°C.

Till en under återflöde omrörd lösning av 127,0 g (0,47 mol) 4-bensyloxi-3-karbamoylacetofenon i 1,2 liter kloroform sättes några ml av en lösning av 76,5 g (0,49 mol) brom i 220 ml kloroform och får stå tills färgen har försvunnit (cirka 5-10 minuter). Den heta lösningen kylades till rumstemperatur och

försättes med återstoden bromlösning droppvis under omröring vid rumstemperatur tills utfällningen börjar; därefter återflödesdestilleras reaktionsblandningen och den droppvisa tillsatsen fortsättes. Efter återflödesdestillering i 10 minuter och fullbordad tillsats kyles lösningen i ett isbad, den fasta delen avfiltreras och tvättas med kall kloroform. Den råa fasta substansen omröres 20 minuter i 800 ml iskallt vatten, avfiltreras, tvättas väl med vatten och torkas. Omkristalliseras ur metyletylketon och ger två skördar av produkten (4), smältpunkt 150-152°C och smältpunkt 146-149°C, båda är användbara för framställning av 2-O-bensyl-5-[N-bensyl-N-[(R)-1-metyl-3-fenylpropyl]glycyl]salicylamid (6).

B. (R)-(+)-N-bensyl-1-metyl-3-fenylpropylamin (5)

I en apparat utrustad med en Dean och Stark-fälla återflödesdestilleras en lösning av 1,0 kg (6,75 mol) bensylaceton (3), 725 g (6,75 mol) bensylamin (2) och 5,0 g p-toluensulfonsyrahydrat i 7 liter bensen under 14 timmar. Lösningsmedlet avlägsnas i vakuum och återstoden upplöses i 6,5 liter metanol. Blandningen kyles och omröres under försiktig tillsats av 125 g natriumborhydrid och därefter omröres blandningen 16 timmar vid rumstemperatur. Metanol avlägsnas i vakuum, blandningen försättes med 2 liter vatten och 4 liter bensen och produkten extraheras i bensen. Lösningen torkas över vattenfritt magnesiumsulfat, filtreras och filtratet destilleras under upptagande av fraktionen med kokpunkten 145-150°C/0,5 mm Hg. 1,028 g (4,288 mol) av destillatet och 1,278 g (4,328 mol) N-p-toluen-sulfonyl-(L)-leucin upplöses i 7,2 liter kokande etanol och får avkylas till rumstemperatur utan omröring. Den erhållna fällningen tvättas med en liten mängd iskall etanol, omkristalliseras ur 4,8 liter etanol, den fasta produkten avfiltreras och tvättas med iskall etanol. Den fasta substansen är mycket anrikad med saltet av den icke önskade (S)-enantiomeren. Moderluten från den ursprungliga utfällningen och från omkristallisationen kombineras, Lösningsmedlet avlägsnas och den fria basen erhålles genom att blandningen göres basisk med 500 ml 20%-ig vattenhaltig natriumhydroxid och extraheras med bensen. Efter torkning över vattenfritt magnesiumsulfat, filtrering och avlägsnande av bensen, upplöses återstoden [487 g (2,04 mol)]

och 346 g (2,06 mol) N-acetyl-(L)-leucin i 2,0 liter kokande etanol och lösningen får avkylas till rumstemperatur. Produkten avfiltreras och omkristalliseras en gång ur 1,8 liter etanol och sedan ur 4,0 liter acetonitril för erhållande av saltet av den önskade (R)-enantiomeren med N-acetyl-(L)-leucin, smält-punkt 151-152°C. Blandningen göres basisk med 400 ml vattenhaltig 2,5N natriumhydroxid, extraheras med eter, torkas över vattenfritt magnesiumsulfat, filtreras och lösningsmedlet avlägsnas i vakuum för erhållande av produkten (5), $[\alpha]_D^{26} = +4,5^\circ$ (c = 5,0, etanol).

C. 2-O-bensyl-5-[N-bensyl-N-[(R)-1-metyl-3-fenylpropyl]-glycyl]-salicylamid (6)

En blandning av 224 g (0,94 mol) (R)-(+)-N-bensyl-1-metyl-3-fenylpropylamin (5), 372 g (cirka 1,07 mol) 4-bensyloxi- α -brom-3-karbamoylacetofenon (4) och 372 g (2,7 mol) kaliumkarbonat omröres i 1,6 liter dimetylformamid vid rumstemperatur under 4 timmar (reaktionen är mildt exotermisk). 8,7 liter vatten tillsättes och blandningen extraheras med eter, torkas över vattenfritt natriumsulfat, filtreras och etern avlägsnas i vakuum (upp till 30-40°C) för erhållande av den råa produkten (6) i form av en sirap.

