

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2004-1111**
(22) Přihlášeno: **04.11.1998**
(30) Právo přednosti: **24.11.1997 HU 02209**
01.10.1998 HU 02180
(40) Zveřejněno: **16.06.1999**
(Věstník č. 6/1999)
(47) Uděleno: **02.11.2006**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **13.12.2006**
(Věstník č. 12/2006)

(11) Číslo dokumentu:

297 445

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:
C07D 209/88 (2006.01)

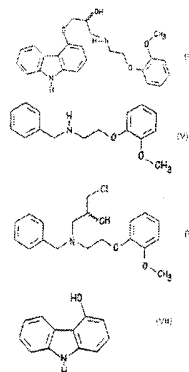
(56) Relevantní dokumenty:
DE 2815926.

(73) Majitel patentu:
EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT., Budapest, HU

(72) Původce:
Rátkai Zoltán, Budapest, HU
Barkóczy József, Budapest, HU
Simig Gyula, Budapest, HU
Gregor Tamás, Csömör, HU
Donáth Vereckey Györgyi, Budapest, HU
Németh Norbert, Budapest, HU
Nagy Kálmán, Budapest, HU
Cselenák Judit, Budapest, HU
Szabó Tibor, Budapest, HU
Balázs László, Budapest, HU
Domán Imre, Budapest, HU
Greff Zoltán, Budapest, HU
Kótay Nagy Péter, Vác, HU
Seres Péter, Budapest, HU

(74) Zástupce:
ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN Patentová,
známková a advokátní kancelář, JUDr. Ing. Michal
Guttmann, Nad Štolou 12, Praha 7, 17000

adičních solí s kyselinou, a pokud je třeba, tak se volná báze karvedilolu konvertuje na další adiční soli s kyselinou a/nebo, pokud je třeba, tak se provede separace enantiomerů.



(54) Název vynálezu:
**Způsob přípravy 1-[9'H-karbazol-4'-yloxy]-3-
[2''-(2'''-
<methoxy>fenoxy)ethyl]amino]propan-2-olu
[karvedilol]**

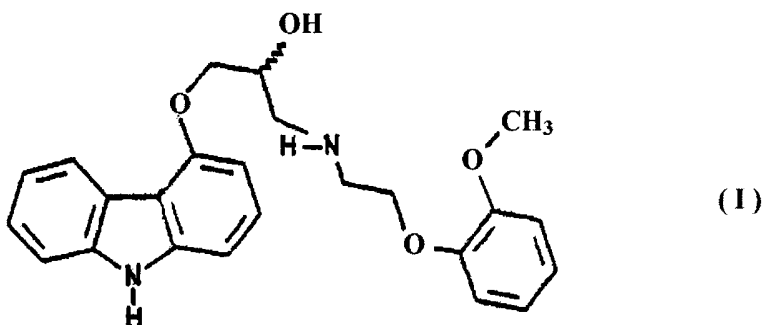
(57) Anotace:
Způsob přípravy karvedilolu vzorce I jakož i jeho adičních solí s kyselinou, spočívající v tom, že sekundární amin N-[2-(2'-<methoxy>fenoxy)ethyl]benzylamin vzorce V se nechá reagovat s epichlorhydrinem známým způsobem, načež takto vzniklá chlor sloučenina 1-[N-{benzyl}-2'-({2''-<methoxy>fenoxy)ethyl}amino]-3-[chlor]propan-2-ol vzorce VI se nechá reagovat s 4-(hydroxy)-9H-karbazolem vzorce VII, načež se takto vzniklý benzylkarvedilol vzorce VIII debenzyluje katalytickou hydrogenací provedenou známým způsobem, a pokud je třeba, pak takto připravený 1-[9'H-karbazol-4'-yloxy]-3-[2''-2'''-fenoxy)ethyl]amino]propan-2-ol se nechá reagovat s anorganickými nebo organickými kyselinami, čímž se získá adiční sůl s kyselinou, nebo pokud je třeba, tak se uvolní báze karvedilolu vzorce I ze svých

CZ 297445 B6

Způsob přípravy 1-[9'H-karbazol-4'-yloxy]-3-[{2''-(2'''-<methoxy>fenoxy)ethyl}amino]propan-2-olu [karvedilol]

5 Oblast techniky

Předložený vynález se týká nového způsobu přípravy 1-[9'H-karbazol-4'-yloxy]-3-[{2''-(2'''-<methoxy>fenoxy)ethyl}amino]propan-2-olu [karvedilol] vzorce I

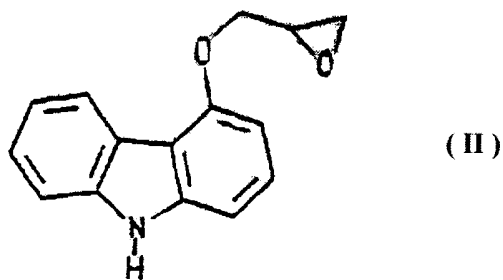


10 a také jeho adičních solí s kyselinou.

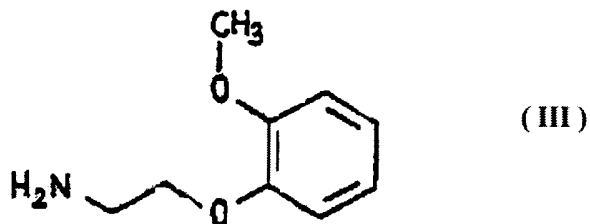
Dosavadní stav techniky

15 Tato sloučenina je známa pod INN jménem jako karvedilol a je používána jako léčivo mající antihypertenzivní, vazodilatační aktivitu a aktivitu betaadrenergního blokátoru. Správný chemický název, jak je u vedeno výše, je 1-[9'H-karbazol-4'-yloxy]-3-[{2''-(2'''-<methoxy>fenoxy)ethyl}amino]propan-2-ol.

