



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

247575

(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 C 91/10

(22) Přihlášeno 11 06 85
(21) PV 4177-85

(40) Zveřejněno 12 06 86
(45) Vydáno 16 05 88

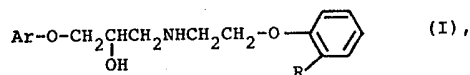
(75)

Autor vynálezu

BLÁHA LUDVÍK ing. CSc., RAJŠNER MIROSLAV ing. CSc.,
TRČKA VÁCLAV doc. MUDr. DrSc., ŠMÍD MILAN MUDr.,
MÁCOVÁ SVĚTLUŠE RNDr., PRAHA

(54) Deriváty 1-fenoxy-3-fenoxyethylamino-2-propanolu a způsob jejich přípravy

Deriváty 1-fenoxy-3-fenoxyethylamino-2-propanolu popsané sloučeniny obecného vzorce I



ve kterém Ar značí 4-acetoxy-2,3,5-trimetylfenyl, 4-hydroxy-2,3,5-trimetylfenyl nebo 4-(2-methoxyetyl)fenyl a R značí methoxyskupinu nebo metyl, a jejich adiční soli s farmaceuticky vhodnými anorganickými a organickými kyselinami vykazují při pokusech na zvířatech vysokou alfa-1 i beta adrenolytickou aktivitu a mají dobré předpoklady pro využití jako léčiva hypertenze u lidí. Způsob jejich přípravy spočívá v katalytické debenzylaci N-benzylderivátů látek obecného vzorce I, připravených reakcí 1-Ar-2,3-epoxypropanů s N-benzyl-2-(2-R-fenoxy)-ethylaminy a v případě látek vzorce I, ve kterém Ar značí 4-hydroxy-2,3,5-trimetylfenyl, hydrolytickým odštěpením 0-acetylskupiny buď ve stadiu meziprojektů nebo v závěrečném stupni syntesy.

Vynález se týká derivátů 1-fenoxy-3-fenoxyetylamino-2-propanolu obecného vzorce I



ve kterém Ar značí 4-acetoxy-2,3,5-trimetylfenyl, 4-hydroxy-2,3,5-trimetylfenyl nebo 4-(2-methoxyetyl)fenyl a R značí methoxyskupinu nebo metyl, jejich adičních solí s farmaceuticky vhodnými anorganickými a organickými kyselinami a způsob jejich přípravy.

Látky obecného vzorce I jsou analogy známého beta-adrenolytika metiprapanololu, jeho desacetylderivátu a kardioselektivního beta-adrenolytika metoprololu, které jsou již dlouho klinicky používány při léčbě ischemické choroby srdeční, některých srdečních arytmií a hypertenze. Hlavní nevýhodou jejich použití při léčbě hypertenze je vyvolávání reflexní periferní vazokonstrikce a pomalý nástup antihypertenzního účinku.

Farmakologickými testy bylo zjištěno, že nové látky obecného vzorce I vykazují oproti metipranololu a metoprololu kromě beta-adrenolytické aktivity ještě vysokou alfa-1 adrenolytickou aktivitu, což je vlastnost zvláště výhodná, zamezující při léčbě hypertenze vzniku reflexní vazokonstrikce a podstatně urychlující nástup antihypertenzního účinku.

Biologické účinky látek obecného vzorce I byly hodnoceny vazebnou studií na alfa-1 adrenergních receptorech ve srovnání s ³H-prazosinem, vazebnou studií na beta-1 a beta-2 adrenergních receptorech ve srovnání s ³H-dihydroalprenolem, stanovením hypotenzního a bradykardického účinku u normotenzních potkanů po intravenózní a perorální aplikaci, antagonistického účinku proti hypertenznímu účinku fenylefrinu na despalizovaných potkanech, antagonismu vůči vlivu isoprenalinu na tepovou frekvenci u králíků, hypotenzního účinku na DOCA hypertenzních potkanech po perorální aplikaci, vlivu na krevní tlak a tepovou frekvenci normotenzních opic (Macac Rhesus) a toxicity na myších.

