

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

55956

Patent dodatkowy
do patentu _____

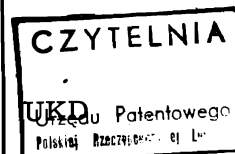
Kl. 12 q, 1/01

Zgłoszono: 04.IX.1965 (P 110 710)

Pierwszeństwo: 10.IX.1964 dla zastrz.
1,3—7,9 Szwajcaria

MKP C 07 c 31/28

Opublikowano: 25.IX.1968



Właściciel patentu: CIBA Société Anonyme, Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania 1-izopropylamino-2-hydroksy-3-(o-alliloksyfenoksy)-propanu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 1-izopropylamino-2-hydroksy-3-(o-alliloksyfenoksy)-propanu o wzorze 1, który wykazuje cenne właściwości farmakologiczne. Związku wywołuje on opóźniające działanie β -receptorów adrenergicznych. I tak na przykład u kota uspionego dialem, albo u nieuspionego psa powstrzymuje obniżenie ciśnienia krwi spowodowane izoproterenolem, podanym w dawkach 0,01—1 mg/kg doustnie lub 2—3 mg/kg doustnie. Związek ten jest w stanie stłumić ekstraktole wzbudzone przez digitalis, jak to wynika na przykład z doświadczeń na psie uspionym dawką 0,3—1 mg/kg. Związek ten można tak samo zastosować jako lek w chorobach serca i układu krążenia.

Według wynalazku związek o wzorze 1 otrzymuje się w ten sposób, że zdolny do reakcji, zestryfikowany przy grupie hydroksylowej w pozycji 1,3- (o-alliloksyfenoksy)-1,2-dwuhydroksypropan lub 3-(o-alliloksyfenoksy)-1,2-epoksypropan poddaje się reakcji z izopropylaminą.

Jako zdolny do reakcji ester stosuje się na przykład ester mocnego kwasu organicznego lub nieorganicznego, jak przede wszystkim kwasu chlorowodorowego, takiego jak kwas chlorowodorowy, bromowodorowy lub jodowodorowy, albo kwasu sulfonowego, jak arylosulfonowego, takiego jak kwas toluenosulfonowy. Reakcję prowadzi się w zwykły sposób przy użyciu zdolnego do reakcji

2

estru, korzystnie w obecności zasadowego środka kondensującego albo nadmiaru aminy.

Można także wprowadzać do grupy aminowej 1-amino-2-hydroksy-3-(o-alliloksyfenoksy) - propanu resztę izopropylową. Odbywa się to w zwykły sposób, korzystnie przez reakcję ze zdolnym do reakcji estrem, np. estrem izopropanolowym jednego z wyżej wymienionych kwasów, przede wszystkim kwasu chlorowodorowego lub przez kondensację z acetonem i następną reakcją produktu kondensacji. Do reakcji ze zdolnym do reakcji estrem stosuje się korzystnie zasadowy środek kondensujący albo nadmiar aminy.

Dalej można o-alliloksyfenol poddawać reakcji ze zdolnym do reakcji, zestryfikowanym przy grupie hydroksylowej w pozycji 1,3-izopropylamino-1,2-dwuhydroksypropanem, np. z jednym z wymienionych powyżej estrów, zwłaszcza z halogenkiem albo z 3-izopropylamino-1,2-epoksypropanem.

Postępuje się przy tym w zwykły sposób. Przy stosowaniu estrów, reakcję prowadzi się celowo w obecności środka kondensującego wiążącego kwas, zwłaszcza środka kondensującego, odpowiedniego do tworzenia soli z fenolem, albo stosuje się sól metalu takiego jak metal alkaliczny z fenolem. W ten sposób reakcja przebiega w obecności alkoholanów metali alkalicznych.

Dalej można w 1-izopropylamino-2-hydroksy-3-(o-alliloksyfenoksy)-propanach, zawierających

przy atomie azotu bądź przy grupie hydroksylowej, albo przy atomie azotu i przy grupie hydroksylowej, znajdującej się w pozycji 2, resztę dającą się odszpeci przez hydrolizę lub hydrogenolizę, resztę tę odszpeci. Takimi resztami są na przykład reszty aryloalkilowe, jak reszta benzylowa, reszty hydroksykarbonylowe, jak reszta benzyloksykarbonylowa lub tróciórzędowa reszta butoksykarbonylowa, albo reszty acylowe kwasów karboksylowych jak niskocząsteczkowe reszty alkanoilowe, np. reszta acetylowa. Związkami posiadającymi reszty dające się odszpeci przez hydrolizę są na przykład także związki o wzorze 2, w którym X^1 oznacza grupę karbonylową albo alkilidenową.