20 Příprava 1-[9'H-karbazol-4'-yloxy]-3-[{2''-(2'''-<methoxy>fenoxy)ethyl}amino]propan-2-olu [karvedilol] je známa z DE-OS 28 15 926, zatímco příprava R a S enantiomerů byla popsána v DE-OS 33 19 027. Podle známého způsobu se 4-(oxiranylmethoxy)-9H-karbazol vzorce II



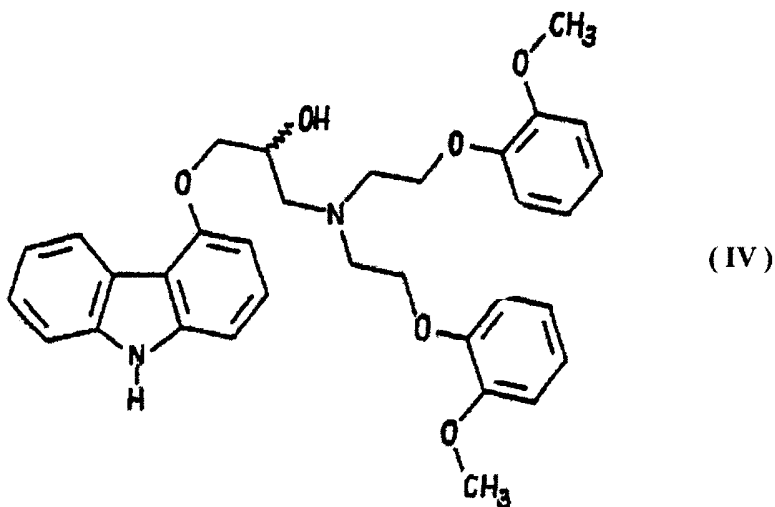
nebo jeho R nebo S enantiomer nechá reagovat s 2-[2'-(methoxy)fenoxy]ethylaminem vzorce III



25

za vzniku sloučeniny 1-[9'H-karbazol-4'-yloxy]-3-[{2''-(2'''-<methoxy>fenoxy)ethyl}amino]propan-2-olu [karvedilol] vzorce I ve výtěžku 39 až 42%. Nevýhoda známého způsobu spočívá

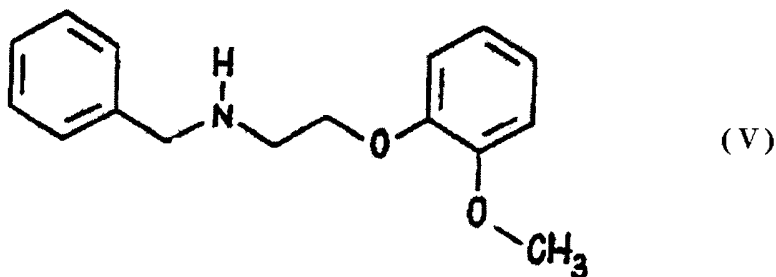
v tom, že současně se vznikem 1-[9*H*-karbazol-4'-yloxy]-3-[{2''-(2'''-<methoxy>fenoxy)ethyl}amino]propan-2-olu [karvedilol] vzniká také bis sloučenina vzorce (IV)



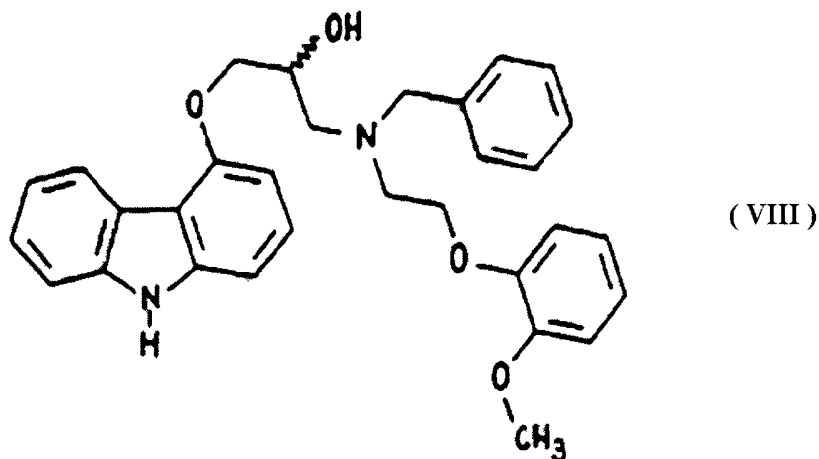
- během reakce 2 molárních ekvivalentů 4-(oxiranylmethoxy)-9*H*-karbazolu vzorce (II) a 1
 5 molárního ekvivalentu 2-[2'-(methoxy)fenoxy]ethylaminu vzorce III. Této vedlejší reakce se nelze vyhnout a bis sloučenina vzorce IV vzniká v množství, které odpovídá množství 1-[9*H*-karbazol-4'-yloxy]-3-[{2''-(2'''-<methoxy>fenoxy)ethyl}amino]propan-2-olu [karvedilol]. Tento známý způsob je tedy neekonomický.
- 10 V DE-OS 28 15 926 byly popsány také další možnosti přípravy karvedilolu. Podle těchto způsobů se 4-[3'-(amino)-2'-(hydroxy)propoxy]-9*H*-karbazol může nechat reagovat s
- a) 2-[2'-(methoxy)fenoxy]ethylhalogenidem nebo -sulfonátem;
 - b) 2-[2'-(methoxy)fenoxy]acetaldehydem, poté následuje katalytická hydrogenace;
 - c) 2-[2'-(methoxy)fenoxy]acetylchloridem, poté následuje redukce vzniklého amidu kyseliny
 15 komplexem hydridu kovu.

