

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

199579
(11) (B2)



URAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 20 02 75
(21) (PV 4232-77)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 20 02 74
(CI-1449) Maďarská lidová republika

(40) Zveřejněno 31 10 79

(45) Vydáno 15 07 83

(51) Int. Cl.³
C 07 C 91/08

(72)
Autor vynálezu

HARSÁNYI KÁLMÁN dr. ing., KORBONITS DEZSÖ dr. ing., BUDAPEŠT,
MOLNÁR ERZSÉBET dr., SZÖDLIGET a SZEGI JÓZSEF dr.,
DEBRECEN (MLR)

(73)
Majitel patentu

CHINOLIN GYÓGYSZER ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA RT.,
BUDAPEŠT (MLR)

[54] Způsob výroby nových aryloxyaminobutanolů, jejich stereoisomerů
a netoxických adičních solí s kyselinami

1

Předmětem vynálezu je způsob výroby nových aryloxyaminobutanolů, jejich stereoisomerů a netoxických adičních solí s kyselinami.

Vynález rovněž popisuje léčivé preparáty, které obsahují tyto sloučeniny.

K léčení poruch srdečního rytmu jakož i ke zmírnění potíží při angině pectoris se používá různých β -sympatholytik, jejichž společným znakem je, že obsahují zbytek 1-aryloxy-3-alkylaminopropan-2-olu. Pro jejich použití je kontraindikací astma, poněvadž uvedené sloučeniny mohou vyvolávat astmatické záchvaty ochromením β -receptorů v bronchiích. Pro svůj zeslabující účinek na srdce se tyto sloučeniny nemohou podávat při dokompenzaci a infarktu.

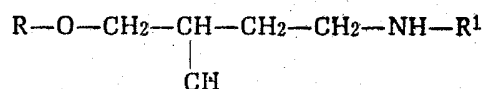
Účelem zkoumání, podniknutého v rámci vynálezu v oblasti blokování β -receptorů, bylo vyrobit farmaceuticky účinné látky, u nichž se za zachování, popřípadě zvýšení antiarytmických a jiných výhodných farmaceutických účinků nevyskytují výše uvedené nežádoucí vedlejší účinky nebo jen v menší míře.

Bylo zjištěno, že je možno získat látky, které vyhovují vytyčenému úkolu, když se místo obecně používaných aryloxyaminopropanolů vyrobí aryloxyaminobutanoly.

Předmětem vynálezu je tedy způsob vý-

2

roby nových aryloxyaminobutanolů obecného vzorce I



(I),

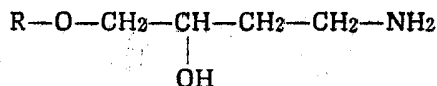
kde

R znamená naftylovou nebo fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou alkylovou skupinou s 1 až 3 atomy uhlíku nebo 1 až 2 atomy halogenu, a

R¹ znamená alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu s 5 až 7 atomy uhlíku, v kruhu nebo fenypropylovou skupinu,

jakož i jejich stereoisomerů a netoxických adičních solí těchto sloučenin s kyselinami.

Způsob podle vynálezu k výrobě aryloxyaminobutanolů obecného vzorce I se vyznačuje tím, že se 1-aryloxy-2-hydroxy-4-aminobutan obecného vzorce II



(II),

kde

R má výše uvedený význam, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III



kde

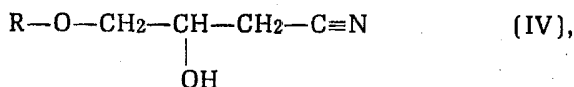
R₁ má výše uvedený význam a

X znamená atom halogenu, a získaná sloučenina obecného vzorce I se popřípadě převede ve svou netoxickou adiční sůl s kyselinou nebo se uvolní ze své soli.

Znamená-li symbol R substituovanou naftylovou nebo fenylovou skupinu, přicházejí jako substituenty v úvahu s výhodou 1 až 2 atomy halogenu nebo alkylové skupiny. Alkylová skupina ve významu symbolu R₁ má 1 až 3 atomy uhlíku a může být například methylovou, ethylovou, propylovou nebo isopropylovou skupinou. Znamená-li R₁ cykloalkylovou skupinu, má tato skupina 5 až 7 atomů uhlíku, tedy může to být například cyklohexylová, cyklopentylová nebo cykloheptylová skupina. Symbol X jako odštěpující se skupina, která je s výhodou alkylovatelná, znamená halogen, jako chlor, brom nebo jod.