V dalším textu jsou farmakologicky hodnocené látky obecného vzorce I označeny čísly 1 až 5:

- 1 = I, Ar = 4-acetoxy-2,3,5-trimetylfenyl, R = OCH₃
- 2 = I, Ar = 4-hydroxy-2,3,5-trimetylfenyl, R = OCH₃
- 3 = I, Ar = 4-acetoxy-2,3,5-trimetylfenyl, R = CH₃
- 4 = I, Ar = 4-hydroxy-2,3,5-trimetylfenyl, R = CH₃
- 5 = I, Ar = 4-(2-methoxyetyl)fenyl, R = OCH₃

Ve vazebných studiích prováděných in vitro vykazují látky 1 až 5 vysokou afinitu k alfa-1 adrenergním receptorům a působí výrazněji než známý, klinicky jako antihypertenzivum dlouho používaný labetalol. Metipranolol, od jehož struktury jsou látky 1 až 4 odvozeny, nevykazuje prakticky žádnou afinitu k alfa-1 receptorům. Ve vazbě na beta-1 a beta-2 adrenergní receptory jsou tyto látky rovněž aktivní. Látky 1 a 2 se svou aktivitou téměř vyrovnají aktivitě metipranololu, aktivita látky 5 se vyrovná aktivitě metoprololu. Výsledky vazebných studií in vitro jsou v souladu s nálezy antagonistického působení proti účinkům fenylefrinu a isoprenalinu in vivo. Také zde byl prokázán blokující účinek na alfa-1 a beta-1 adrenergní receptory. Alfa-1 adrenolytický účinek látek 2 a 5 je srovnatelný s účinkem labetalolu.

Beta-1 adrenolytický účinek látek 1, 2 a 4 je jen o málo slabší než účinek metipranololu. V intravenózní dávce 2 mg/kg způsobují zkoušené látky více než 50% blokádu vzestupu tlaku po aplikaci fenylefrinu (5 µg/kg) a prakticky zcela zablokuje vzestup srdeční frekvence vyvolaný aplikací isoprenalinu (1 µg/kg). Hypotenzní působení bylo zaznamenáno po intravenózní i orální aplikaci látek 1 až 5. Normotenzní potkani reagují na podání látek 2 a 5 v intravenózní dávce 0,4 mg/kg poklesem krevního tlaku i tepové frekvence. Orální aplikace těchto látek v dávce 12 mg/kg normotenzním i DOCA hypertenzním potkanům vyvolává pokles krevního tlaku trvající až 60 minut.

U opic (*Macac Rhesus*) byl zaznamenán po intravenózní dávce 1 mg/kg těchto látek pokles tlaku na 80 % pokles tepové frekvence rovněž na 80 = klidové hodnoty. Tento přetrvával po dobu 5 h. Aplikace intravenózní dávky 6 mg/kg látky 5 vyvolala prudký pokles krevního tlaku na prakticky neměřitelné hodnoty provázený poklesem tepové frekvence na 60 %.

Intravenózní toxicita látek 1 až 5 stanovená na myších se pohybuje v rozmezí hodnot LD 50 mezi 60 mg/kg. Rovněž orální toxicita je relativně nízká.

Uvedené výsledky dosud provedených farmakologických testů naznačují, že látky obecného vzorce I mají slibné předpoklady pro využití při léčení hypertenze u lidí. Látky obecného vzorce I se mohou připravit reakcí známých epoxidů obecného vzorce II



v němž Ar značí 4-acetoxy-2,3,5-trimetylfeny nebo 4-(2-methoxyetyl)fenyl, se substituovanými, rovněž fenoxetylaminu obecného vzorce III



v němž R značí methoxyskupinu nebo metyl, a v případě přípravy látek obecného vzorce I, v němž Ar značí 4-hydroxy-2,3,5-trimetylfenyl, odštěpením 0-acetylskupiny kyselou hydrolyzou. Při reakci provést zahříváním reakčních komponent buď bez rozpouštědla, nebo výhodněji jejich roztoku v nižším alifatickém alkoholu na 20 °C až teplotu varu reakční směsi, je nutno pro potlačení vzniku terciárního aminu reakcí dvou molekul epoxidu vzorce II s jednou molekulou primárního aminu vzorce III použít nejméně 100 % nadbytek primárního aminu vzorce III.