Žádný ze způsobů a) a c) není vhodný pro ekonomickou přípravu 1-[9*H*-karbazol-4'-yloxy]-3-
 20 [{2''-(2'''-<methoxy>fenoxy)ethyl}amino]propan-2-olu [karvedilol]. V každém ze způsobů je k separaci produktu potřeba chromatografie jako purifikačního kroku, a tudíž je způsob přípravy sloučeniny neekonomický. Ve způsobu a) vzniká sloučenina vzorce IV také. Ve způsobu b) je v nejlepším případě dosaženo výtěžku 41%, zatímco ve způsobu c) je dosaženo výtěžku 24%. Ve způsobu c) je použití komplexu hydridu kovu, prakticky lithium-aluminium hydrid, také nevýhodné, poněvadž při reakci existuje zvýšené riziko vzniku požáru. Posledně zmiňovaná reakce musí být prováděna za absolutních podmínek, tj. za nepřístup vlhkosti.

25 V podstatě se dá vzniku bis sloučeniny IV předcházet použitím sekundárního aminu místo primárního, kde sekundární amin je derivátem primárního aminu majícího vzorec 2-[2'-(methoxy)fenoxy]ethylamin vzorce III a obsahující chránicí skupinu. Takový sekundární amin je např. *N*-[2-(2'-<methoxy>fenoxy)ethyl]benzylamin vzorce V



V příkladě 5 z D-OS 28 15 926 se 4-(oxiranylmethoxy)-9*H*-karbazol vzorce II nechá reagovat se sekundárním aminem *N*-[2-(2'-fenoxy)ethyl]benzylamin vzorce (V), čímž se získá 1-[*N*-{benzyl}-2'-({2''-<methoxy>fenoxy)ethyl}amino]-3-[9'''*H*-karbazol-4'''-yloxy]propan-2-ol [benzylkarvedilol] vzorce VIII



který by mohl být separován pouze sloupcovou chromatografií. Tento způsob je neekonomický pro výrobu v průmyslovém měřítku. Reakce sloučenin vzorců II a V byla také prováděna v dimethyletheru ethylenglykolu.

Příklad 5 z D-OS 28 15 926 byl reprodukován v čtyřnásobném měřítku. Jak je uvedeno na příkladu pro srovnání č. I, mohlo být dosaženo výtěžku pouze 60% a byl získán kontaminovaný produkt, který měl teplotu tání 92 °C, což je signifikantně méně než hodnota uvedená v příkladu 5 z DE-OS 28 15 926 (97 až 99 °C) a také méně než hodnoty získané v příkladech č. 1 (93 až 95 °C) a č. 4 (94 až 96 °C) podle předložené přihlášky. Bez purifikace sloupcovou chromatografií nešlo produkt vykryštalizovat, tudíž tento purifikační krok nelze vynechat, což je významnou nevýhodou v případě průmyslové aplikace. Poněvadž zvětšováním měřítka shora uvedeného známého způsobu je doprovázeno snižováním výtěžku i kvality produktu, není uvedený způsob vhodný pro průmyslové měřítko.

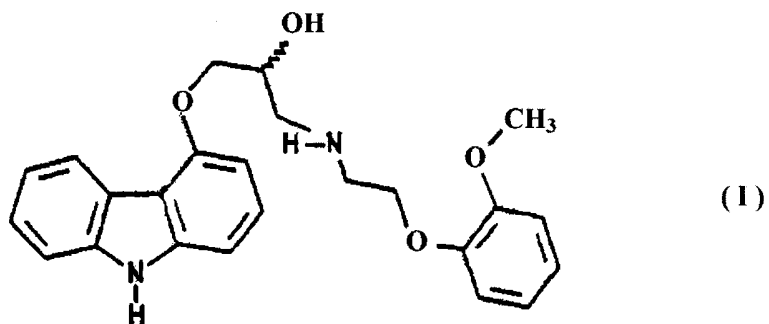
Způsob uvedený v příkladu 1 z DE-OS 28 15 926 byl modifikován použitím ethylacetátu nebo dioxanu místo dimethyletheru ethylenglykolu, jak je uvedeno na příkladech pro srovnání č. II a III. I po 28 hodinové reakční době zůstávala asi polovina výchozí sloučeniny nezreagovaná a v ethylacetátu prakticky neprobíhala.

Záměrem vynálezu je poskytnout nový ekonomický způsob přípravy 1-[9'*H*-karbazol-4'-yloxy]-3-[{2''-(2'''-<methoxy>fenoxy)ethyl}amino]propan-2-olu [karvedilol], který by překonával shora uvedené nevýhody známých způsobů, a ve kterém by sloučenina byla získávána ve vysokých výtěžcích jednoduchým způsobem za dramatického snížení tvorby vedlejších produktů, a tím bez potřeby purifikačních kroků, díky čemuž by mohl být tento způsob použitelný také v průmyslovém měřítku.