Při způsobu podle vynálezu se kondenzační reakce sloučenin obecného vzorce II se sloučeninami obecného vzorce III provádí varem v organickém rozpouštědle, s výhodou v alkanolu nebo dimethylformamidu, přičemž se s výhodou používá látky, vázající odštěpující se molekulu. V případě halogenodíkových kyselin může být tato látka například zásaditá; s výhodou se používá uhličitánů alkalických kovů, například uhličitánu draselného, uhličitánu sodného nebo hydrogenuhlíčitánu sodného.

Výchozí sloučeniny obecného vzorce II se získají redukcí sloučenin obecného vzorce IV



Tato redukce se provádí katalytickou hydrogenací nebo hydridy kovů, přičemž se pracuje v prostředí rozpouštědla. Provádí-li se redukce katalyticky, používá se jako rozpouštědel s výhodou alkanolů, jako katalyzátoru platiny nebo s výhodou Ranyova niklu a redukuje za tlaku 0,5 až 0,8 MPa.

Netoxické soli sloučenin obecného vzorce I se získají o sobě známým způsobem, za použití anorganických nebo organických solí. Výhodné jsou maleináty sloučenin obecného vzorce I.

Sloučeniny podle vynálezu jsou velmi dobrými β -sympatholytiky, vhodnými specificky pro srdce. V rámci farmakologických výzkumů jsou porovnávány se třemi ve farmaci dobře známými a obecně používanými

látkami, majícími blokuji účinek na β -receptory. Těmito třemi referenčními látkami jsou hydrochlorid 1-isopropylamino-3-(1-naftylloxy)-propan-2-olu (Propranolol hydrochlorid, Inderal), hydrochlorid 1-isopropylamino-3-(2-allyloxyfenoxi)-propan-2-olu (Oxprenolol hydrochlorid, Trasicor) a 4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-acetanilid (Practolol, Dalzic).

Mnohé ze sloučenin, vyrobené způsobem podle vynálezu se vyznačují vynikajícím účinkem. Zejména je třeba uvést maleinát 1-(1-naftylloxy)-4-cyklohexylaminobutan-2-olu — v dalším označovaný jako sloučenina A — jehož akutní toxicita, měřená intravenózně na myši, činí LD₅₀ = 50 mg/kg, zatímco tato hodnota u Propranololu je 37,5 mg/kg, u Oxprenololu 45,5 mg/kg a u Practololu 132,5 mg/kg.

Na žabí srdce, izolované podle Strauba, má sloučenina A podobně jako uvedené tři referenční látky záporný chronotropní a záporný inotropní účinek. Kladný chronotropní a inotropní účinek Isoproterenolu nemůže být neutralizován Oxprenolem a Propranololem, zatímco sloučeninou A a Practolem je možno tento škodlivý účinek odvrátit.

Při pokusu na žábě podle Trendelenburga vyvolává sloučenina A rozšíření krevních cév, které se projevuje 20 až 28% zvýšením počtu kapek, zatímco referenční látky nemají na počet kapek žádný vliv.

U preparátu srdce krysy podle Langendorffa se použitím sloučeniny A podobně jako referenčními látkami snížil počet tepů. Ke snížení urychlení tepu, vyvolaného Isoproterenolem, se ukázaly jako nejvhodnější sloučenina A a Propranolol.

Jak bylo prokázáno pokusy na zajících, nejsou frekvence dýchání a objem vdechovaného vzduchu ovlivněny sloučeninou A podobně jako nejsou ovlivněny referenčními látkami.

Pokud jde o účinek, který má sloučenina A na koronární oběh psů s otevřeným hrudníkem, u nichž se provádí umělé dýchání, je sloučenina A přibližně rovnocenná sloučeninám Inderal, Trasicor a Dalzic, to jest v menších množstvích nemá žádný účinek, kdežto ve velkých dávkách vyvolává mírné snížení průtoku koronárními cévami.

Na preparátech srdce-plíce koček, připravených podle Starlinga, se sloučenina A nevyznačuje žádným účinkem zeslabujícím srdeční činnost. Arytmie, vyvolaná u koček Strophantinem, se sloučeninou A odvrátí, toxicita Strophantinu se sníží. V tomto ohledu se Propranolol vyznačuje týmž účinkem, zatímco účinek Oxprenololu a Practololu je silnější.

