



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 31.05.73 (P. 181660)

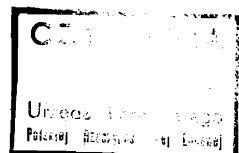
Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 02.12.74

Opis patentowy opublikowano: 30.12.1977

MKP C07c 93/06

Int. Cl.²
C07C 93/06



Twórca wynalazku: _____

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

Sposób wytwarzania nowych podstawionych grupą cyjanową 1-fenoksy-2-hydroksy-3-alkiloaminopropanów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych podstawionych grupą cyjanową 1-fenoksy-2-hydroksy-3-alkiloaminopropanów o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza grupę izopropylową lub III-rz.-butylową oraz ich farmakologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami.

Według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1 wytwarza się przez reakcję chlorowcopodstawionego 1-fenoksy-2-hydroksy-3-alkiloaminopropanu o ogólnym wzorze 2, w którym Hal oznacza atom chlorowca, zwłaszcza atom chloru lub bromu, a R ma wyżej podane znaczenie, z cyankiem miedziawym, przy czym reakcję tę prowadzi się np. w środowisku polarnego obojętnego rozpuszczalnika, zazwyczaj ogrzewając pod chłodnicą zwrotną w temperaturze wrzenia stosowanego rozpuszczalnika.

Substraty o ogólnych wzorach 2 wytwarza się, np. w ten sposób, że odpowiedni fenol o ogólnym wzorze 3, w którym X oznacza atom chlorowca, poddaje się reakcji z izopropylaminą lub III-rz.-butylaminą.

Związki o ogólnym wzorze 1 wykazują przy ugrupowaniu -CHOH asymetryczny atom węgla i stąd też występują w postaci racematów, a także antypodów optycznych.

Optycznie czynne związki można otrzymać albo wychodząc z optycznie czynnych związków wyjściowych, albo rozszczepiając w znany sposób, np.

2

za pomocą kwasu dwubenzoilowinowego lub bromokamforosulfonowego, otrzymany racemat na antypody optyczne.

Wytworzone sposobem według wynalazku nowe związki o ogólnym wzorze 1 można ewentualnie przeprowadzić w znany sposób w ich fizjologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami. Odpowiednimi do tego celu kwasami są np. kwas solny, bromowodorowy, siarkowy, metanosulfonowy, maleinowy, octowy, szczawiowy, mlekowy, winowy oraz 8-chloroteofilina.

Związki o ogólnym wzorze 1 lub ich fizjologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami wykazują cenne właściwości terapeutyczne, zwłaszcza właściwości β -adrenolityczne, i stąd też mogą być stosowane np. do leczenia lub zapobiegania chorobom naczyń wieńcowych i do leczenia arytmii serca, zwłaszcza częstoskurczu, u ludzi. Pod względem terapeutycznym interesujące są także właściwości tych związków obniżające ciśnienie krwi.

Szczególnie cennym okazał się 1-/2-cyjanofenoksy-/2-hydroksy-3-III-rz.-butylaminopropan.

Przeprowadzanie związków o ogólnym wzorze 1 w znane postaci preparatów farmaceutycznych, takich jak roztwory, emulsje, tabletki, drażetki lub preparaty o złożonym efekcie działania, można prowadzić w znany sposób, stosując do tego celu znane farmaceutyczne środki pomocnicze. Związki wytworzone sposobem według wynalazku można również stosować łącznie z innymi farmakologicz-

nymi substancjami czynnymi, takimi jak oddziaływujące czynnie na serce i na układ krążenia substancji sympatykomimetyczne i rozszerzające naczynia wieńcowe.

Przykład I. Chlorowodorek 1-/2-cyjanofenoksy/-2-hydroksy-3-III-rz.-butyloaminopropanu.

