



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

218402
(11) (B1)

[22] Přihlášeno 22 04 81
[21] (PV 3021-81)

[40] Zveřejněno 30 06 82

[45] Vydáno 15 03 85

[51] Int. Cl.³
C 07 C 83/02
C 07 C 87/28

[75]

Autor vynálezu

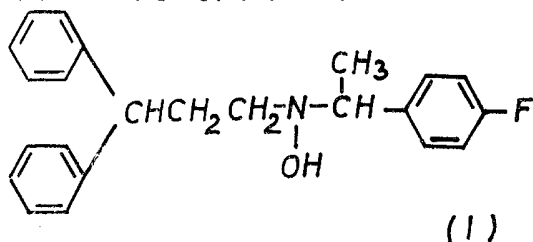
BLÁHA LUDVÍK ing. CSc., RAJŠNER MIROSLAV ing. CSc.,
TRČKA VÁCLAV doc. dr. DrSc., MURATOVÁ JITKA dr.,
VANĚČEK MIROSLAV dr. CSc., PRAHA

[51] N-[1-(4-fluorfenyl)ethyl]-N-(3,3-difenylpropyl)hydroxylamin
a způsoby jeho přípravy

1

2

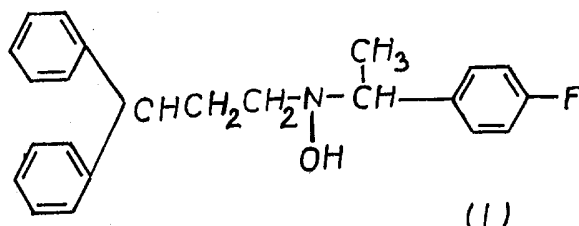
Předmětem vynálezu je koronárně vazo-
dilatačně účinný N-[1-(4-fluorfenyl)ethyl]-
-N-(3,3-difenylpropyl)hydroxylamin vzorce I



jeho farmaceuticky vhodné soli a dva způ-
soby jeho přípravy.

Podle prvního způsobu se alkyluje N-[1-
-(4-fluorfenyl)ethyl]hydroxylamin 3,3-dife-
nylpropylbromidem. Druhý, výhodnější způ-
sob spočívá v alkylaci N-(3,3-difenylpro-
pyl)hydroxylaminu 1-(4-fluorfenyl)ethylo-
genidem.

Vynález se týká N-[1-(4-fluorfenyl)ethyl]-N-(3,3-difenylpropyl)hydroxylaminu vzorce I



jeho adičních solí s farmaceuticky vhodnými anorganickými nebo organickými kyselinami a způsobů jeho přípravy.

Derivát hydroxylaminu vzorce I je nová látka, která vykazuje v dále uvedených farmakologických testech pozoruhodný vliv na zásobení srdečního svalu krví i na jeho aktivitu. Z účinků zjištěných na modelových poškozeních srdce u pokusných zvířat lze soudit, že látka vzorce I má předpoklady k využití v léčbě ischemické choroby srdeční. Potvrzují to výsledky následujících farmakologických testů.

V testu na křečcích s kardiomyopatií vyvolanou dvoudenní s.c. aplikací isoprenalinu zvyšuje látka vzorce I v dávkách 20 až 60 mg/kg p.o. 1 až 4 hodiny před testem dobu, po kterou byla testovaná zvířata schopna plavat, až na dobu naměřenou u zdravých kontrolních zvířat.

Rovněž změny ST segmentu na EKG vyvolané podáním vasopresinu s ergometrinem krysám s myokardem poškozeným aplikací isoprenalinu jsou signifikantně menší u zvířat premedikovaných látkou vzorce I v dávce 60 mg/kg p.o. ve srovnání se zvířaty neléčenými. Obdobný ochranný účinek proti účinkům aplikace vasopresinu s ergometrinem vykazuje látka vzorce I v dávce 60 mg/kg p.o. u krys s koronárními uzávěry vyvolanými podáním jemné suspenze křemenného prachu nebo roztoku kolagenu cévkou zavedenou a. karotis až do oblouku aorty k odstupu koronárních arterií.

V perorální dávce 50 mg/kg látka vzorce I u psů v pentobarbitátové anestézii mírně zvyšuje množství krve vytékající z koronárního sinu a parciální tlak kyslíku v této krvi.

Látka vzorce I je málo toxická. U myši a krys nevyvolává perorální dávka 1000 mg/kg žádné toxické příznaky. Intravenózní infúze dávek 4 až 10 mg/kg neanestezovaným králíkům nepůsobí žádné výraznější změny krevního tlaku a neovlivňuje celkový stav a reaktivitu pokusných zvířat. Denní dávka 70 mg/kg po dobu 6 dnů perorálně aplikovaná psům rovněž nevyvolává žádné známky intoxikace nebo změny chování. U opic vysoká dávka 600 mg/kg má jen mírný tlumivý účinek.

