



URAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

219530
(11) (B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 83/02

(22) Přihlášeno 11 08 80
(21) (PV 5525-80)

(40) Zveřejněno 27 08 82

(45) Vydáno 15 08 85

(75)
Autor vynálezu

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

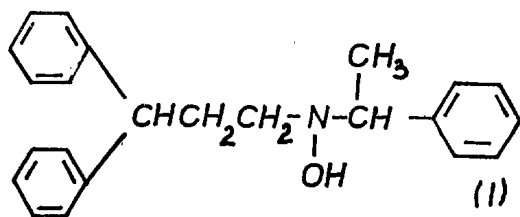
(54) N-Hydroxy-2,6,6-trifenyl-3-azahexan a způsob jeho přípravy

1

2

Předmětem vynálezu je nový N-hydroxy-2,6,6-trifenyl-3-azahexan jeho soli a způsob jeho přípravy. Tato látka vykazuje při farmakologických testech vysokou koronárně vasodilatační aktivitu při nízké perorální toxicitě a je tedy použitelná jako léčivo při ischemické srdeční chorobě a předcházení záchvatů anginy pectoris.

Vynález se týká N-hydroxy-2,6,6-trifenyl-3-azahexanu vzorce I



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

Sloučenina vzorce I, která je nová, je N-hydroxyderivátem 2,6,6-trifenyl-3-azahexanu, známého pod generickým názvem fendilin, který pro své koronárně vasodilatační a kalciumantagonistické účinky našel uplatnění při léčení ischemické choroby srdeční, anginy pectoris a některých dalších onemocnění oběhu krevního. Nyní bylo překvapivě zjištěno, že nový N-hydroxyderivát vzorce I svými farmakologickými vlastnostmi fendilin předčí. Ve srovnání s fendilinem je v níže popsaném testu přinejmenším stejně účinný, přičemž trvání účinku je podstatně delší. Navíc jeho toxicita při perorální aplikaci na myších je ve srovnání s fendilinem významně nižší. Jeho LD 50 je 1000 mg/kg (LD 50 fendilinu je 650 mg/kg).

Tato překvapivá aktivita nového N-hydroxyderivátu vzorce I byla prokázána v zátěžovém testu na křečkách s myokardem poškozeným isoprenalinem. Vybrané skupině křečků se aplikuje první den isoprenalin v dávce 15 mg/kg s. c. a druhý den v dávce 12 mg/kg. Třetí den se aplikuje těmto zvířatům testovaná látka 10 min. až 2 hod. před vlastním zátěžovým testem, při kterém se měří čas, po který vydrží premedikovaná zvířata plavat ve srovnání s kontrolní skupinou zvířat. Látka vzorce I v dávce 70 mg/kg p. o. prodlužuje oproti nepremedikované skupině délku doby plavání na úroveň hodnot naměřených u kontrolních zvířat, a to i při aplikaci 2 hod. před zátěžovým testem, zatímco fendilin v ekvimolární dávce (60 mg/kg p. o.) je při aplikaci 1 hod. před testem neúčinný.

Uvedené výsledky naznačují použitelnost látky vzorce I k léčení ischemických srdečních onemocnění a prevenci záchvatů anginy pectoris.

Vynález se týká též způsobu přípravy N-hydroxy-2,6,6-trifenyl-3-azahexanu vzorce I; podstata tohoto způsobu spočívá v tom, že se N-(1-fenylethyl)hydroxylamin alkyluje 3,3-difenylpropylhalogenidem, s výhodou 3,3-difenylpropylbromidem, v polárním rozpouštědle, například v alkanolu s 1 až 2 atomy uhlíku, například methanolu nebo ethanolu, za přítomnosti činidla schopného vázat při reakci vznikající bromovodík, na-

příklad pyridinu nebo uhličitany alkalických kovů, při teplotách od 20 °C až k teplotě varu reakční směsi. Optimální podmínky představuje prostředí methanolu, pyridinu jako činidla vázající vznikající bromovodík a teplota 20 °C.

Produkt se izoluje po odpaření rozpouštědla roztřepáním mezi organické rozpouštědlo nemísitelné s vodou, například benzen a vodu. Odpařením odděleného benzenového roztoku se získá surová báze produktu, která se čistí chromatografií na sloupci kysličníku hlinitého, přičemž se napřed elucí benzenem oddělí nezreagovaný 3,3-difenylpropylhalogenid a N-(1-fenylethyl)hydroxylamin. Báze látky vzorce I se získá elucí etherem a odpařením. Dá se převádět na krystalické soli neutralizací jejího roztoku v etheru, methanolu, ethanolu nebo acetonu anorganickými nebo organickými kyselinami, s výhodou chlorovodíkem.

K reakci potřebný 3,3-difenylpropylbromid je látka známá [O. Exner se sp., Coll. Czechoslov. Chem. Commun. 18, 270, 1953], N-(1-fenylethyl)hydroxylamin lze připravit buď známým postupem, a to oxidací 1-fenylethylaminu dibenzylperoxidem a hydrolyzou získaného O-benzoyl-N-(1-fenylethyl)hydroxylaminu [G. Zinner, Arch. Pharm. 296, 420, 1963] nebo novým postupem, reakcí 1-fenylethylbromidu [J. F. Norris se sp., J. Am. Chem. Soc. 38, 1071, 1916] s anti-benzaldoximem [Zvilichovsky, L. Heller, Synthesis 1972, 563] v absolutním ethanolu za přítomnosti ethanolátu sodného a hydrolyzou získaného nového α -fenyl-N-(1-fenylethyl)nitronu kyselinou chlorovodíkovou.