Hydrolizę i hydrogenolizę prowadzi się w zwykły sposób, tę ostatnią zwłaszcza przy katalitycznym uwodornianiu ze względu na grupy alliloksyłowe. Hydrolizę związku o wzorze 2, w którym X^1 oznacza grupę alkilidenową prowadzi się w roztworze kwaśnym.

Związek o wzorze 1 otrzymuje się również w ten sposób, że w związku o wzorze 3, w którym Y oznacza resztę dającą się przeprowadzić przez redukcję wiązania podwójnego $C=N$ w grupę o wzorze 4, redukuje się tę resztę. Reszta Y jest przede wszystkim resztą o wzorze 5. Redukcję można przeprowadzić w zwykły sposób, np. przy zastosowaniu wodorku dwóch metali lekkich, jak wodorek litowo-glinowy albo sodowo-borowy, lub przez katalityczne uwodornienie, np. palladem, tlenkiem platyny albo niklem Raney'a, stosując je jako katalizatory. Należy przy tym zwrócić uwagę, aby grupa alliloksyłowa nie została zaatakowana.

Związek o wzorze 1 otrzymuje się także przez redukcję w 1-izopropylamino-2-keto-3-(o-alliloksyfenoksy)-propanie grupy karbonylowej do karbinolu. Wówczas operację prowadzi się korzystnie z wodorkiem dwóch lekkich metali, wymienionymi powyżej, albo według metody Meerwein'a-Ponndorf'a-Verley'a lub według jej odmian.

Związki wyjściowe są częściowo znane. Jeśli są to związki nowe można je otrzymać znanymi metodami.

Zależnie od warunków procesu i rodzaju związków wyjściowych otrzymuje się związek końcowy w wolnej postaci albo też w postaci soli, co również wchodzi w zakres wynalazku. Sole związku końcowego można w znany sposób, np. z alkaliami lub wymiennicami jonowymi przeprowadzać w wolne zasady. Z tych ostatnich można otrzymać sole przez reakcję z organicznymi lub nieorganicznymi kwasami, zwłaszcza z takimi, które nadają się do tworzenia soli o zastosowaniu terapeutycznym. Jako tego rodzaju kwasy należy dla przykładu wymienić: kwasy chlorowcowodorowe, siarkowe, fosforowe, azotowy, nadchlorowy, alifatyczne, alicykliczne, aromatyczne lub heterocykliczne kwasy karboksylowe lub sulfonowe, jak kwas mrówkowy, octowy, propionowy, bursztynowy, glikolowy, mlekowy, jabłkowy, winowy, cytrynowy, askorbinowy, maleinowy, hydroksymaleinowy lub pirogronowy, kwas fenylloctowy, benzoesowy, paraminobenzoesowy, antranilowy,

p-hydroksybenzoesowy, salicyłowy lub p-amino-salicyłowy, kwas embonowy, metanosulfonowy, etanosulfonowy, hydroksyetanosulfonowy, etylenosulfonowy, kwas chlorowcobenzenosulfonowy, toluenosulfonowy, naftalenosulfonowy lub sulfanilowy, metionina, tryptofan, lizyna lub arginina.

Inne sole o związku o wzorze 1, jak np. pikryniany mogą także służyć do oczyszczania wytworzonych wolnych zasad, przy czym wolną zasadę przeprowadza się w sól, tę ostatnią wyosabia i z soli ponownie uwalnia zasadę. Ze względu na ścisłe powiązanie między nowym związkiem w postaci wolnej i w postaci soli, pod określeniem „wolne zasady” należy rozumieć także odpowiednie sole.

W sposobie według wynalazku jako związek wyjściowy można stosować produkty pośrednie otrzymane w dowolnym stadium procesu, po czym prowadzi się operację dalej, albo proces przerywa się w dowolnym stadium jak również sposób ten obejmuje proces, w którym substancje wyjściowe powstają w trakcie reakcji, albo też w którym reagenty występują w postaci soli. W ten sposób można 3-(o-alliloksyfenoksy)-2-hydroksypropylaminę poddać reakcji z acetonem w obecności odpowiedniego środka redukującego, przy czym pośrednio powstaje podana powyżej zasada Schiffa.

Nowy związek może występować jako racemat albo w postaci antypodów. Racemat można w zwykły sposób rozłożyć na antypody.