Vynález se týká též způsobů přípravy látky vzorce I.

První způsob přípravy látky vzorce I po-

dle vynálezu spočívá v alkylaci N-[1-(4-fluorfenyl)ethyl]hydroxylaminu 3,3-difenylpropylbromidem v polárním organickém rozpouštědle, například dimethylformamidu za přítomnosti činidla schopného vázat při reakci vznikající halogenvodík, například uhličitany alkalických kovů nebo octanu sodného, při teplotách 15 až 60 °C, s výhodou při teplotě místnosti. Relativně nízká reaktivita 3,3-difenylpropylbromidu za uvedených podmínek vyvolává nutnost prodloužení reakční doby na 5 až 7 dnů a je zřejmě hlavní příčinou relativně nízkých (asi 36 % teorie) výtěžků produktu. Produkt se izoluje po zředění reakční směsi přebytkem vody, vytřepáním do organického rozpouštědla nemísitelného s vodou, například etheru.

Odpařením rozpouštědla se získá surová báze produktu, která se čistí chromatografií na sloupci kysličníku hlinitého, přičemž se elucí benzenem oddělí nezreagovaný 3,3-difenylpropylbromid a další nečistoty. Báze derivátu hydroxylaminu vzorce I se získá elucí etherem a odpařením.

Dá se převádět na krystalické soli neutralizací jejího roztoku v etheru, methanolu nebo acetonu anorganickými nebo organickými kyselinami, s výhodou kyselinou fumarovou.

K reakci potřebný 3,3-difenylpropylbromid je látka známá (O. Exner se sp., Coll. Czechoslov. Chem. Commun. 18, 270, 1953). N-[1-(4-fluorfenyl)ethyl]hydroxylamin je nová látka. Lze ho připravit reakcí 1-(4-fluorfenyl)ethylbromidu (F. L. Roe a W. H. Saunders, Tetrahedron 33, 1581, 1977) s anti-benzaldoximem (G. Zvilichovsky a L. Heller, Synthesis 1972, 563) v absolutním ethanolu za přítomnosti ethylátu sodného a hydrolýzou získaného x-fenyl-N-[1-(4-fluorfenyl)ethyl]nitronu konc. kyselinou chlorovodíkovou.

Druhý, výhodnější způsob přípravy derivátu hydroxylaminu vzorce I podle vynálezu využívá vysoké reaktivity 1-(4-fluorfenyl)ethylhalogenidů, s výhodou 1-(4-fluorfenyl)ethylbromidu, kterým se alkyluje N-(3,3-difenylpropyl)hydroxylamin. Reakce se provádí v polárním organickém rozpouštědle, například methanolu, ethanolu nebo dimethylformamidu, za přítomnosti činidla schopného vázat při reakci vznikající halogenvodík, například uhličitany nebo hydrogenuhličitany alkalických kovů, octanu sodného nebo pyridinu.

Reakce se provádí při teplotách 15 až 60 stupňů Celsia, s výhodou při teplotě místnosti. Produkt se izoluje zředěním reakční směsi přebytkem vody a vytřepáním do rozpouštědla nemísitelného s vodou, například methylenchloridu nebo etheru. Odpařením rozpouštědla se získá surová báze látky vzorce I, která se převádí neutralizací jejího roztoku v methanolu, ethanolu nebo acetonu anorganickými nebo organickými kyselinami na krystalické soli. Například přidá-

ním kyseliny fumarové k roztoku báze v etheru, zahřátím k varu do rozpuštěné kyseliny fumarové a ochlazením se získá krystalický fumarát, který se může čistit krystalizací z polárních organických rozpouštědel, například isopropanolu.

N-(3,3-difenylpropyl)hydroxylamin je nová látka. Lze ho připravit alkylací anti-benzaldoximu 3,3-difenylpropylbromidem ve vroucím absolutním ethanolu za přítomnosti ethylátu sodného a hydrolýzou získaného α -fenyl-N-(3,3-difenylpropyl)nitronu koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou.

Podrobnosti způsobů přípravy podle vynálezu a příprav nových meziproduktů jsou uvedeny v příkladech provedení, které jsou ovšem jen ilustrací možností vynálezu, aniž by všechny tyto možnosti vyčerpávaly.

