



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 31.05.73 (P. 162981)

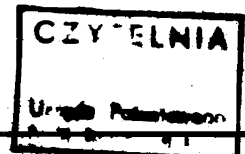
Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 02.12.74

Opis patentowy opublikowano: 28.02.1977

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 podstawionych grupą cyjanową 1-fenoksy-2-hydroksy-3-alkiloaminopropanów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 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 nowe związki wytwarza się przez działanie na związek karbonamidowy o ogólnym wzorze 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie, środkiem odwadniającym, przy czym reakcję tę można prowadzić np. w środowisku obojętnego rozpuszczalnika w obecności pięciotlenku fosforu.

Substraty o ogólnych wzorach 2 wytwarza się np. w ten sposób, że fenol o ogólnym wzorze 3, w którym X oznacza grupę karbonamidową lub atom chlorowca, albo utworzoną z metalem alkalicznym sól tego fenolu, poddaje się reakcji z epichlorohydryną i związek epoksydowy o ogólnym wzorze 4, w którym X ma wyżej podane znaczenie, 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 otrzymuje się albo wychodząc z optycznie czynnych związków wyjściowych, albo rozszczepiając w znany sposób, np. za pomocą kwasu dwubenzoilowinowego lub bromokamforosulfonowego, racemat otrzymany sposobem według wynalazku na antypody optyczne.

Wytworzone sposobem według wynalazku związki

2

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.-butyloaminopropan.

Przeprowadzanie związków o ogólnym wzorze 1 w znane postaci preparatów farmaceutycznych, takich jak roztwory, emulsje, tabletki, drażetki lub preparaty o złożonym efekcie działania, dokonuje się w znany sposób, stosując do tego celu znane farmaceutyczne środki pomocnicze. Związki wytworzone sposobem według wynalazku można również stosować łącznie z innymi farmakologicznymi substancjami czynnymi, takimi jak oddziaływujące czynniki na serce i na układ krążenia substancje sympatykomimetyczne i rozszerzające naczynia wieńcowe.

Podane niżej przykłady wyjaśniają bliżej wynalazek nie ograniczając jego zakresu.

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

604 mg (0,002 mola) chlorowodoru 1-(karbamidofenoksy)-3-III-rz.-butyloaminopropanolu-2 w 10 ml trójklorobenzenu w obecności 700 mg (0,005 mola) pięciotlenku fosforu ogrzewa się mieszając w ciągu około 15 minut w temperaturze 150-160°C. Po ochłodzeniu trójklorobenzenu oddziela się od cząstek stałych. Pozostałość alkalizuje się za pomocą NaOH, a następnie kilkakrotnie ekstrahuje octanem etylowym. Wyciąg przemywa się wodą i suszy nad MgSO₄. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika pozostałość oczyszcza się na kolumnie z żelalem krzemionkowym za pomocą mieszaniny rozpuszczalników: octan etylowy (70 części), izopropanol (30 części) i amoniak (5 części).

Tak wydzielony produkt przeprowadza się w krystaliczny chlorowodorek, o temperaturze topnienia 162-164°C.

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

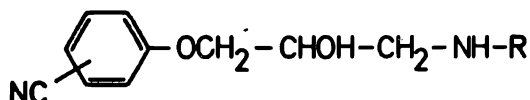
24,8 g (0,1 mola) wytworzonego jak w poprzednim przykładzie 1-(2-cyjanofenoksy)-2-hydroksy-3-III-rz.-butyloaminopropanu (racemicznego) rozpuszcza się w 100 ml absolutnego metanolu i łączy z roztworem 38,6 g (0,1 mola) kwasu (-)-dwu-p-toluilowinowego w 150 ml absolutnego metanolu. Po kilkugodzinnym pozostawieniu w temperaturze pokojowej roztwór sączy się i pozostawia w ciągu 3 dni w temperaturze 20°C. Powoli wykrystalizujący dwu-p-toluilowinian następnie odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem i ponownie przekrystalizowuje w taki sam sposób. Otrzymuje się 18,2 g dwu-p-toluilowinianu (-)-1-(2-cyjanofenoksy)-2-hydroksy-3-III-rz.-butyloaminopropanu o temperaturze topnienia 135-137°C (z rozkładem) i o skręcalności $[\alpha]_D^{20} = -90,5^\circ$ (w metanolu).

6 g tego winianu wytrząsa się w 100 ml eteru i 50 ml 1 n NaOH. Warstwę organiczną oddziela się i suszy nad MgSO₄. 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 $[\alpha]_D^{20} = +14,7^\circ$ (w metanolu).

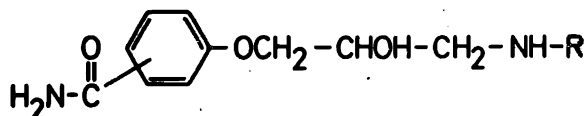
Z ługu pokrystalizacyjnego (metanolowego) podanego wyżej dwu-p-toluilowinianu można po odparowaniu metanolu pod próżnią otrzymać prawoskrętny enancjomer, a traktując go wodorotlenkiem sodowym można uzyskać zasadę. Zasadę tę za pomocą eterowego roztworu HCl strąca się z eterowego roztworu w postaci chlorowodoru. 1-(2-cyjanofenoksy)-2-hydroksy-3-izopropylaminopropan można wytworzyć analogicznie jak w przykładzie I na drodze reakcji 1-(2-karbonamidofenoksy)-2-hydroksy-3-izopropylaminopropanu z pięciotlenkiem fosforu w trójklorobenzenu.

Zastrzeżenie patentowe

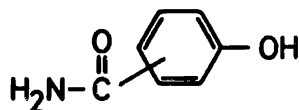
Sposób wytwarzania podstawionych grupą cyjanową 1-fenoksy-2-hydroksy-3-alkilaminopropanów o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza grupę izopropylową lub III-rz.-butylową, znamienny tym, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie, traktuje się środkiem odwadniającym i w razie otrzymania 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.



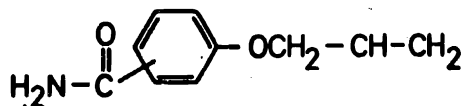
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4