Nowy związek może znaleźć zastosowanie na przykład w postaci farmaceutycznych preparatów, które zawierają go w postaci wolnej lub w postaci jego soli w mieszaninie z farmaceutycznym organicznym lub nieorganicznym, stałym lub płynnym nośnikiem, odpowiednim do stosowania dojelitowego lub pozajelitowego. Jako nośnik wchodzi w rachubę tylko te substancje, które nie reagują z nowym związkiem, jak np. woda, żelatyna, laktoza, skrobia, alkohol stearyłowy, stearynian magnezowy, talk, oleje roślinne, alkohole benzylowe, guma, glikole propylenowe, wazelina lub inne znane nośniki leków.

Preparaty farmaceutyczne mogą mieć postać na przykład tabletek, drażetek, kapsulek lub roztworów, zawiesin albo emulsji. Ewentualnie są one wyjałowione i (lub) zawierają substancje pomocnicze, jak środki konserwujące, stabilizujące, zwilżające lub emulgujące, środki pomocnicze do rozpuszczania albo sole do zmiany ciśnienia osmotycznego lub substancje buforowe. Mogą one zawierać także inne terapeutycznie wartościowe substancje. Farmaceutyczne preparaty wytwarza się według zwykłych metod.

Nowe związki można stosować w postaci farmaceutycznych preparatów, które zawierają te związki razem ze związkami działającymi rozszerzająco na układ naczyniowy, a zwłaszcza na naczynia wieńcowe, jak przede wszystkim rozszerzające układ naczyniowy estry kwasu azotawego lub azotowego, jak nitrogliceryna, czteroazotan pentaerytrytu, trójazotan trójetanolaminy, nitromannit, dalej teobromina, teofilina, hydroksyetylo-teofilina, dwuhydroksypropyloteofilina i inne po-

chodne teobrominy i teofiliny, działające rozszerzająco na naczynia wieńcowe, takie jak 2-etylo-3-(3', 5'-dwujodo-4'-hydroksybenzoilo)benzofuran, 2,6 - bis-(dwuetanoloamino)-4,8-dwupirerdynopirymido-(5,4,d)-pirymidyna i N-3'-fenylopropylo-(2')-1,1-dwufenylopropylo-(3)-amina albo adenylna. Wynalazek opisano bliżej w przytoczonych przykładach, przy czym przykłady III i VI dotyczą sposobu zastosowania wyżej opisanych związków w postaci preparatów farmaceutycznych. Temperatury podano w stopniach Celsjusza.

Przykład I. Roztwór 15 g 3-(o-alliloksyfenoksy)-1,2-epoksypropanu i 15 g izopropylloaminy w 20 ml etanolu ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin. Nadmiar aminy i alkohol oddestylowuje się w próżni. Pozostaje 1-izopropylloamino-2-hydroksy-3-(o-alliloksyfenoksy)-propan o wzorze 1, który po przekrystalizowaniu się z heksanu topnieje w temperaturze 75—80°. Produkt wyjściowy wytwarza się następująco: 75 g eteru jednoallilowego pirokatechiny, 75 g epichlorohydryny, 75 g technicznego węglanu potasowego i 400 ml acetonu mieszając ogrzewa się do wrzenia w ciągu 12 godzin.

Następnie węglan potasowy odsąca się. Rozpuszczalnik oddestylowuje się pod próżnią wywołaną przez wodną pompę strumieniową. Pozostaje olej, który rozpuszcza się w eterze i wytrząsa z 2 n ługiem sodowym. Eter oddziela się, suszy i oddestylowuje. Pozostałość destyluje się w próżni osiągniętej za pomocą wodnej pompy strumieniowej. 3-(o-alliloksyfenoksy)-1,2-epoksypropan destyluje w temperaturze 145—157° pod ciśnieniem 11 mm Hg.

Przykład II. Do roztworu 12,0 g 1-(o-alliloksyfenoksy)-3-chloroizopropanolu w 50 ml alkoholu dodaje się powoli 9,0 g izopropylloaminy i ogrzewa następnie w ciągu 5 godzin do temperatury 70°. Mieszaninę reakcyjną zagęszcza się w próżni. Pozostałość rozpuszcza się w 2 n kwasie solnym i ekstrahuje eterem.

Warstwę wodną oddziela się, alkalizuje ługiem sodowym i ekstrahuje eterem. Po wysuszeniu i odparowaniu rozpuszczalnika pozostaje olej, który powoli krystalizuje. Po przekrystalizowaniu z heksanu otrzymuje się 1-izopropylloamino-2-hydroksy-3-(o-alliloksyfenoksy)-propan o wzorze 1, który topnieje w temperaturze 78—80°. Chlorowodorek tego związku topnieje w temperaturze 107—109°.

