



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 07.08.70 (P. 174656)

Pierwszeństwo: 08.08.69 dla zastrz. 1, 2
Republika
Federalna
Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 05.04.73

Opis patentowy opublikowano: 15.02.1977

MKP C07c 93/06

Int. Cl.² C07C 93/06

CZYTELNIA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

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

Sposób wytwarzania 1-(2-cyjanofenoksy)-2-hydroksy-3-etyloaminopropanu

1 Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 1-(2-cyjanofenoksy)-2-hydroksy-3-etyloaminopropanu o wzorze 1, jak również jego soli addycyjnych z kwasami. Jest to związek nowy i może znaleźć zastosowanie jako środek leczniczy.

Według wynalazku związek o wzorze 1 wytwarza się drogą reakcji związku o wzorze 2, w którym Z oznacza grupę o wzorze 3 albo grupę -CHOH-CH₂-Hal, w której Hal oznacza atom chlorowca, z etyloaminą.

Produkty wyjściowe są częściowo znane, częściowo mogą być uzyskiwane w znany sposób, przy czym najczęściej wychodzi się z 1-(2-cyjanofenoksy)-2,3-epoksypropanu. Związek epoksydowy o wzorze 2 można wytworzyć przez reakcję 2-hydroksybenzonitrylu z epichlorohydryną w obecności ługu sodowego, a przez działanie odpowiednim kwasem chlorowcowodorowym dochodzi się do chlorowcocydryny o wzorze 2.

Wytworzony sposobem według wynalazku związek posiada w ugrupowaniu -CHOH- asymetryczny atom węgla; występuje więc zarówno w formie racematu, jak również optycznie czynnych antypodów. Optycznie czynne związki można otrzymać albo wychodząc z optycznie czynnych produktów wyjściowych, albo rozdzielając otrzymany racemat na antypody optyczne w znany sposób, na przykład za pomocą kwasu dwubenzoilowego lub bromokamforosulfonowego.

2 Wytworzony sposobem według wynalazku związek można przeprowadzić w znany sposób w fizjologicznie tolerowane sole addycyjne z kwasami. Do tego celu nadaje się na przykład kwas solny, 5 bromowodorowy, siarkowy, metanosulfonowy, maleinowy, octowy, szczawiowy, mlekowy, winowy albo 8-chloroteofilina.

Wytworzony sposobem według wynalazku związek o wzorze 1, względnie jego fizjologicznie 10 tolerowane sole addycyjne z kwasami, posiadają cenne właściwości terapeutyczne, szczególnie β -adrenolityczne i mogą być podawane leczniczo lub profilaktycznie w schorzeniach naczyń wieńcowych serca, w leczeniu arytmii serca, szczególnie 15 częstoskurczu. Związek ten wykazuje w badaniach na świnkach morskich znacznie skuteczniejsze działanie, zwalniające akcję serca i działanie antagonistyczne w stosunku do aludryny [aludryna = 1-(3,4-dwuhydroksyfenilo)-1-hydroksy-2-izopropyloaminoetan], a także mniejszą toksyczność 20 niż znany 1-(1-naftoksy)-2-hydroksy-3-izopropyloaminopropan.

Jednorazowa dawka otrzymanego sposobem według wynalazku związku wynosi 1—150 mg, 25 korzystnie 5—50 mg (doustnie), względnie 1—20 mg (pożajelitowo).

Z otrzymanego sposobem według wynalazku związku przygotowuje się zwykle stosowane 30 postaci galenowe, takie jak roztwory, emulsje, tabletki, drażetki albo postaci o przedłużonym działaniu.

łaniu, w znany sposób przy użyciu środków pomocniczych, nośników, środków rozsadzających, wiążących, powlekających albo poślizgowych, smakowych, słodzących, środków do osiągnięcia przedłużonego działania albo ułatwiającego rozpuszczanie. Nowy związek można również stosować w połączeniu z innymi farmakodynamicznie czynnymi substancjami rozszerzającymi naczynia wieńcowe, pobudzającymi układ współczulny, glikozydami nasercowymi albo środkami uspokajającymi.

Odpowiednie tabletki można na przykład otrzymać przez zmieszanie substancji czynnej ze znanymi substancjami pomocniczymi, na przykład obojętnymi rozcieńczalnikami, takimi jak węgiel wapniowy, fosforan wapniowy albo cukier mlekowy, środkami rozsadzającymi, takimi jak skrobia kukurydziana lub kwas alginowy, środkami wiążącymi, takimi jak skrobia albo żelatyna, środkami poślizgowymi, takimi jak stearynian magnezowy albo talk i/lub środkami do uzyskania przedłużonego działania, takimi jak karboksypolimetylen, karboksymetyloceluloza, ftalan acetylocelulozy albo octan poliwinylu.