Tuto nevýhodu odstraňuje postup podle vynálezu, při kterém se provádí reakce epoxidu vzorce II se sekundárním aminem obecného vzorce IV



ve kterém R značí methoxyskupinu nebo metyl zahříváním roztoku jejich směsi v nižším alifatickém alkoholu s 1 až 4 atomy uhlíku, s výhodou v etanolu, na 20 °C až teplotu varu reakční směsi, a v získaném terciárním aminu obecného vzorce V



ve kterém Ar značí 4-acetoxy-2,3,5-trimetylfenyl nebo 4-(2-methoxyetyl)fenyl a R značí methoxyskupinu nebo metyl, se pak odštěpí N-benzylskupina katalytickou hydrogenací za použití katalyzátoru paladium na aktivním uhlí, prováděno v nižším alifatickém alkoholu s 1 až 4 atomy uhlíku, například v metanolu, za přítomnosti nejméně ekvivalentu kyseliny chlorovodíkové při teplotě 20 až 40 °C. Takto se získají v dobrých výtěžcích látky obecného vzorce I, ve kterém Ar značí 4-acetoxy-2,3,5-trimetylfenyl nebo 4-(2-methoxyetyl)fenyl a R značí methoxyskupinu nebo metyl, ve formě hydrochloridů. Látky obecného vzorce I, ve kterém Ar značí 4-acetoxy-2,3,5-trimetylfenyl a R značí methoxyskupinu nebo metyl, nebo dasacetylací látek obecného vzorce V, ve kterém Ar značí 4-acetoxy-2,3,5-trimetylfenyl a R značí methoxyskupinu nebo metyl, a odstraněním N-benzylskupiny v produktech katalytickou hydrogenací na paladiu na aktivním uhlí, prováděnou opět například v metanolu za přítomnosti nejméně ekvivalentu chlorovodíku při teplotě 20 až 40 °C. Desacetylace se provádí několikahodinovým varem roztoku hydrochloridu příslušné báze za přidávku konc. kyseliny chlorovodíkové nebo roztoku chlorovodíku v etanolu.

Hydrochloridy látek obecného vzorce I získané popsáním postupem se čistí krystalizací z nižších alifatických alkoholů s 1 až 4 atomy uhlíku nebo se převádějí alkalizací vodných roztoků nebo suspenzí například roztokem hydroxidu sodného na báze, které se po případném přečištění krystalizací mohou převést neutralizací anorganickými nebo organickými kyselinami na adiční soli.

Sekundární aminy obecného vzorce IV jsou látky nové. Připraví se reduktivní alkylací primárních aminů obecného vzorce III benzaldehydem, například za podmínek katalytické hydrogenace na platinovém katalyzátoru v metanolu. Podrobnosti způsobu přípravy látek obecného vzorce I a meziproductů obecného vzorce V jsou uvedeny v následujících příkladech provedení, které však rozsah vynálezu v žádaném směru neomezuje.

P ř í k l a d 1

1-Benzylamino-2(2-methoxyfenoxy)etan

K roztoku 20,5 g 2-(2-methoxyfenoxy)etylaminu a 13,7 g benzaldehydu ve 100 ml metanolu se přidá 0,2 g oxidu platičitého a směs se za intenzivního třepání ve vodíkové atmosféře (přetlak vodíku je asi 20 kPa) hydrogenuje při asi 20 až 25 °C do zastavení spotřeby vodíku (asi 2 h). Katalyzátor se odsaje, promyje metanolem a z filtrátu se oddestiluje metanol za sníženého tlaku. Odparek (33 g) se roupustí ve 150 ml etheru a bazický produkt se vytřepe do zředěné kyseliny chlorovodíkové. Spojené kyselé vodné roztoky se vytřepou 40 ml etheru a alkalizují 20% roztokem hydroxidu sodného. Vyloučená báze se vytřepe do etheru.

Etherový roztok se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného a po vysušení bezvodným síranem sodným se ether oddestiluje za sníženého tlaku. Získaná surová báze (28,8 g) se čistí destilací za sníženého tlaku. Získá se 26,2 g (83 %) produktu s t. varu 122 až 123 °C při 2,66 Pa. Látka byla analyzována ve formě krystalického hydrochloridu, který má teplotu tání 148 až 149 °C po překrystalování z isopropylalkoholu.