Stosowany jako produkt wyjściowy 1-(o-alliloksyfenoksy)-3-chloroizopropanol otrzymuje się przez reakcję 3-(o-alliloksyfenoksy)-1,2-epoksypropanu z kwasem solnym. Związek ten wrze w temperaturze 115—125° pod ciśnieniem 0,2 mm Hg.

Przykład III. Wytwarza się tabletki zawierające 20 mg aktywnej substancji o następującym składzie:

1-izopropylloamino-2-hydroksy-3-(o-alliloksyfenoksy)-propan	20 mg
skrobia	60 mg
cukier mlekowy	50 mg
koloidalny kwas krzemowy	5 mg
talk	9 mg
atearynian magnezowy	1 mg
	145 mg

Przykład IV. Do wytwarzania kapsulek stosuje się następującą mieszaninę:

1-izopropylloamino-2-hydroksy-3-(o-alliloksyfenoksy)-propan	2500 g
talk	80 g
koloidalny kwas krzemowy	20 g

Substancję czynną miesza się dokładnie z talkiem i koloidalnym kwasem krzemowym, mieszaninę przesiewa przez sito (0,5 mm) i napełnia się porcjami po 21 mg kapsułki z twardej żelatyny.

Przykład V. Ampułki zawierające 5 mg substancji aktywnej w 1 ml

1-izopropylloamino-2-hydroksy-3-(o-alliloksyfenoksy)-propan	5,0 ml
chlorek sodowy	7,72 ml
wyjałowioną wodę destylowaną dopełniono do	1,0 ml

W części wody wygotowanej i ochłodzonej w atmosferze azotu rozpuszcza się substancję czynną i chlorek sodu i następnie dopełnia do określonej objętości resztę tak przygotowanej wody. Roztworem tym napełnia się w atmosferze azotu 1 ml ampułki i sterylizuje je w autoklawie w temperaturze 120° w ciągu 20 minut. Wysterylizowany roztwór ma wartość pH około 6,3.

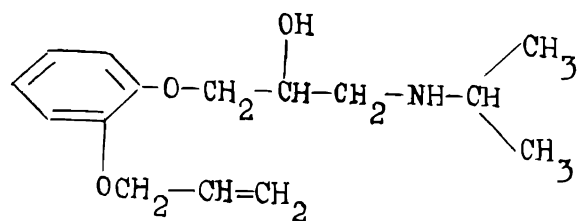
Przykład VI. Wytwarza się tabletki zawierające 5—50 mg 1-izopropylloamino-2-hydroksy-3-(o-alliloksyfenoksy)-propanu i 5—20 mg czterozotanu pentaerytytu, przy czym skład pozostałych substancji pomocniczych jest podany w przykładzie III.

Zastrzeżenia patentowe

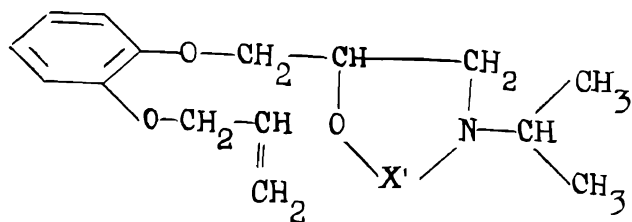
1. Sposób wytwarzania nowego 1-izopropylloamino-2-hydroksy-3-(o-alliloksyfenoksy) - propanu o wzorze 1 i jego soli, **znamienny tym**, że zdolny do reakcji zestryfikowany przy grupie hydroksylowej w pozycji 1 3-(o-alliloksyfenoksy)-1,2-dwuhydroksypropan lub 3-(o-alliloksyfenoksy)-1,2 epoksypropan poddaje się reakcji z izopropylloaminą lub do grupy aminowej 1-amino-2-hydroksy-3-(o-alliloksyfenoksy)-propanu wprowadza się resztę izopropylową lub o-alliloksyfenol poddaje się reakcji ze zdolnym do reakcji zestryfikowanym przy grupie hydroksylowej w pozycji 1 3-izopropylloamino-1,2-dwuhydroksypropanem albo z 3-izopropylloamino-1,2-epoksypropanem lub w 1-izopropylloamino-2-hydroksy-3-(o - alliloksyfenoksy)-propanie, który posiada przy atomie azotu resztę dającą się odszczepić przez hydrolizę lub hydrogenolizę, resztę tę odszczepia się i ewentualnie otrzymane recematy rozdziela się i (albo otrzymane sole przeprowadza się w wolne zasady lub wolne zasady w sól.
2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że w 1-izopropylloamino-2-hydroksy-3-(o-alliloksyfenoksy)-propanie posiadającym przy grupie hydroksylowej lub przy atomie azotu i przy grupie 2-hydroksylowej, resztę dającą się odszczepić przez hydrolizę lub hydrogenolizę, resztę tę odszczepia się, albo w związku o wzorze 3, w którym Y oznacza resztę dającą