Tento záměr byl předloženým vynálezem skutečně dosažen.

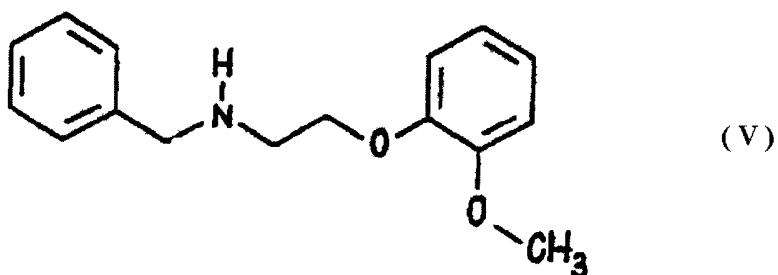
Podstata vynálezu

Podstata vynálezu spočívá ve způsobu přípravy 1-[9'*H*-karbazol-4'-yloxy]-3-[{2''-(2'''-<methoxy>fenoxy)ethyl}amino]propan-2-olu [karvedilol] vzorce I



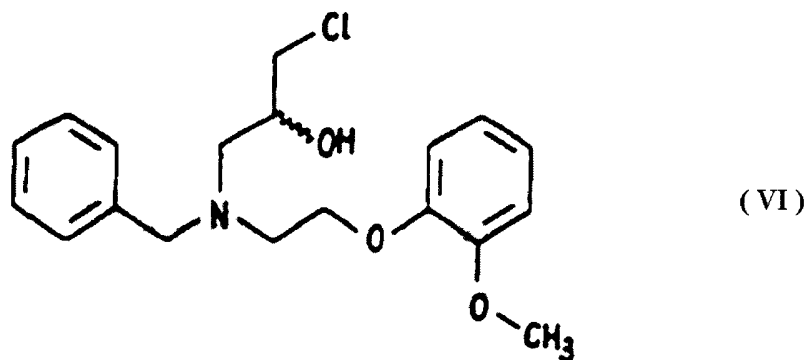
jakož i jeho adiční soli s kyselinou, vyznačující se tím, že sekundární amin *N*-[2-(2'-<methoxy>-fenoxy)ethyl]benzylamin vzorce V

5



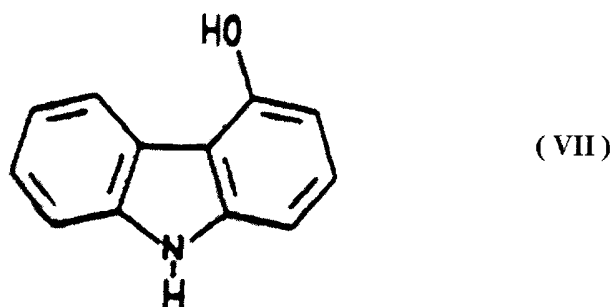
se nechá reagovat s epichlorhydrinem známým způsobem, a tím vznikne chlor sloučenina

10 1-[*H*-{benzyl}-2''-(2'''-<methoxy>fenoxy)ethyl]amino]-3-[chlor]propan-2-ol vzorce VI



která se nechá reagovat s 4-(hydroxy)-9*H*-karbazolem vzorce VII

15



a tím vznikne 1-[*N*-{benzyl}-2''-(2'''-<methoxy>fenoxy)ethyl]amino]-3-[9'''*H*-karbazol-4'''-yloxy]-propan-2-ol [benzylkarvedilol] vzorce VIII, který se debenzyluje katalytickou hydroge-

nací a známým způsobem, pokud je třeba, se takto připravený 1-[9'*H*-karbazol-4'-yloxy]-3-
 [{2''-(2'''-<methoxy>fenoxy)ethyl}amino]propan-2-ol nechá reagovat s anorganickým nebo
 organickými kyselinami, čímž se získají jeho adiční soli s kyselinou za uvolnění volné 1-[9'*H*-
 karbazol-4'-yloxy]-3-[{2''-(2'''-<methoxy>fenoxy)ethyl}amino]propan-2-olové báze [karvedi-
 5 lol] vzorce I z adičních solí s kyselinou, a pokud je třeba, tak konvertováním volné 1-[9'*H*-kar-
 bazol-4'-yloxy]-3-[{2''-(2'''-<methoxy>fenoxy)ethyl}amino]propan-2-olové báze [karvedilol]
 na další soli s kyselinou a/nebo, pokud je třeba, separace enantiomerů.

Sekundární amin *N*-[2-(2'-<methoxy>-fenoxy)-ethyl]-benzylamin vzorce V lze používat jako
 10 olej, tzn. ve formě bez krystalické vody, ale výhodně jej lze používat ve formě obsahující krysta-
 lickou vodu.

Ve způsobu podle předloženého vynálezu se reakce sekundárního aminu *N*-[2-(2'-<methoxy>-f-
 enoxy)ethyl]benzylaminu vzorce V s epichlorhydridem provádí za absence nebo v přítomnosti
 15 rozpouštědla, výhodně při teplotě v rozmezí od 0 do 150 °C. Rozpouštědlo může být organické
 rozpouštědlo protického, dipolárního aprotického nebo nepolárního charakteru. Výhodné je reak-
 ci provádět za absence jakéhokoliv rozpouštědla, v tomto případě je vhodné používat přebytek
 epichlorhydrinu a reakci provést při teplotě v rozmezí od 30 do 80 °C.