P ř í k l a d 2

1-Benzylamino-2(2-metylfenoxy)etan

Analogickým postupem jako v příkladu 1 se připraví hydrogenací směsi 18,9 g 2-(2-metylfenoxy)etylaminu a 13,9 g benzaldehydu ve 100 ml metanolu za přítomnosti 0,2 g oxidu platičitého 22,6 g surové báze produktu, která se čistí destilací za sníženého tlaku. Získá se 21,5 g (71,3 %) produktu, t. varu 124 až 125 °C při 13,3 Pa. Teplota tání hydrochloridu krystalovaného z isopropylalkoholu je 176 až 177 °C.

P ř í k l a d 3

1-(4-Acetoxy-2,3,5-trimetylfenoxy)-3-/2-(2-methoxyfenoxy)etylamino/-2propanol

Směs 4,9 g 1-(4-acetoxy-2,3,5-trimetylfenoxy)-2,3-epoxypropanu a 4,6 g 1-benzylamino-2(2-methoxyfenoxy)etanu v 31 ml etanolu se zahřívá k varu 6 h. Etanol se odpaří za sníženého tlaku, odparek se rozpustí v etheru a okyselením roztokem chlorovodíku v etheru se vyloučí polopevný hydrochlorid. Promyje se etherem a rozpustí v 50 ml metanolu. K roztoku se přidá katalyzátor, připravený hydrogenací směsi 2,7 g aktivního uhlí, 4,5 ml 10% roztoku chloridu paladnatého a 30 ml metanolu. Směs se hydrogenuje třepáním ve vodíkové atmosféře do skončení spotřeby vodíku (asi 1,5 h). Katalyzátor se odsaje, promyje metanolem a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Pevný odparek (7,8 g) se po rozmíchání s etherem odsaje. Získá se 6,9 g (77,6 %) hydrochloridu titulní látky s teplotou tání 155 až 159 °C. Překrystalováním ze 110 ml isopropylalkoholu se získá 6,0 g (67,5 %) čistého hydrochloridu, teplota tání 162 až 163 °C.

P ř í k l a d 4

1-(4-Hydroxy-2,3,5-trimetylfenoxy)-3/2-(2-methoxyfenoxy)etylamino/-2-propanol

Roztok 11,0 g 1-(4-acetoxy-2,3,5-trimetylfenoxy)-2,3-epoxypropanu a 10,3 g 1-benzylamino-2-(2-methoxyfenoxy)etanu v 70 ml etanolu se zahřívá k varu 6 h. Etanol se oddestiluje za sníženého tlaku. K roztoku odparku v 6 ml etanolu se přidá 26 ml roztoku chlorovodíku v etanolu (0,116 g HCl v ml roztoku) a směs zahřívá k varu 5 h. Směs se odpaří za sníženého tlaku. Odparek představující surový hydrochlorid 1-(4-hydroxy-2,3,5-trimetylfenoxy)-3-/N-benzyl-2-(2-methoxyfenoxy)etylamino/-2-propanolu se podrobí po rozpuštění ve 25 ml metanolu hydrogenaci na katalyzátoru připraveném hydrogenací směsi 10 ml 10% roztoku chloridu paladnatého a 6 g aktivního uhlí v 60 ml metanolu. Hydrogenace se provádí za mírného přetlaku vodíku (23 kPa) do skončení spotřeby vodíku (asi 70 minut). Katalyzátor se odsaje, promyje metanolem a filtrát se odpaří za sníženého tlaku.

Rozpuštěním odparku ve 21 ml isopropylalkoholu a přidáním 45 ml etheru k ochlazenému roztoku vykrystaluje hydrochlorid titulní sloučeniny, který se odsaje a promyje směsí isopropylalkoholu a etheru (1:3). Získá se 15,2 g (92,2 %) hydrochloridu s t. tání 97 až 102 °C. Analyticky čistá látka má po překrytlování z isopropylalkoholu teplotu tání 101 až 103 °C.