Další podrobnosti způsobu přípravy nové látky vzorce I a N-(1-fenylethyl)hydroxylaminu jsou uvedeny v příkladech provedení, které jsou ovšem jen ilustrací možností vynálezu, aniž by bylo jejich účelem všechny tyto možnosti vyčerpávajícím způsobem popisovat.

Příklad 1

α -Fenyl-N-(1-fenylethyl)nitron

K roztoku ethylátu sodného, připravenému rozpuštěním 1,2 g sodíku ve 100 ml absolutního ethanolu, se přidá za míchání 6,1 gramu anti-benzaldoximu a po rozpuštění se přidá najednou 9,8 g 1-fenylethylbromidu. Reakční směs se míchá 6 h při 20 až 25 °C. Po 20 hod. stání při teplotě místnosti se odfiltruje vyloučený bromid sodný, filtrát se odpaří za sníženého tlaku a odparek se rozpustí v 50 ml bezvodého chloroformu. Z roztoku se odfiltruje zbytek vyloučeného bromidu sodného a filtrát se odpaří. Odparek se překrystaluje z 30 ml cyklohexanu. Získá se 6,4 g (57 % teorie) α -fenyl-N-(1-fenylethyl)nitronu, t. t. 85 až 86 °C.

Analýza:

pro C₁₅H₁₅NO (225,3)

vypočteno:

79,79 % C, 6,71 % H, 6,22 % N;

nalezeno:

80,20 % C, 6,92 % H, 6,26 % N.

Příklad 2

N-(1-fenylethyl)hydroxylamin

Směs 13,7 g α -fenyl-N-(1-fenylethyl)nitro-
nu a 27 ml konc. 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.
Po ochlazení se reakční směs odpaří za sní-
ženého tlaku. Odparek se smíchá s vodou
na objem asi 30 ml a pH roztoku se upraví
přidáním 1 M roztoku hydroxidu sodného
na hodnotu 1 až 2. Roztok se zfiltruje s ak-
tivním uhlím, čirý filtrát se odpaří na ob-
jem asi 25 ml a zalkalizuje se hydroxidem
sodným. Krystalická báze se odsaje a promy-
je vodou. Získá se 6 g (72% teorie) N-(1-
fenylethyl)hydroxylaminu, t. t. 69 až 70 °C.

Příklad 3

N-Hydroxy-2,6,6-trifenyl-3-azahexan

K roztoku 5,5 g N-(1-fenylethyl)hydroxyl-

aminu a 3,4 ml pyridinu ve 30 ml methano-
lu se přidá roztok 12,1 g 3,3-difenylpropyl-
bromidu v 5 ml methanolu a reakční směs
se nechá stát při teplotě místnosti 5 dnů.
Potom se odpaří za sníženého tlaku a odpa-
rek se rozmíchá mezi 50 ml benzenem a 30
mililitrů vody. Benzenový roztok se promy-
je 30 ml vody a benzen se oddestiluje. Od-
parek se chromatografuje na sloupci 450 g
kysličníku hlinitého. Elucí benzenem se od-
dělí nezreagovaný 3,3-difenylpropylbromid a
N-(1-fenylethyl)hydroxylamin. Elucí ethe-
rem se získá viskózní báze N-hydroxy-2,6,6-
trifenyl-3-azahexanu. Okyslením isopro-
pylalkoholového roztoku báze chlorovodí-
kem se připraví hydrochlorid, který po krys-
talizaci z isopropylalkoholu taje při 158 až
168 °C [za rozkladu].

Analýza:

pro $C_{23}H_{26}ClNO$ (367,9)

vypočteno:

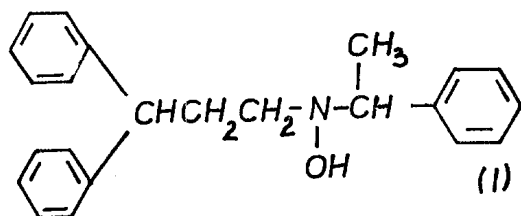
75,08 % C, 7,12 % H, 3,81 % N,
9,64 % Cl;

nalezeno:

75,17 % C, 7,19 % H, 3,64 % N,
9,82 % Cl.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. N-Hydroxy-2,6,6-trifenyl-3-azahexan vzorce I



a jeho adiční soli s farmaceuticky vhodný-
mi anorganickými nebo organickými kyseli-
nami.

2. Způsob přípravy N-hydroxy-2,6,6-trife-
nyl-3-azahexanu vzorce I podle bodu 1 vy-
značující se tím, že se N-(1-fenylethyl)hyd-
roxylamin alkyluje 3,3-difenylpropylbromi-
dem v alkanolu s 1 až 2 atomy uhlíku, za
přítomnosti činidla schopného vázat při re-
akci vznikající bromovodík, při teplotách od
20 °C až k teplotě varu reakční směsi.

3. Způsob podle bodu 2 vyznačující se tím,
že se reakce provádí v methanolu, za pří-
tomnosti pyridinu, při 20 °C.