1,01 g (0,005 mola) chlorowodoru 1-/2-bromofenoksy/-3-III-rz.-butyloaminopropanolu-2 w 1 ml dwumetyloformamidu ogrzewa się razem z 0,55 g (0,006 mola) cyjanku miedziawego w ciągu 2 godzin w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu całość zakwasza się kwasem solnym, a następnie alkalizuje za pomocą NaOH. Produkt reakcji ekstrahuje się octanem etylowym, warstwę organiczną przemywa się wodą i suszy na $MgSO_4$. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika mieszaninę reakcyjną oczyszcza się na drodze chromatografii kolumnowej za pomocą mieszaniny rozpuszczalników: metanol (50 części), chloroform (30 części) i amoniak (5 części). Tak wyodrębnioną zasadę przeprowadza się w chlorowodorek o temperaturze topnienia 162–165°C.

Przez reakcję 1-/2-bromofenoksy/-2-hydroksy-3-izopropylaminopropanu z cyjankiem miedziawym w dwumetyloformamidzie analogicznie jak w przykładzie I, otrzymuje się 1-/2-nitrofenoksy/-2-hydroksy-3-izopropylaminopropan, o temperaturze topnienia 132–135°C (sól HCl).

Przykład II. Chlorowodorek 1-/1-2-cyjanofenoksy/-2-hydroksy-3-III-rz.-butyloaminopropanu.

24,8 g (0,1 mola) wytworzonego jak w poprzednim przykładzie 1-/2-cyjanofenoksy/-2-hydroksy-3-III-rz.-butyloaminopropanu (racemicznego) rozpuszcza się w 100 ml absolutnego metanolu i łączy z roztworem 38,6 g (0,1 mola) kwasu 1-/2-dwu-p-toluilowinowego w 150 ml absolutnego metanolu. Po kilkugodzinnym pozostawieniu w temperaturze pokojowej roztwór sączy się i pozostawia w ciągu

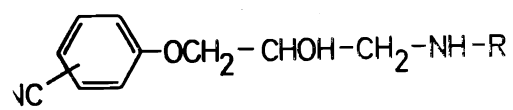
3 dni w temperaturze 20°C. Następnie odsąca się powoli wykrystalizujący dwu-p-toluilowinian pod zmniejszonym ciśnieniem i ponownie przekrystalizowuje w taki sam sposób. Otrzymuje się 18,2 g dwu-p-toluilowinianu 1-/1-2-cyjanofenoksy/-2-hydroksy-3-III-rz.-butyloaminopropanu, o temperaturze topnienia 135–137°C (z rozkładem) i o skręcalności $[\alpha]^{20}_D = -90,5^\circ$ (w metanolu).

6 g tego winianu wytrząsa się w 100 ml eteru i 50 ml 1n NaOH. Warstwę organiczną oddziela się i suszy nad $MgSO_4$. Po przesączeniu dodaje się eterowy roztwór chlorowodoru, przy czym zachodzi krystalizacja. Otrzymuje się 2,4 g chlorowodoru, o temperaturze topnienia 161–164°C i o skręcalności $[\alpha]^{20}_D = +14,7^\circ$ (w metanolu).

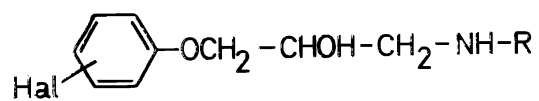
Z ługu pokrystalizacyjnego (metanolowego) podanego wyżej dwu-p-toluilowinianu można po odparowaniu metanolu pod próżnią otrzymać prawoskrętny enancjomer, a traktując go wodorotlenkiem sodowym można uzyskać zasadę. Zasadę tę za pomocą eterowego roztworu HCl strąca się z eterowego roztworu w postaci chlorowodoru.

Zastrzeżenie patentowe

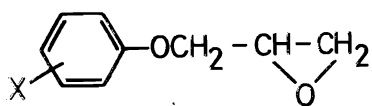
Sposób wytwarzania nowych, podstawionych grupą cyjanową 1-fenoksy-2-hydroksy-3-alkilaminopropanów o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza grupę izopropylową lub III-rz.-butylową, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym Hal oznacza atom chlorowca, a R ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z cyjankiem miedziawym i w razie otrzymania związku o wzorze ogólnym 1 w postaci racematu rozszczepia się go w znany sposób na optyczne antypody i/lub przeprowadza w fizjologicznie dopuszczalną sól addycyjną z kwasem.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3