D. 2-O-bensyl-5-[(R)-1-hydroxi-2-[(R)-(1-metyl-3-fenylpropyl)-bensylamino]-etyl]-salicylamid (7)

1. (a) 520 g (inte mer än 0,94 mol) rå 2-O-bensyl-5-[N-bensyl-N-[(R)-1-metyl-3-fenylpropyl]glycyl]-salicylamid (6) upplöses i 3,1 liter etanol och under omröring och kylning tillsättes portionsvis 35,5 g (0,94 mol) natriumborhydrid. Blandningen omröres vid rumstemperatur 16 timmar, lösningsmedlet avlägsnas i vakuum, blandningen försättes med 3,2 liter vatten och upphettas 30 minuter på ett ångbad. Avkyles, extraheras med bensen, bensen-skiktet torkas över vattenfritt magnesiumsulfat, filtreras, lösningsmedlet avlägsnas i vakuum och den råa produkten erhålles såsom en sirap (förhållande R,R:S,R cirka 85:15).

Följande förfaranden visar att denna reduktion kan genomföras med en mångfald ytterligare reduktionsmedel:

(b) 1 ml 0,5M kalium-tri-sek.-butylborhydrid-lösning i tetrahydrofuran sättes till en kyld lösning av 200 mg av den råa aminoketonen (6) från steg C i 10 ml tetrahydrofuran under omröring och kylning i ett isbad. Man omrör blandningen ytterligare 30 minuter. Ett prov upphettas med några få droppar metanol; tunnskiktskromatografi på kiselgel med användning av kloroform:etylacetat (3:1) såsom utvecklingslösningsmedel visar att förhållandet mellan isomererna (R,R):(S,R) i produkten är ungefär 70:30.

(c) 0,5 ml 1,0M litium-tri-sek.-butylborhydrid-lösning i tetrahydrofuran sättes till en kyld lösning av 100 mg av den råa aminoketonen (6) från steg C i 10 ml tetrahydrofuran under omröring och kylning på ett isbad. Produkten omröres ytterligare 10 minuter, hydrolyseras sedan med några få droppar etanol. Lösningsmedlet avdestilleras och återstoden extraheras med bensen och vatten. Bensenskiktet separeras, torkas över vattenfritt natriumsulfat, filtreras och bensenen avdestilleras. Förhållandet mellan isomererna (R,R):(S,R) i produkten visar sig vid PMR-spektrum vara ungefär 80:20.

(d) ^{korrigeringen} Ersättande av lösningsmedlet (10 ml tetrahydrofuran) mot den råa aminoketonen (6) med 10 ml bensen i förfarandena (b) och (c) ger i det närmaste identiska resultat med dem som produceras vid (b) och (c).

(e) 63,0 g rå aminoketon (6) från steg C upplöses i en blandning av 960 ml bensen och 40 ml tetrahydrofuran och lösningen dekanteras av från det olösliga materialet. Denna lösning sättes droppvis till en suspension av 4,20 g litiumbrohydrid i 480 ml bensen och 20 ml tetrahydrofuran under omröring och kylning på ett isbad. Blandningen omröres ytterligare 2 timmar, upplöses sedan med vatten. Det organiska skiktet separeras och torkas över vattenfritt natriumsulfat. Man filtrerar och filtratet indunstas till torrhet på en roterande indunstare. Förhållandet mellan isomererna (R,R):(S,R) i produkten visar sig vid PMR-spektrum vara ungefär 70:30.

2. (a) 47 g av den råa blandningen från exempelvis 1.(a) ovan tunnskiktskromatograferas på 1,5 kg kiselgel med kloroform:etylacetat (3:1) och därvid erhålles den rena produkten (7), som först elueras. Denna förenings PMR-spektrum i CDCl_3 betecknas på följande sätt: = 1,02 (d, C-CH_3 ; $J = 7 \text{ Hz}$), 1,42-2,00 (m, $-\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$), 3,66 (q, $\text{N-CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$), -,62 (q, CHOH), 5,15 (s, $\text{OCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$).

(b) Produkten från 1.(b) till (e) kan upplösas på liknande sätt, exempelvis genom kromatografi av produkten från 1(e) på 53 g kiselgelkolonn under användning av kloroform:etylacetat (3:1) vilket ger den rena produkten (7).

E. (-)-5-[(R)-1-hydroxi-2-[(R)-(1-metyl-3-fenylpropyl)-amino]-etyl]-salicylamid-hydrokloridsalt (9)

En lösning av 3,0 g (0,0059 mol) 2-O-bensyl-5-[(R)-1-hydroxi-2-[(R)-(1-metyl-3-fenylpropyl)bensylamino]etyl]-salicylamid (7) i 150 ml etanol, innehållande 5,85 ml 1N vattenhaltig saltsyra (0,00585 mol) och 0,25 g 20%-ig palladiumhydroxid på kol hydreras med väte (3 atm; $3,1 \text{ kg.cm}^{-2}$) i en Paar-apparat under skakning vid rumstemperatur 3 timmar. Efter avfiltrering av katalysatorn, indunstning, uppslutning av återstoden i kokande acetonitril, filtrering och omkristallisation av den önskade produkten ur etanol för erhållande av en analytiskt ren produkt (9), smältpunkt $192-193,5^\circ\text{C}$ (sönderdelning), $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -30,6^\circ$ ($c = 1,0$, etanol).