P ř í k l a d 5

1-(4-Acetoxy-2,3,5-trimetylfenoxy)-3-/N-benzyl-2-(2-metylfenoxy)-etylamino/-2-propanol

Směs 12,5 g 1-(4-acetoxy-2,3,5-trimetylfenoxy)-2,3-epoxypropanu a 11,0 g 1-benzylamino-2-(2-metylfenoxy)etanu v 80 ml etanolu se zahřívá k varu 6 h. Etanol se oddestiluje za sníženého tlaku, olejovitý odparek (25,8 g) se rozpustí v 50 ml etheru a roztok se okyslí na pH asi 5 přidáním roztoku chlorovodíku v etheru. Vyloučený hydrochlorid promytím etherem a stáním několik hodin pod etherem prokrytluje. Získá se 21,0 g (87 %) hydrochloridu s teplotou tání 115 až 127 °C. Analyticky čistá látka má po krystalizaci z isopropylalkoholu teplotu tání 127 až 130 °C.

P ř í k l a d 6

1-(4-Acetoxy-2,3,5-trimetylfenoxy)-3-/2-(2-metylfenoxy)etylamino/-2-propanol

K roztoku hydrochloridu, produktu z příkladu 5, ve 120 ml metanolu se přidá katalyzátor připravený hydrogenací směsi 6,8 g aktivního uhlí a 11,5 ml 10% roztoku chloridu paladnatého v metanolu a směs se přepe ve vodíkové atmosféře za mírného přetlaku vodíku do skončení spotřeby vodíku (asi 1,5 h). Katalyzátor se odsaje, promyje metanolem a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Krystalický odparek (24 g, t. tání 158 až 165 °C) se překrytluje se 140 ml etanolu. Získá se 15,5 g (93,4 %) hydrochloridu titulní sloučeniny s teplotou tání 166 až 167 °C. Analyticky čistý hydrochlorid taje po překrytlování z etanolu při 168 až 169 °C.

P ř í k l a d 7

1-(4-Hydroxy-2,3,5-trimetylfenoxy)-3-/2-(2-metylfenoxy)etylamino/-2-propanol

Směs 7,0 g hydrochloridu 1-(4-acetoxy-2,3,5-trimetylfenoxy)-3-/2-(2-metylfenoxy)etylamino/-2-propanolu a 7 ml konc. kyseliny chlorovodíkové v 50 ml etanolu se zahřívá k varu 9 h. Po ochlazení a stání několik hodin při asi 5 °C vykrystaluje 5,9 g (93,2 %) hydrochloridu produktu s teplotou tání 184 až 186 °C. Analyticky čistý produkt má po překrytlování teplotu tání 194 až 195 °C.

P ř í k l a d 8

1-/4-(2-Methoxyetyl) fenoxý/-3-/N-benzyl-2-(2-methoxy)-etylamo/-2-propanol

Roztok 9,2 g 1-/4-(2-methoxyetyl) fenoxý/-2,3-epoxypropanu a 10,3 g 1-benzylamo-2-(2-metyloxyfenoxý)etylaminu v 70 ml etanolu se zahřívá k varu 7 h. Oddestilováním etanolu za sníženého tlaku se získá 19,8 g olejového odparku, který stáním zkrystalizuje. Po překrystalování z 60 ml cyklohexanu se získá 17,4 g (92,9 %) titulní sloučeniny s teplotou tání 60 až 62 °C. Analyticky čistá látka taje při 61 až 62 °C.