Tabletki mogą również składać się z wielu warstw. Drażetki można otrzymywać odpowiednio przez powlekanie otrzymanych analogicznie do tabletek rdzeni w znany sposób przy użyciu stosowanych zwykle do drażowania środków, takich jak kolidon, szelak, guma arabska, talk, dwutlenek tytanu albo cukier. Dla uzyskania efektu przedłużonego działania albo uniknięcia niezgodności, rdzeń może składać się z kilku warstw. Podobnie dla uzyskania przedłużonego działania powłoki drażetek mogą również zawierać kilka warstw, przy czym można w tym celu stosować wymienione przy tabletkach substancje pomocnicze.

Dla wytwarzania miękkich kapsułek żelatynowych albo podobnych kapsułek zamykanych, substancję czynną można mieszać z olejem roślinnym. Twarde kapsułki żelatynowe mogą zawierać granulat substancji czynnej w połączeniu ze stałymi sproszkowanymi nośnikami, takimi jak laktoza, sacharoza, sorbit, mannit, skrobia, na przykład skrobia ziemniaczana, kukurydziana albo amylopektyna, pochodne celulozy albo żelatyna.

Syropy substancji czynnej lub też kombinacji substancji czynnych mogą zawierać jeszcze dodatkowo środek słodzący, taki jak sacharyna, cyklaminy, gliceryna albo cukier, jak również środek poprawiający smak, na przykład środki zapachowe, takie jak wanilina albo ekstrakt pomarańczowy. Oprócz tego mogą zawierać jeszcze środki ułatwiające powstawanie zawiesin lub zwiększające gęstość, takie jak sól sodowa karboksymetylocelulozy, środki zwilżające, na przykład produkty kondensacji alkoholi tłuszczowych z tlenkiem etylenu, albo środki konserwujące, takie jak β -hydroksybenzoesany.

Roztwory iniekcyjne przygotowuje się w znany sposób, na przykład z dodatkiem środków kon-

serwujących, takich jak β -hydroksybenzoesany albo stabilizatorów, takich jak kompleksony i rozlewa do fiolek iniekcyjnych lub ampułek. Roztwory mogą zawierać również stabilizator i/lub środek buforujący.

Odpowiednie czopki można przygotowywać przez zmieszanie substancji czynnej względnie kombinacji substancji czynnych ze zwykłymi nośnikami, takimi jak obojętne tłuszcze albo glikol polietylenowy względnie jego pochodne. Można również wytwarzać doodbytnicze kapsułki żelatynowe zawierające substancję aktywną zmieszaną z olejem roślinnym lub parafinowym.

Następujący przykład bliżej objaśnia sposób według wynalazku.

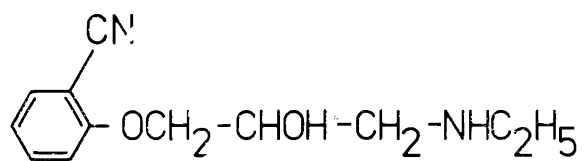
Przykład. Chlorowodorek 1-(2-cyjanofenoksy)-2-hydroksy-3-etyloaminopropanu

Do 17,5 g (0,1 mola) 1-(2-cyjanofenoksy)-2,3-epoksypropanu rozpuszczonego w 100 ml metanolu dodaje się 40 ml około 50%-owego roztworu etyloaminy. Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną na łaźni wodnej. Następnie oddestylowuje się rozpuszczalnik, a pozostałość ekstrahuje na ciepło kwasem solnym. Po oddzieleniu nierozpuszczalnego osadu, kwaśny przesącz alkalizuje się wodorotlenkiem sodowym, ekstrahuje eterem, a fazę organiczną suszy nad siarczanem magnezowym. Eter oddestylowuje się, stałą pozostałość przekryształizowuje się z octanu etylu z dodatkiem eteru naftowego. Zasadę rozpuszcza się w etanolu i zakwasza eterowym roztworem chlorowodoru, przy czym wydzielają się bezbarwne kryształy. Wydajność wynosi 7,7 g, temperatura topnienia 134—135°C.

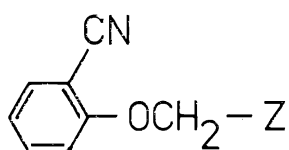
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 1-(2-cyjanofenoksy)-2-hydroksy-3-etyloaminopropanu o wzorze 1 w postaci racemicznej lub optycznie czynnej, jak również jego soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym Z oznacza grupę o wzorze 3 albo grupę $-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{Hal}$, w której Hal oznacza atom chlorowca, poddaje się reakcji z etyloaminą i ewentualnie uzyskany racemat ewentualnie rozszczepia się na postaci optycznie czynne i/lub związek o wzorze 1 przeprowadza się w fizjologicznie tolerowane sole addycyjne z kwasami.

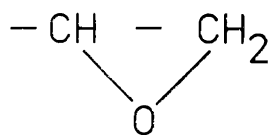
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania optycznie czynnego 1-(2-cyjanofenoksy)-2-hydroksy-3-etyloaminopropanu i jego soli, racemiczny 1-(2-cyjanofenoksy)-2-hydroksy-3-etyloaminopropan przeprowadza się za pomocą kwasów pomocniczych w diastereoizomeryczne sole, które następnie rozdziela się.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3