Hel-eval

(R,R)-isomeren och dess farmaceutiskt godtagbara salter är användbara vid behandling av kardiovaskulära sjukdomar och särskilt vid behandling av hypertension hos däggdjur. De kan även användas för direkt perifer vasodilation och vid behandling av grönstarr. De administreras företrädesvis oralt men kan även administreras med injektioner. Laboratorieförsök indikerar att den effektiva orala dosen (ED_{50}) för (R,R)-isomeren eller ett farmaceutiskt godtagbart salt därav ligger lämpligen inom området 0,01 till 25 mg/kg, företrädesvis 0,5 till 5 mg/kg av djurets vikt.

Uppfinningen ger därför farmaceutiska kompositioner innehållande såsom aktiv ingrediens (-)-5-[(R)-1-hydroxi-2-[(R)-(1-metyl-3-fenylpropyl)amino]etyl]-salicylamid eller ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt därav tillsammans med en farmaceutisk bärare eller excipient, nämnda (R,R)-optiska isomer är huvudsakligen fri från motsvarande (R,S)-, (S,R)- och (S,S)-optiska isomerer. Kompositionerna föreligger företrädesvis i form av doseringsenheter, exempelvis tabletter, piller, kapslar, suppositorier eller injicerbara preparat i ampuller. Kompositionerna kan även föreligga exempelvis i form av pulver, siraper, elixir eller suspensioner. Den erforderliga dagliga dosen kan administreras i enkla eller uppdelade doser. Den exakta dosen som skall administreras beror naturligtvis på olika faktorer såsom ålder och vikt hos försöksdjuret och den individuella reaktionen. Doseringsenheterna innehåller företrädesvis från 2-500 mg, företrädesvis från 10-200 mg av (R,R)-isomeren enligt uppfinningen (eller ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt därav).

(PATR)

Typiska farmaceutiskt godtagbara bärare för användning vid de ovan beskrivna beredningarna exemplifieras med sockerarter, såsom laktos, sackaros, mannitol och sorbitol; stärkelsearter, såsom majsstärkelse, tapiokastärkelse och potatisstärkelse; cellulosa och derivat, såsom natriumkarboximetylcellulosa, etylcellulosa och metylcellulosa; kalciumfosfater, såsom dikalciumfosfat och trikalciumfosfat; natriumsulfat; kalciumsulfat; polyvinylpyrrolidon; polyvinylalkohol; stearinsyra; alkaliska jordartsmetallstearater, såsom magnesiumstearat och kalciumstearat; vegetabiliska oljor, såsom jordnötsolja, bomullsfröolja, sesamolja, olivolja och majsolja; icke-joniska, kationiska och anjoniska ytaktiva medel; etylenglykolpolymerer; β -cyklodextrin; fettalkoholer; hydrolyserade fasta cerealieprodukter och andra icke giftiga blandbara fyllmedel, bindemedel, sönderdelningsmedel och smörjmedel, vanligen använda i farmaceutiska beredningar.

Vid behandling av vissa patienter med R,R-isomeren enligt uppfinningen kan det vara önskvärt att tillsätta andra farmaceutiskt aktiva ingredienser i samma komposition. Exempelvis

vid behandling av patienter hos vilka behållandet av salt och vatten är ett problem, effektiva mängder av ett diuretikum, exempelvis hydroklortiazid eller triklormetiazid, kan tillsättas.

Farmaceutiska beredningar

I följande exempel utgöres den aktiva ingrediensen företrädesvis av (-)-5-[(R)-1-hydroxi-2-[(R)-(1-metyl-3-fenylpropyl)-amino]-etyl]-salicylamid-hydroklorid, men en ekvivalent kvantitet av (R,R)-isomeren själv eller av ett annat farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt, särskilt ett salt som angivits häri, kan ersättas:

<u>Injicerbar lösning</u>	<u>mg/ml</u>
Aktiv ingrediens	5,00
Metyl-p-hydroxibensoat	0,80
Propyl-p-hydroxibensoat	0,10
Dinatriumedetat	0,10
Citronsyra-monohydrat	0,08
Dextros	40,00
Vatten för injektion till	1,00 ml

Framställningsförfarande:

p-hydroxibensoaten upplöses i en portion vatten för injektion vid 60-70°C och lösningen kyles till 25-35°C. Tillsätt och upplös alla andra excipienter och den aktiva ingrediensen. Lösningen bringas till sin slutliga volym, filtreras genom ett steriliseringsmembran och fylles på sterila behållare.