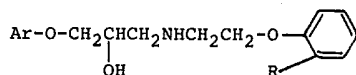
P ř í k l a d 9

1-/4-(2-Methoxyetyl) fenoxý/-3-/2-(2-methoxyfenoxý)etylamo/-2-propanol

K promíchané suspenzi 5,4 g aktivního uhlí ve směsi 10 ml 10% roztoku chloridu paladnatého a 50 ml metanolu se přidá roztok 17,0 báze, produktu z příkladu 8, v 50 ml metanolu okyselený konc. kyselinou chlorovodíkovou na pH 2. Směs se ohřeje na teplotu asi 40 °C a při této teplotě se hydrogenuje třepáním ve vodíkové atmosféře za mírného přetlaku vodíku (asi 23 kPa) do zastavení spotřeby vodíku (asi 10 minut). Katalyzátor se odsaje a promyje metanolem. Opařením filtrátu se získá nekystalický hydrochlorid produktu, který se převede alkalizací vodným roztokem hydroxydu sodného na bázi. Báze se vytřepe do metylenchloridu. Metylenchloridový roztok se promyje vodou, nasyceným roztokem chloridu sodného a po vysušení bezvodným síranem sodným se metylenchlorid oddestiluje za sníženého tlaku. Odparek se překrystaluje z etheru a získá se 14,0 g krystalické báze produktu, která při stanovení teploty tání mění krystalovou formu při 38 až 40 °C a taje při 54 až 56 °C. Na krystalický hydrochlorid se převede rozpuštěním ve 20 ml isopropylalkoholu, okyselením roztoku roztokem chlorovodíku v etheru a přidáním 40 ml etheru. Po stání několik hodin při asi 5 °C se hydrochlorid odsaje a promyje směsí isopropylalkoholu a etheru (1:4). Získá se 13,6 g (88,5 %) hydrochloridu, který podle elementární analýzy krystaluje ve formě hemihydrátu. Má teplotu tání 93,5 až 94,5 °C.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Deriváty 1-fenoxý-3-fenoxýetylamo-2-propanolu obecného vzorce I



ve kterém Ar značí 4-acetoxý-2,3,5-trimetylfenyl, 4-hydroxý-2,3,5-trimetylfenyl, nebo 4-(2-methoxyetyl)fenyl a R značí methoxyskupinu nebo metyl, a jejich adiční soli s farmaceuticky vhodnými anorganickými a organickými kyselinami.

2. Způsob přípravy derivátů 1-fenoxý-3-fenoxýetylamo-2-propanolu obecného vzorce I podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakcí epoxidů obecného vzorce II



ve kterém Ar' značí 4-acetoxý-2,3,5-trimetylfenyl nebo 4-(2-methoxyetyl)fenyl, se sekundárními aminy obecného vzorce IV



ve kterém R značí methoxyskupinu nebo metyl, připraví terciární aminy obecného vzorce V



ve kterém Ar' a R znamenají totéž jako ve vzorci II a IV, a N-benzylskupina se odstraní katalytickou hydrogenací, přičemž při přípravě látek obecného vzorce I, ve kterém Ar značí 4-hydroxy-3,3,5-trimetylfenyl, se odštěpení 0-acetyl skupiny provádí buď ve stadiu terciárních aminů obecného vzorce V, v němž Ar značí 4-acetoxy-2,3,5-trimetylfenyl a R značí methoxyskupinu, nebo metyl, a v získaných produktech se odstraní N-benzylskupina katalytickou hydrogenací, nebo ve stadiu látek obecného vzorce I, v němž Ar značí 4-acetoxy-2,3,5-trimetylfenyla R methoxyskupinu nebo metyl.

3. Způsob přípravy podle bodu 2, vyznačující se tím, že se reakce epoxidů obecného vzorce II se sekundárními aminy obecného vzorce IV provádí v nižším alifatickém alkoholu s 1 až 4 atomy uhlíku, s výhodou v etanolu při teplotě varu reakční směsi.

4. Způsob přípravy podle bodu 2, vyznačující se tím, že se odštěpení N-benzylskupiny katalytickou hydrogenací provádí za použití paládia na aktivním uhlí jako katalyzátoru v nižším alifatickém alkoholu s 1 až 4 atomy uhlíku, například v metanolu, při teplotě 20 až 50 °C.

5. Způsob přípravy derivátů 1-fenoxy-3-fenoxyetylaminu-2-propanolu obecného vzorce I, ve kterém Ar značí 4-hydroxy-2,3,5-trimetylfenyl a R značí methoskupinu nebo metyl, podle bodu 2, vyznačující se tím, že se odštěpení 0-acetyl skupiny provádí působením chlórovodíku nebo kyseliny chlorovodíkové v nižším alifatickém alkoholu s 1 až 4 atomy uhlíku, například v etanolu, při teplotě varu reakční směsi.