Příklad 1

α -Fenyl-N-[1-(4-fluorfenyl)ethyl]nitron

K roztoku ethylátu sodného, připraveného rozpuštěním 2,9 g sodíku ve 250 ml absolutního ethanolu, se přidá za míchání 15,1 gramu anti-benzaldoximu a po rozpuštění se přidá najednou 26,9 g 1-(4-fluorfenyl)ethylbromidu. Reakční směs se míchá 5 hodin při 20 až 25 °C. Po stání 15 hodin při teplotě místnosti se odfiltruje vyloučený bromid sodný, filtrát se odpaří za sníženého tlaku a odparek se rozpustí v 75 ml bezvodého chloroformu. Z roztoku se odfiltruje zbytek vyloučeného bromidu sodného a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se překrystaluje za 70 ml cyklohexanu. Získá se 18,9 g (62,2 % teorie) α -fenyl-N-[1-(4-fluorfenyl)ethyl]nitronu, t. t. 60 až 78 °C. Analyticky čistá látka taje při 79 až 80 °C (cyklohexan).

Příklad 2

N-[1-(4-Fluorfenyl)ethyl]hydroxylamin

Směs 17,7 g α -fenyl-N-[1-(4-fluorfenyl)ethyl]nitronu a 33 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové se zahřeje asi na 110 stupňů Celsia a při této teplotě se do směsi uvádí vodní pára tak dlouho, až kondenzát neobsahuje žádný benzaldehyd.

Po ochlazení se pH reakční směsi upraví přidáním 1 M roztoku hydroxidu sodného na hodnotu 1 až 2. Roztok se zfiltruje aktivním uhlím, čirý filtrát se odpaří za sníženého tlaku na objem asi 25 ml a zalikalizuje se roztokem hydroxidu sodného. Vyloučená olejovitá báze ochlazením zkrystaluje. Odsaje se a promyje vodou. Získá se 8,5 g (76,3 % teorie) N-[1-(4-fluorfenyl)ethyl]hydroxylaminu, t. t. 75 až 77 °C. Analyticky čistá látka překrystalovaná z cyklohexanu má t. t. 77 až 78 °C.

Příklad 3

α -Fenyl-N-(3,3-difenylpropyl)nitron

K roztoku ethylátu sodného, připraveného rozpuštěním 18,4 g sodíku v 1600 ml absolutního ethanolu, se přidá 96,8 g anti-benzaldoximu a po jeho rozpuštění za míchání 232,5 g 3,3-difenylpropylbromidu.

Směs se za míchání zahřívá k varu 5 hodin. Po stání 15 hodin při teplotě místnosti se ochladí ledem a vodou asi na 4 °C. Vyloučená pevná látka se odsaje a promyje 250 ml vychlazeného ethanolu a 750 ml ledové vody. Po vysušení se získá 204 g (80,8 proc. teorie) α -fenyl-N-(3,3-difenylpropyl)nitronu, t. t. 169 až 173 °C. Analyticky čistá látka po překrystalování z ethanolu taje při 171 až 173 °C.

Příklad 4

N-(3,3-Difenylpropyl)hydroxylamin

Směs 204 g α -fenyl-N-(3,3-difenylpropyl)nitronu a 300 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové se zahřeje asi na 110 °C a při této teplotě se do směsi uvádí vodní pára tak dlouho, až kondenzát neobsahuje žádný benzaldehyd.

Ochlazením čirého roztoku asi na 5 °C vykrystaluje hydrochlorid N-(3,3-difenylpropyl)hydroxylaminu, který se izoluje odsátím a získá se prakticky v kvantitativním výtěžku. T. t. 156 až 158 °C (isopropylalkohol). Báze se může získat buď uvolněním z hydrochloridu obvyklým způsobem, nebo přímo alkylací reakční směsi po oddestilování benzaldehydu vodným amoniakem, vytřepáním vyloučené báze do methylenchloridu, vysušením odděleného methylenchloridového roztoku bezvodým síranem sodným a odpařením. V tomto případě se získá 145 gramů (98,6 % teorie) N-(3,3-difenylpropyl)hydroxylaminu, který po překrystalování z cyklohexanu nebo ze směsi toluenu a cyklohexanu taje při 79 až 80 °C.

Příklad 5

N-[1-(4-fluorfenyl)ethyl]-N-(3,3-difenylpropyl)hydroxylamin

Směs 4,6 g N-[1-(4-fluorfenyl)ethyl]hydroxylaminu, 9,1 g 3,3-difenylpropylbromidu a 4,5 g jemně rozetřeného octanu sodného (trihydrátu) ve 30 ml dimethylformamidu se míchá při teplotě místnosti 7 dnů. Potom se přidá za míchání 300 ml vody, pH směsi se upraví 1 M roztokem hydroxidu sodného na hodnotu 7 až 8 a vyloučený produkt se vytřepe do etheru.