Orala beredningar:

a) Kapslar

Sammansättning:

	<u>Mängd per kapsel, mg</u>	
Aktiv ingrediens	200,0	100,0
Laktos	223,0	111,5
Majsstärkelse	75,0	37,5
Magnesiumstearat	2,0	1,0
	<u>500,0</u>	<u>250,0</u>

Framställningsförfarande:

Blanda den aktiva ingrediensen, laktos och majsstärkelse till jämn form; blanda sedan i magnesiumstearatet till det erhållna pulvret. Fyll blandningen på kapslar av lämplig storlek, tvådelade hårdgelatinkapslar.

b) TabletterSammansättning:Mängd per tablett, mg

Aktiv ingrediens	200,0	100,0
Laktos	211,0	105,5
Majsstärkelse	12,0	6,0
Vatten (per 1000 tabletter)	(120 ml) ^x	(60 ml) ^x
Majsstärkelse	75,0	37,5
Magnesiumstearat	<u>2,0</u>	<u>1,0</u>
	500,0	250,0

^x(Vattnet indunstas under framställningen)

Framställningsförfarande:

Blanda den aktiva ingrediensen med laktos till den blir jämn. Blanda den mindre mängden majsstärkelse med vatten och tillsätt den erhållna majsstärkelsepastan och blanda tills det bildats en jämn våt blandning. Tillsätt den återstående mängden majsstärkelse till den erhållna våta blandningen och blanda tills jämna granuler erhålles. Sikta granulerna genom en lämpliga kvarn under användning av 3/4" rostfri stålsikt. Torka de malda granulerna i en lämplig torkugn tills den erhållna fukthalten erhålles. Mal de torkade granulerna genom en lämplig kvarn under användning av en 16 mesh-rostfri stålsikt. Blanda i magnesiumstearatet och sammanpressa den erhållna blandningen till tabletter av önskad form, tjockhet, hårdhet och uppluckring.

C.6.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av farmaceutiskt aktiv (R,R)-optisk isomer av labetalol, dvs. (-)-5-[(R)-1-hydroxi-2-[(R)-(1-metyl-3-fenylpropyl)amino]etyl]-salicylamid och dess farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalter ~~da därav~~ vilken (R,R)-optiska isomer är huvudsakligen fri från motsvarande (R,S)-, (S,R)- och (S,S)-optiska isomerer, k ä n n e t e c k n a t därav, att de skyddande grupperna avlägsnas från en N,O-skyddad (R,R)-optisk isomer eller ett syraadditionssalt därav, varvid uttrycket "N,O-skyddad" anger att den basiska kväveatomen och den fenoliska hydroxigruppen är skyddade, och den erhållna (R,R)-optiska isomeren isoleras såsom den fria basen eller såsom ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att 2-O-bensyl-5-[(R)-1-hydroxi-2-[(R)-(1-metyl-3-fenylpropyl)bensylamino]etyl]salicylamid reduceras genom att de skyddande bensylgrupperna avlägsnas genom hydrogenolys.

Patenttivaatimukset

C.7

1. Menetelmä valmistaa farmaseuttisesti aktiivista labetalolin (R,R)-optista isomeeria, so. (-)-5-[(R)-1-hydroksi-2-[(R)-(1-metyyli-3-fenyylipropyli)amino]etyyli]-salisyylimidia ja sen farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja, joka (R,R)-optinen isomeeri ei oleellisesti sisällä vastaavia (R,S)-, (S,R)- ja (S,S)-optisia isomeerejä, t u n n e t t u siitä, että poistetaan suojaavat ryhmät N,O-suojatusta (R,R)-optisesta isomeeristä tai sen happoadditiosuolasta, jolloin "N,O-suojattu" tarkoittaa, että emäksinen typpi- ja fenolinen hydroksiryhmä ovat suojatut, ja eristetään saatu labetalolin (R,R)-optinen isomeeri vapaana emäksenä tai farmaseuttisesti hyväksyttävänä happoadditiosuolana.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että 2-O-bentsyyli-5-[(R)-1-hydroksi-2-[(R)-(1-metyyli-3-fenyylipropyli)bentsyylimino]etyyli]salisyylimidi pelkistetään poistamalla suojaavat bentsyyliryhmät hydrogenolyysoimalla.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

Suomi - Finland _____
 Iso-Britannia - Storbritannien P 1266058
 Norja - Norge _____
 Ranska - Frankrike _____
 Ruotsi - Sverige _____
 Saksa - BRD - Tyskland H 2616403
 Sveitsi - Schweiz _____
 Tanska - Danmark _____
 USA _____

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

9/1-85

2-11-85 Helpp

Allekirjoitus