Je třeba zdůraznit, že pokud jde o odvrácení arytmie, vyvolané Aconitinem u krys, překonává účinek vyvolaný sloučeninou A ochranný účinek všech tří použitých referenčních látek. Výhodou sloučenin, vyrobených způsobem podle vynálezu je, že mají specifický účinek na srdce a tím je možno

těchto sloučenin použít mnohem obecněji než známých preparátů a to vzhledem k význačnému poklesu nežádoucích vedlejších účinků. Tato specifická vyplývá zcela charakteristicky z toho, že — i když sloučenina A má u různě vyvolaných arytmí nebo v mnoha případech i lepší účinek než uvedené tři referenční látky — tato sloučenina, pokud jde o vyvolání nežádoucích bronchiálních křečí, vyvolá podstatně slabší reakci, jak je patrné z dále uvedeného popisu.

Morče se nechá vdechovat 0,3% roztok histaminu ve formě spraye. U skupiny kontrolních zvířat vyvolá toto vdechování bronchiální křeče během 112 sekund. U zvířat, jimž byly předem podány Propranolol, Oxprenolol a Practolol, dojde k bronchiálním křečím již po 20 až 25 sekundách po vdechnutí histaminového spraye, zatímco u morčat, jimž byla předem podána sloučenina A se bronchiální křeče vyskytnou teprve po 75 až 80 sekundách.

U pokusů, provedených rovněž na morčatech za účelem překontrolování těchto výsledků, bylo dosaženo srovnatelných výsledků, pokud jde o bronchiální křeče vyvolané histaminem. Zatímco preparáty Inderal, Trasicor a Dalzic zkracují dobu do výskytu bronchiálních křečí o 25 až 45 %, nemá sloučenina A na tuto dobu prakticky žádný vliv.

Vynález rovněž popisuje léčivé preparáty, které obsahují látky, vyrobené způsobem podle vynálezu. Sloučeniny obecného vzorce I se mohou formulovat v léčivé preparáty s farmaceuticky vhodnými, netoxickými, tuhými nebo kapalnými plnivy nebo nosiči. Tyto preparáty mohou být v podobě pevných látek a to ve formě tablet, povlečených tablet, enterosolventních dražé, pilulek nebo tobolek, avšak i kapalně, například ve formě suspenzí, roztoků nebo emulzí. Tyto léčivé preparáty mohou popřípadě obsahovat i jiné farmaceuticky účinné látky.

Z nových sloučenin, připravených způsobem podle vynálezu, se vyznačují výhodnými účinky zejména tyto:

maleinát 1-(1-naftyloxy)-2-hydroxy-4-cyklohexylaminobutanu,

maleinát 1-(1-naftyloxy)-2-hydroxy-4-(4-fenyl-2-propyl)-aminobutanu,

maleinát 1-(2,3-dichlorfenoxy)-2-hydroxy-4-isopropylaminobutanu,

maleinát 1-fenoxy-2-hydroxy-4-(1-fenyl-2-propyl)aminobutanu,

maleinát 1-fenoxy-2-hydroxy-4-cyklohexylaminobutanu.

Vynález je blíže objasněn dále uvedenými příklady, jimiž však jeho rozsah není nikterak omezen.

Příklad 1

Směs, sestávající z 1,56 g (0,0068 molu) 1-(1-naftyloxy)-2-hydroxy-4-aminobutanu, 3,7 g (0,03 molu) isopropylbromidu, 0,7 g (0,007 molu) uhličitanu sodného, 200 ml jodidu draselného a 15 ml ethanolu, se zahřívá ze míchání po 30 hodin pod zpětným chladičem. Po oddestilování rozpouštědla se zbytek vyjme zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a jedenkrát vytřepe etherem. Kyselá fáze se zalkalizuje 20% louhem sodným, načež se protřepe etherem. Spojené etherové fáze se promyjí a vysuší síranem hořečnatým. Zbytek, získaný po oddestilování etheru, se nechá reagovat s 0,0067 molu kyseliny maleinové. Získá se tím maleinát 1-(1-naftyloxy)-2-hydroxy-4-isopropylaminobutanu, který po překrystalování z isopropanolu taje při teplotě v rozmezí 147 až 149 stupňů Celsia.

Obdobným postupem je možno připravit tyto sloučeniny:

1-(1-naftyloxy)-2-hydroxy-4-cyklohexylaminobutan,
teplota tání maleinátu 163 až 165 °C,

1-(1-naftyloxy)-2-hydroxy-4-(1-fenylprop-2-yl)-aminobutan,
teplota tání maleinátu 152 až 155 °C.