Výhodně se chlor sloučeniny 1-[*N*-{benzyl}-2'-({2''-<methoxy>fenoxy)ethyl}amino]-3-
 [chlor]-propan-2-ol vzorce VI nechá reagovat s 4-(hydroxy)-9*H*-karbazolem vzorce (VII)
 20 v organickém rozpouštědle dipolárního aprotického nebo nepolárního charakteru při teplotě
 v rozmezí od 0 do 150 °C. Výhodné rozpouštědlo je acetonitril. Reakce se provádí výhodně za
 varu reakční směsi.

Ve způsobu podle předloženého vynálezu se vzniklý 1-[*N*-{benzyl}-2'-({2''-<methoxy>-
 fenoxy)ethyl}amino]-3-[9'''*H*-karbazol-4'''-yloxy]propan-2-ol [benzylkarvedilol] vzorce VIII
 25 buď separuje a následně debenzyluje nebo výhodně se neseparuje z reakční směsi, ve které byl
 připraven před debenzylací. Debenzylace může být prováděna známým způsobem za odstranění
 30 benzylové skupiny.

Výhodně se jako katalyzátor používá palladium na aktivním uhlí. Katalyzátor může být používán
 pro debenzylaci 1-[*N*-{benzyl}-2'-({2''-<methoxy>fenoxy)ethyl}amino]-3-[9'''*H*-karbazol-
 4'''-yloxy]propan-2-ol [benzylkarvedilol] vzorce VIII několikrát bez regenerace. Výhodně se
 35 hydrogenace provádí pomocí hydrátu hydrazinu.

Sekundární amin *N*-[2-(2'-<methoxy>-fenoxy-ethyl)-benzylamin]vzorce (V) může být připra-
 ven způsobem podle Augsteina (*J. Med. Chem.* 8 [1965], 356-367) nebo popsáním způsobem.

1-[9'*H*-karbazol-4'-yloxy]-3-[{2''-(2'''-<methoxy>fenoxy)ethyl}amino]propan-2-ol [karvedi-
 40 lol] o vysoké čistotě se připraví ve vysokém výtěžku asi 80% způsobem podle předloženého
 vynálezu, při kterém nevzniká žádná bis sloučenina vzorce IV.

Také 1-[*N*-{benzyl}-2'-({2''-<methoxy>fenoxy)ethyl}amino]-3-[9'''*H*-karbazol-4'''-yloxy]-
 45 propan-2-ol [benzylkarvedilol] vzorce VIII se získá ve vysoce čisté stavu, díky čemuž není třeba
 žádná separace a debenzylace může být prováděna v reakční směsi, ve které byla sloučenina při-
 pravena.

Na základě shora uvedených charakteristik může být vynález prováděn jednoduše a ekonomicky.

Je překvapující, že ve způsobu podle předloženého vynálezu nevzniká sloučenina IV jako pro-
 50 dukt vedlejší reakce. Díky tomuto faktu lze připravit produkt s vhodnou čistotou bez purifikace

1-[*N*-{benzyl}-2'-({2''-<methoxy>fenoxy)ethyl}amino]-3-[9'''*H*-karbazol-4'''-yloxy]propan-2-ol [benzylkarvedilol] vzorce VIII chromatografií a ekonomickým způsobem.

Předložený vynález je dále popsán pomocí následujících příkladů.

5

Příklady provedení vynálezu

10 Příklad 1

a) 1-[*N*-{Benzyl}-2'-({2''-<methoxy>fenoxy)ethyl}amino]-3-[chlor]-propan-2-ol

15 10,3 g (40 mmol) *N*-[2-(2'-<methoxy>-fenoxy)-ethyl]-benzylaminu se rozpustí v 16 ml epichlorhydrinu a vzniklý roztok se míchá při teplotě 55 až 60 °C po dobu 3 hodin. Reakční směs se odpařuje za sníženého tlaku, přidá se 20 ml toluenu, reakční směs se odpařuje a způsob se opakuje, čímž se získá 13,8 g (99%) požadované sloučeniny 1-[*N*-{benzyl}-2'-({2''-<methoxy>fenoxy)ethyl}amino]-3-[chlor]-propan-2-ol ve formě olejovitého zbytku.

20 b) 1-[*N*-{Benzyl}-2'-({2''-<methoxy>fenoxy)ethyl}amino]-3-[9'''*H*-karbazol-4'''-yloxy]-propan-2-ol

25 3,5 g (10 mmol) 1-[*N*-{benzyl}-2'-({2''-<methoxy>fenoxy)ethyl}amino]-3-[9'''*H*-karbazol-4'''-yloxy]-propan-2-olu (přípraveného podle bodu a) a 0,92 g (5 mmol) 4-(hydroxy)-9*H*-karbazolu se rozpustí v 25 ml dioxanu. Do vzniklého roztoku se přidá 0,69 g (5,0 mmol) uhlíčitanu draselného a reakční směs se zahřívá po dobu 28 hodin za míchání, pak ochladí na 25 °C. Anorganická sůl se odfiltruje, promyje dioxanem a filtrát se zahušťuje za sníženého tlaku. Do 4,6 g odpařeného zbytku se přidá 25 ml isopropanolu, směs se zahřívá na 60 °C a nechá se vychladit za míchání. Po 24 hodinách se krystaly odfiltrují a promyjí diisopropyletherem.

30

Získá se tak 1,79 g (71,7%) požadované sloučeniny 1-[*N*-{benzyl}-2'-({2''-<methoxy>fenoxy)ethyl}amino]-3-[9'''*H*-karbazol-4'''-yloxy]-propan-2-olu ve formě bílých krystalů. Teplota tání: 93 až 95 °C.