Spojené etherové roztoky se promyjí vodou a po vysušení bezvodým síranem sod-

ným se ether odpaří za sníženého tlaku z lázně teplé 30 °C. Olejovitý odparek (11,9 g) se chromatografuje na sloupci 360 g kysličníku hlinitého. Elucí benzenem se oddělí nezreagovaný 3,3-difenylpropylbromid. Elucí etherem se získá 5 g surové viskózní báze produktu, která se rozpustí v etheru a přidáním 0,75 g kyseliny fumarové se převede na krystalický fumarát. Získá se 4,4 gramu (36,2 % teorie) fumarátu N-[1-(4-fluorfenyl)ethyl]-N-(3,3-difenylpropyl)hydroxylaminu, t. t. 133 až 136 °C (isopropylalkohol).

Příklad 6

N-[1-(4-fluorfenyl)ethyl]-N-(3,3-difenylpropyl)hydroxylamin

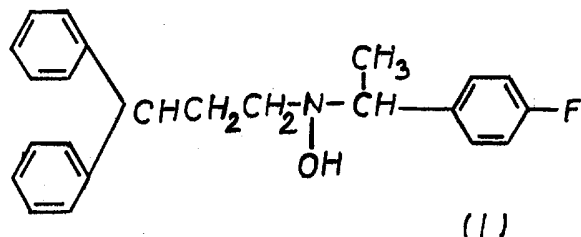
K roztoku 34,1 g N-(3,3-difenylpropyl)hydroxylaminu ve 150 ml dimethylformamidu se přidá za míchání 18,9 g jemně ro-

zetřeného kyselého uhličitanu sodného a 33,5 g 1-(4-fluorfenyl)ethylbromidu a směs se míchá při teplotě místnosti 30 hodin. Po přidání 800 ml vody se vyloučený produkt vytřepe do etheru. Etherový roztok se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného.

Po vysušení bezvodým síranem sodným se ether odpaří za sníženého tlaku. Viskózní olejovitý odparek (56,6 g) se rozpustí ve 300 ml etheru, k roztoku se přidá 8,7 g kyseliny fumarové a směs se zahřívá k varu 30 minut. Již během varu se z roztoku vylučuje krystalický fumarát. Krystalizace se dokončí ochlazením na 0 °C. Odsátím a promytím etherem se získá 46,2 g fumarátu N-[1-(4-fluorfenyl)ethyl]-N-(3,3-difenylpropyl)hydroxylaminu, t. t. 131 až 135 °C. Po překrystalování ze 175 ml isopropylalkoholu se získá 45,6 g (74,6 % teorie) čistého fumarátu s t. t. 134 až 136 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. N-[1-(4-fluorfenyl)ethyl]-N-(3,3-difenylpropyl)hydroxylamin vzorce I



a jeho adiční soli s farmaceuticky vhodnými anorganickými a organickými kyselinami.

2. Způsob přípravy N-[1-(4-fluorfenyl)ethyl]-N-(3,3-difenylpropyl)hydroxylaminu vzorce I podle bodu 1, vyznačující se tím, že se N-[1-(4-fluorfenyl)ethyl]hydroxylamin alkyluje 3,3-difenylpropylbromidem v polárním organickém rozpouštědle, jako v dimethylformamidu, za přítomnosti činidla schopného vázat při reakci vznikající bromovodík, jako octanu sodného, při teplotě 15 až 60 °C, s výhodou při teplotě 15 až 25

stupňů Celsia, načež se vzniklá látka vzorce I izoluje ve formě báze a neutralizací anorganickými nebo organickými kyselinami převádí v příslušné farmaceuticky vhodné adiční soli.

3. Způsob přípravy N-[1-(4-fluorfenyl)ethyl]-N-(3,3-difenylpropyl)hydroxylaminu vzorce I podle bodu 1, vyznačující se tím, že se N-(3,3-difenylpropyl)hydroxylamin alkyluje 1-(4-fluorfenyl)ethylhalogenidem, v polárním organickém rozpouštědle, za přítomnosti činidla schopného vázat při reakci vznikající halogenvodík, při teplotách od 15 °C do 60 °C, načež se vzniklá látka vzorce I, izolovaná jako báze, převádí neutralizací anorganickými nebo organickými kyselinami v příslušné farmaceuticky vhodné adiční soli.

4. Způsob podle bodu 3, vyznačující se tím, že se alkylace N-(3,3-difenylpropyl)hydroxylaminu provádí 1-(4-fluorfenyl)ethylbromidem, v prostředí dimethylformamidu, za přítomnosti hydrogenuhličitanu sodného, při teplotě 15 až 25 °C.