1-fenoxy-2-hydroxy-4-cyklohexylaminobutan,
teplota tání maleinátu 110 až 112 °C,

1-fenoxy-2-hydroxy-4-(1-fenylprop-2-yl)-aminobutan,
teplota tání maleinátu 123 až 124 °C, a

1-(2,3-dichlorfenoxy)-2-hydroxy-4-isopropylaminobutan,
teplota tání maleinátu 127 °C.

Příklad 2

Směs, sestávající z 92,4 g (0,406 molu) nitrilu kyseliny 3-(1-naftyloxy)-3-hydroxymáselné, 500 ml 10% methanolového roztoku čpavku a 20 g Raneyova niklu, se hydrogenuje v třepacím autoklávu při tlaku 0,6 až 0,7 MPa. Po dokončení pohlcování vodíku se katalyzátor odfiltruje a filtrát se odpaří do sucha za sníženého tlaku. Zbytek se vyjme 100 ml etheru. Získá se 8,46 g (90 % teoretického množství) 1-(1-naftyloxy)-2-hydroxy-4-aminobutanu, který taje při teplotě 73 až 75 °C.

Příklad 3

88,6 g (0,5 molu) nitrilu kyseliny 4-fenoxy-3-hydroxymáselné se hydrogenuje v 500 mililitrech 10% methanolového roztoku čpavku v přítomnosti 20 g Raneyova niklu v třepacím autoklávu za tlaku 0,6 až 0,7

MPa. Po odfiltrování katalyzátoru a odpaření se získá 85 g (94 % teoretického množství) 1-fenoxy-2-hydroxy-4-aminobutanu ve formě viskózního oleje. Získaný produkt stáhním pomalu ztuhne a je možno ho bezprostředně ihned použít.

Příklad 4

42,7 g (0,174 molu) 1-(2,3-dichlorfenoxy)-2-hydroxy-3-kyanopropanu se hydrogenuje za tlaku 0,5 MPa v přítomnosti Raneyova niklu ve 200 ml 10% methanolového roztoku čpavku. Zbytek, získaný po odfiltrování a odpaření (téměř kvantitativní výtěžek), ztuhne. Získaný 1-(2,3-dichlorfenoxy)-2-hydroxy-4-aminobutan taje po překrystalování z ethylacetátu při teplotě v rozmezí 102 až 104 °C. K dalšímu zpracování je možno použít produktu v surovém stavu.

Příklad 5

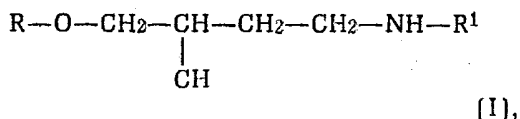
Výroba tablet

maleinát 1-(1-naftyloxy)- -2-hydroxy-4-cyklo- hexylaminobutanu	40 g
kukuřičný škrob	164 g
fosforečnan vápenatý	240 g
stearan hořečnatý	1 g
	445 g

Z důkladně navzájem promísených složek se nejprve vyrobí granulát a z něho se vytluče 100 kusů tablet, každá o hmotnosti 445 miligramů. Každá tableta obsahuje 40 mg účinné látky.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

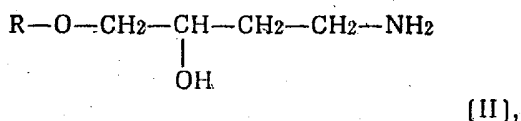
1. Způsob výroby nových aryloxyaminobutanolů obecného vzorce I



kde

R znamená naftylovou nebo fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo 1 až 2 atomy halogenu, a

R¹ znamená alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu s 5 až 7 atomy uhlíku v kruhu nebo fenypropylovou skupinu, jakož i jejich stereoisomerů a netoxických adičních solí těchto sloučenin s kyselinami, vyznačující se tím, že se 1-aryloxy-2-hydroxy-4-aminobutan obecného vzorce II



kde

R má výše uvedený význam, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III



kde

R¹ má výše uvedený význam a

X znamená atom halogenu, a získaná sloučenina obecného vzorce I se popřípadě převede ve svou netoxickou adiční sůl reakcí s kyselinou nebo se uvolní ze své soli.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se kondenzační reakce provádí v organickém rozpouštědle, s výhodou v alkanolu nebo v dimethylformamidu.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se kondenzační reakce provádí v přítomnosti zásady, s výhodou v přítomnosti uhličitanu sodného.