35

Příklad 2

1-[9'*H*-Karbazol-4'-yloxy]-3-[{2''-(2'''-<methoxy>fenoxy)ethyl}amino]propan-2-ol

40 Do 100 ml baňky se vloží 1,99 g (4 mmol) 1-[*N*-{benzyl}-2'-({2''-<methoxy>fenoxy)ethyl}amino]-3-[9'''*H*-karbazol-4'''-yloxy]propan-2-olu (přípraveného v příkladu 1), 40 ml ethanolu, 4 ml vody a 1,0 g vlhkého palladia na aktivním uhlí majícího obsah vody 50,6 hmot. % a obsahujícího 16,2 hmotn. % palladia vypočteného na suchý katalyzátor. Do směsi chlazené vodou se po kapkách přidá 4 ml (80 mmol) 98 hmotn. % hydrátu hydrazinu při teplotě v rozmezí 5 až 10 °C v 10 minutách. Reakční směs se míchá při teplotě 25 °C po dobu 2 hodin. Katalyzátor se odfiltruje, promyje dvakrát 20 ml ethanolu (pokaždé) a filtrát se odpařuje za sníženého tlaku. Do zahuštěného zbytku se přidá 50 ml vody a 50 ml 1,2-dichlorethanu, směs se míchá dokud se nerozpustí, pak se fáze separují a vodná fáze se dále dvakrát extrahuje pomocí 50 ml 1,2-dichlorethanu (pokaždé). Organická fáze se suší a zahušťuje za sníženého tlaku. Zahuštěný zbytek se zahřívá k varu s 9 ml ethylacetátu, za horka filtruje skrz filtrační papír a filtrát se nechá za míchání vychladnout. Po precipitaci krystalů se směs míchá při teplotě 25 °C další hodinu, krystaly se odfiltrují a promyjí dvakrát 1 ml studeného ethylacetátu (pokaždé). Produkt se suší pod lampou emitující infračervené záření.

50

Získá se tak 1,33 g (81,6%) požadované sloučeniny 1-[9'*H*-karbazol-4'-yloxy]-3-[(2''-(2'''-<methoxy>fenoxy)ethyl)amino]propan-2-olu ve formě bílých krystalů. Teplota tání: 114 až 116 °C.

5

Příklad 3

1-[9'*H*-Karbazol-4'-yloxy]-3-[(2''-(2'''-<methoxy>fenoxy)ethyl)amino]propan-2-ol

10 Do 60 ml ethanolu se přidá 1,1 g (2,2 mmol) 1-[*N*-(benzyl)-2'-({2''-<methoxy>fenoxy)ethyl)-amino]-3-[9'''*H*-karbazol-4'''-yloxy]propan-2-olu (přípravený podle příkladu 1), 0,5 g vlhkého palladia na aktivním uhlí jako katalyzátoru majícího obsah vody 50,6 hmot. % a obsahující 16,2 hmotn. % palladia (vypočteno na suchý katalyzátor). Směs se intenzivně míchá pod atmosférou vodíku 5 baru při pokojové teplotě. Redukce se dokončí během asi 3 hodin. Katalyzátor se
15 odfiltruje, promyje dvakrát ethanolem (20 ml pokaždé), filtrát se odpařuje za sníženého tlaku. Do zahuštěného zbytku se přidá 5 ml ethylacetátu, směs se míchá při teplotě 25 °C po dobu 2 hodin, vzniklé krystaly se odfiltrují, promyjí dvakrát 1 ml studeného ethylacetátu (pokaždé). Produkt se suší pod lampou emitující infračervené záření.

20 Získá se tak 0,69 (76,6%) požadované sloučeniny 1-[9'*H*-karbazol-4'-yloxy]-3-[(2''-(2'''-<methoxy>fenoxy)ethyl)amino]propan-2-olu ve formě bílých krystalů. Teplota tání: 114 až 116 °C.

25 Příklad 4

1-[*N*-(Benzyl)-2'-({2''-fenoxy)ethyl)amino]-3-[9'''*H*-karbazol-4'''-yloxy]propan-2-olu

30 41,2 g (160 mmol) *N*-[2-(2'-<methoxy>fenoxy)ethyl]benzylaminu se rozpustí v 64 ml epichlorhydridu, vzniklý roztok se míchá při teplotě 55 až 60 °C po dobu 3,5 hodiny. Pak se reakční směs zahušťuje za sníženého tlaku, do zbytku se přidá 20 ml toluenu, směs se zahušťuje a tento postup se ještě jednou opakuje. Do 56,0 g olejovitého zahuštěného zbytku se přidá 300 ml acetonitrilu a 14,66 g (80 mmol) 4-(hydroxy)-9'*H*-karbazolu. Do vzniklého roztoku se přidá 13,45 g (160 mmol) hydrogenuhlčitanu sodného a reakční směs se míchá za varu po dobu 20 hodin,
35 směs se ochladí na teplotu 25 °C, anorganická sůl se odfiltruje a promyje acetonitrem. Filtrát se zahušťuje za sníženého tlaku a do 68,6 g zahuštěného zbytku se přidá 160 ml isopropanolu. Směs se zahřívá na teplotu 60 °C, pak se nechá za míchání vychladnout a během 3 hodin vzniklá hustá suspenze se ochladí ledovou vodou, filtruje, promyje 100 ml studeného isopropanolu a 100 ml diisopropyletheru. Produkt se suší pod lampou emitující infračervené záření.