- ca się przeprowadzić przez redukcję wiązania podwójnego $C = N$ w grupę o wzorze 4, resztę tę redukuje, albo 1-izopropylamino-2-keto-3-(o-alliloksyfenoksy)-propan redukuje się do karbinolu i jeżeli to pożądane, otrzymane re-
 5 cematy rozkłada i (lub) otrzymane sole prze-
 prowadzi w wolne zasady, albo wolne zasady w sól.
3. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że jako zestryfikowany w pozycji 1 3-(o-allilo-
 10 ksyfenoksy)-1,2-dwu-hydroksy-propan stosuje się halogenek 3-(o-alliloksyfenoksy)-2-hydroksypropylu.
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że do 1-amino-2-hydroksy-3-(o-alliloksyfenoksy)-
 15 -propanu wprowadza się resztę izopropylową na drodze reakcji ze zdolnym do reakcji est-
 rem izopropanolu, korzystnie z halogenkiem izopropylu.
5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że do 1-amino-2-hydroksy-3-(o-alliloksyfenoksy)-
 20 -propanu wprowadza się resztę izopropylową na drodze jego kondensacji z acetonem i na-
 stępnej redukcji produktu kondensacji.
6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że o-alliloksyfenol poddaje się reakcji z halo-
 25 genkiem 3-izopropylamino-2-hydroksypropylu.
7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że hydrogenolizie poddaje się resztę α -aryloalki-
 30 lową znajdującą się przy atomie azotu w 1-
 -izopropylamino-2-hydroksy-3-(o - alliloksy-
 fenoksy)-propanie.

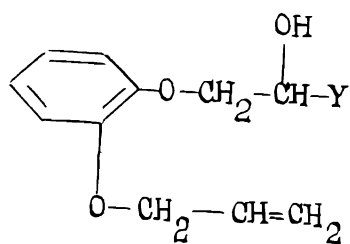
8. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że hydrogenolizie poddaje się resztę aryloalkilo-
 wą znajdującą się przy grupie hydroksylowej lub przy atomie azotu i grupie hydroksylowej
 w pozycji 2 i w 1-izopropylamino-2-hydroksy-3-(o-alliloksyfenoksy)-propanie.
9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że hydrolizie poddaje się resztę acylową znaj-
 10 dującą się przy atomie azotu w 1-izopropyl-
 amino-2-hydroksy-3-(o-alliloksyfenoksy) - pro-
 panie.
10. Odmiana sposobu według zastrz. 2, **znamienn-
 na tym**, że hydrolizie poddaje się resztę acy-
 lową znajdującą się przy grupie hydroksylo-
 wej lub przy atomie azotu i przy grupie hy-
 droksylowej w pozycji 2 w 1-izopropylamino-
 2-hydroksy-3-(o-alliloksyfenoksy) - propa-
 nie.
11. Odmiana sposobu według zastrz. 2, **znamienn-
 na tym**, że hydrolizuje się związki o wzorze
 2, w którym X^1 stanowi grupę karbonylową
 lub alkilidenową.
12. Odmiana sposobu według zastrz. 2, **znamienn-
 na tym**, że 1-izopropylamino-2-keto-3-(o-alli-
 25 loksyfenoksy)-propan redukuje się za pomocą
 wodorku dwóch metali lekkich.
13. Odmiana sposobu według zastrz. 2, **znamienn-
 na tym**, że 1-izopropylamino-2-keto-3-(o-alli-
 30 loksyfenoksy)-propan redukuje się według
 metody Merwein-Penndorf-Verley.



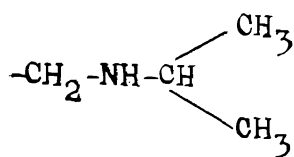
WZÓR 1



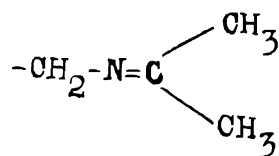
WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4



WZÓR 5