40

Získá se tak 31,80 g (80,0%) požadované sloučeniny 1-[*N*-(benzyl)-2'-({2''-fenoxy)ethyl)-amino]-3-[9'''*H*-karbazol-4'''-yloxy]propan-2-olu ve formě bílých krystalů. Teplota tání: 94 až 96 °C.

45 Příprava výchozí sloučeniny:

Příprava *N*-[2-(2'-<methoxy>fenoxy)ethyl]benzylaminu vzorce V
Dihydrát *N*-[2-(2'-<methoxy>fenoxy)ethyl]benzylaminu

50 Do 131 ml (128,64 g, 1,2 mmol) benzylaminu zahřívávaného na teplotu 80 °C se během 25 minut přidá 69,333 g (0,3 mmol) 1-[2'-(brom)-ethoxy]-2-[methoxy]benzenu. Rychlost přidávání se řídí tak, aby vnitřní teplota reakční směsi se pohybovala v rozmezí 95 až 105 °C. Po přidání se směs míchá při vnitřní teplotě 95 až 100 °C po dobu 2 hodin. Vzniklá suspenze se ochladí ledovou vodou na teplotu 25 °C, pak se během 5 minut nalívá do 1000 ml 10 hmotn. % HCl chlazené

ledovou vodou, přičemž vnitřní teplota by neměla nepřesáhnout 50 °C. Vzniklý roztok se během 5 až 10 minut ochladí ledovou vodou. Hydrochlorid produktu vyprecipituje ve formě krystalů. Tato suspenze krystalů se míchá při teplotě v rozmezí 5 až 10 °C po dobu 30 minut, filtruje a promyje vodou. Surový hydrochlorid se rekrystaluje z 400 ml vody, filtruje a promyje vodou.

5

Získá se tak 71,9 g (81,6 %) hydrochloridu požadované sloučeniny ve formě dihydrátu *N*-[2-(2'-<methoxy>-fenoxy)ethyl]-benzylaminu. Teplota tání: 148 až 150 °C.

10 Hydrochlorid se suspenduje v 300 ml vody. Suspenze se zahřívá dokud se krystaly nerozpustí a do horkého roztoku se po kapkách přidá 100 ml 10 hmotn.% vodného roztoku hydroxidu sodného. Roztok se ochladí ledovou vodou při teplotě 5 až 10 °C, krystaly se odfiltrují, promyjí 100 ml studené vody a suší na vzduchu za pokojové teploty.

15 Získá se tak 43,1 g (48,9%) požadované sloučeniny ve formě dihydrátu *N*-[2-(2'-fenoxy)ethyl]-benzylaminu. Produkt obsahuje krystalickou vodu (C₁₆H₁₉NO₂·2H₂O). Teplota tání: 53 až 55 °C.

Příklad pro srovnání č. I

20 (opakování příkladu 5 z D-OS č. 28 15 926)

Směs 60,4 g 4-(oxiranylmethoxy)-9*H*-karbazolu, 64,8 g *N*-[2-(2'-<methoxy>fenoxy)ethyl]-benzylaminu a 200 ml dimethyletheru ethylenglykolu byla zahřívána po dobu 24 hodin. Při chlazení směsi produkt nevyprecipituje. Směs byla odpařována za sníženého tlaku a zbylý olej nemohl být krystalizován z ethanolu, isopropanolu a acetonu, proto byla směs nanášena na sloupec silikagelu. Při sloupcové chromatografii byl používán 1,2-dichlormethan, směs obsahující 9 objemů 1,2-dichlorethanu a 1 objem ethylacetátu, směs obsahující 7 objemů 1,2-dichlorethanu a 3 objemů ethylacetátu a ethylacetát. Frakce obsahující produkt se spojily a zahušťovaly na 75 g (60%) 1-[*N*-{benzyl}-2'-({2''-<methoxy>fenoxy)ethyl}amino]-3-[9''*H*-karbazol-4'''-yloxy]propan-2-olu (benzylkarvedilol). Teplota tání: 92 °C.

30

Příklad pro srovnání č. II

35 Směs 1,92 g (8 mmol) 4-(oxiranylmethoxy)-9*H*-karbazolu, 3,08 g (10,5 mmol)

N-[2-(2'-<methoxy>-fenoxy)ethyl]benzylaminu a 20 ml ethylacetátu byla zahřívána. Reakce byla sledována na HPLC. Po 28 hodinách byl v reakční směsi pouze 3 hmotn. % 1-[*N*-{benzyl}-2'-({2''-<methoxy>fenoxy)ethyl}amino]-3-[9''*H*-karbazol-4'''-yloxy]propan-2-olu [benzylkarvedilol], prakticky celé množství výchozího 4-(oxiranylmethoxy)-9*H*-karbazolu zůstalo nezreagované.

40

Podmínky HPLC:

Sloupec: LiChrosfer 1000RP-18 (5 μm), λ = 254 nm,

45 Acetonitril: roztok pufru = 11:

Průtoková rychlost: 0,5 ml/min.

Roztok pufru: 7,74 g octanu amonného a 10,5 ml kyseliny octové v 1000 ml vodného roztoku.

Retenční časy:

<i>N</i> -[2-(2'-<methoxy>-fenoxy)-ethyl]-benzylamin	2,0 min
4-(oxiranylmethoxy)-9 <i>H</i> -karbazol	4,6 min
1-[<i>N</i> -{benzyl}-2'-({2''-<methoxy> fenoxy) ethyl} amino]-3-[9''' <i>H</i> -karbazol-4'''-yloxy] propan-2-ol [benzyl karvedilol]	14,1 min

5 Příklad pro srovnání č. III

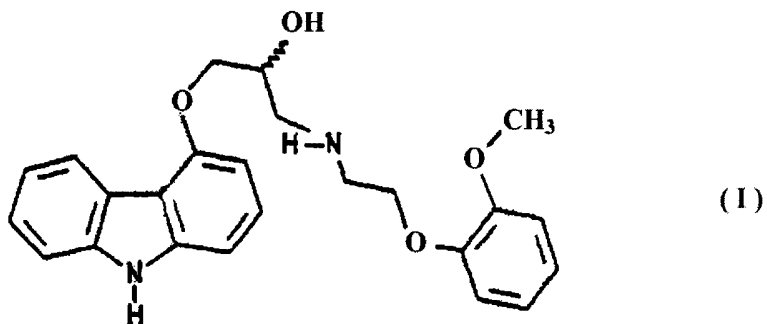
Byl opakován postup podle příkladu č. II s tím rozdílem, že 20 ml dioxanu se použije jako rozpouštědla. Po 28 hodinách je podle HPLC asi 50 hmot. % z výchozího 4-(oxiranylmethoxy)-9*H*-karbazolu stále přítomné.

10

15 PATENTOVÉ NÁROKY

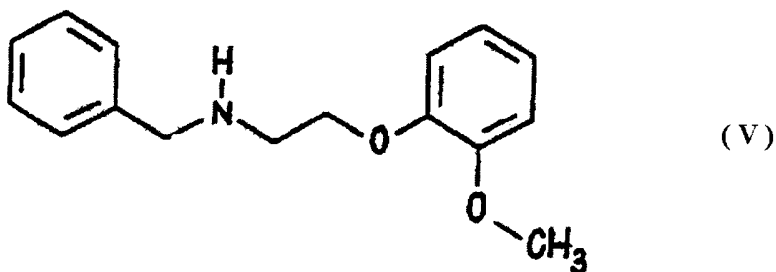
15

1. Způsob přípravy 1-[9'*H*-karbazol-4'-yloxy]-3-[{2''-(2'''-<methoxy>fenoxy)ethyl}amino]-propan-2-olu [karvedilol] vzorce I



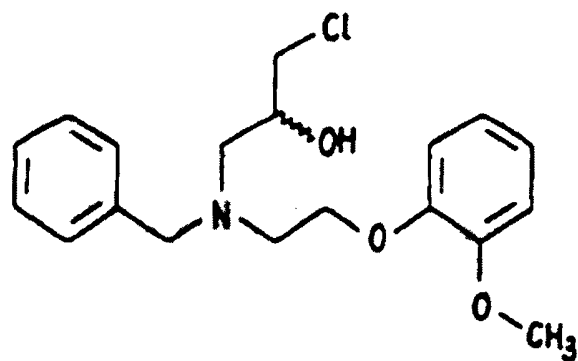
20

jakož i jeho adiční soli s kyselinou, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že sekundární amin *N*-[2-(2'-<methoxy>fenoxy)ethyl]benzylamin vzorce V



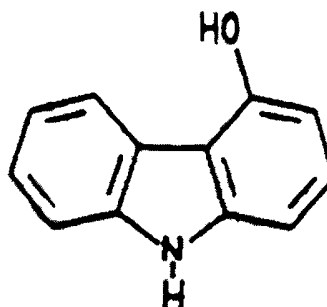
25

se nechá reagovat s epichlorhydrinem známým způsobem, načež takto vzniklá chlor sloučenina 1-[*N*-{benzyl}-2'-({2''-<methoxy>fenoxy)ethyl}amino]-3-[chlor]propan-2-ol vzorce VI



(VI)

se nechá reagovat s 4-(hydroxy)-9*H*-karbazolem vzorce VII



(VII)

5

načež se takto vzniklý 1-[*N*-(benzyl)-2'-({2''-<methoxy>fenoxy)ethyl}amino]-3-[9'''*H*-karbazol-4'''-yloxy]propan-2-ol [benzylkarvedilol] vzorce VIII debenzyluje katalytickou hydrogenací provedenou známým způsobem, a pokud je třeba, pak takto připravený 1-[9'*H*-karbazol-4'-yloxy]-3-[{2''-(2'''-fenoxy)ethyl}amino]propan-2-ol se nechá reagovat s anorganickými nebo organickým kyselinami, čímž se získá adiční sůl s kyselinou, nebo pokud je třeba, tak se uvolní 1-[9'*H*-karbazol-4'-yloxy]-3-[{2''-(2'''-<methoxy>fenoxy)ethyl}amino]propan-2-olová báze [karvedilol] vzorce I ze svých adičních solí s kyselinou, a pokud je třeba, tak se volná 1-[9'*H*-karbazol-4'-yloxy]-3-[{2''-(2'''-<methoxy>fenoxy)ethyl}amino]propan-2-olová báze [karvedilol] konvertuje na další adiční soli s kyselinou a/nebo, pokud je třeba, tak se provede separace enantiomerů.

2. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že 1-[*N*-(benzyl)-2'-({2''-<methoxy>fenoxy)ethyl}amino]-3-[9'''*H*-karbazol-4'''-yloxyl]propan-2-ol [benzylkarvedilol] vzorce VIII se separuje z reakční směsi, ve které byl před debenzylací připraven.

25

Konec dokumentu
