

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENÍU

238943

(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 C 91/22

/22/ Prihlášené 13 03 84

/21/ PV 1802-84

(40) Zverejnené 15 05 85

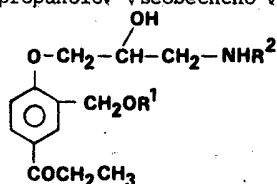
(45) Vydané 16 03 87

(75)
Autor vynálezu

ČIŽMÁRIKOVÁ RŮŽENA RNDr. CSc., BRATISLAVA,
BOROVANSKÝ ALOIS doc. PhMr. RNDr. CSc., BRNO, KOZLOVSKÝ JÁN RNDr. CSc.,
ŠVEC PAVEL MUDr. CSc., BEDEROVÁ EVA RNDr. CSc., DINGOVÁ ANNA Pharm. Dr.,
BRATISLAVA

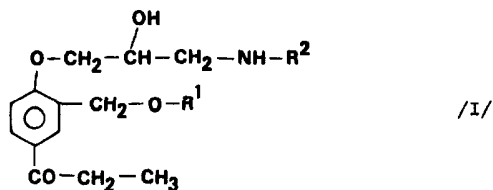
(54) 4-(3-alkylamino-2-hydroxypropoxy)-3-(alkoxymethyl)-propiofenóny
a spôsoby ich výroby

Vynález sa týka nových 1-aryloxy-3-
-amino-2-propanolov všeobecného vzorca I



kde R¹ je nasýtený alebo rozvetvený alkyl
s 1-10 atómami uhlíka a R² znamená rozvet-
vený alkyl s 3-4 atómami uhlíka /izopropyl,
terc. butyl/a 4 spôsobov prípravy týchto
zlúčenín. Pripravené látky vykazujú beta-
lytickú a antiarytmickú účinnosť. U vyšších
analogov bola zistená povrchová lokálne
anestetická a antimikróbna aktivita.
Využitie týchto látok sa predpokladá
v oblasti biologicky účinných látok.

Vynález sa týka nových 1-aryloxy-3-amino-2-propanolov všeobecného vzorca I



kde R^1 je nasýtený alebo rozvetvený alkyl s 1 - 10 uhlíkmi a R^2 znamená rozvetvený alkyl s 3 - 4 uhlíkmi /izopropyl, terc. butyl/. Vynález sa týka tiež solí substituovaných aryl-oxyaminopropanolov všeobecného vzorca I, ako i spôsobov, ktorými možno deriváty aryl-oxyaminopropanolov všeobecného vzorca I pripraviť.

Na základe literárnej rešerše ako i patentovej literatúry látky uvedené pod všeobecným vzorcom I sú originálne, doteraz v literatúre nepopísané, ktoré vykazujú typické účinky betalytik ako je u aryl-oxyaminopropanolov iným spôsobom substituovaných /Cs. pat. 128 471, US. pat. 3 466 376, GER. Offen 2 645 710, 2 106 209, CH. pat. 451 114, 453 363/.

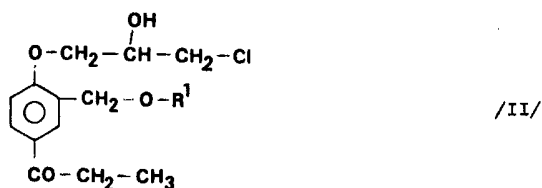
Študované látky vykazujú antiizoprenalínovú a antiarytmickú aktivitu. Pri hodnotení antiizoprenalínovej aktivity na spontánne tepajúcich predsieňach morčiat sa významne účinnou ukázala látka č. 5 s pracovným označením FP33. Hodnota PA_2 tejto látky je podobná ako u štandardu praktololu.

U analógov s vyšším počtom uhlíkov ako 5 v alkoxy skupine bola zistená povrchová lokálno anestetická a antimikróbna aktivita. Látka č. 25 s pracovným označením FP93 na gram-pozitívne kmene *Staphylococcus aureus* a kvasinky *Candida albicans* vykazuje vyššiu aktivitu ako štandard benzođodecíniumchlorid.

Orientačné hodnotenie akútnej toxicity s.c. aplikovaných vodných roztokov študovaných látok ukázalo, že LD_{50} týchto látok sa pohybuje v rozmedzí 300-600 mg.kg⁻¹, čo zodpovedá toxicite v klinickej praxi používaných betalytik napr. metipranololu.

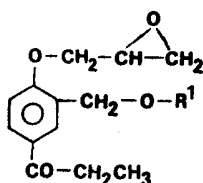
4-/3-alkylamino-2-hydroxypropoxy/-3-/alkoxymetyl/propiofenóny všeobecného vzorca I je možné podľa vynálezu pripraviť rôznymi spôsobmi napr. tak, že sa nechá reagovať

a/ zlúčenina všeobecného vzorca II



v ktorom R^1 znamená to isté ako vo vzorci I s primárnym amínom všeobecného vzorca NH_2R^2 , v ktorom R^2 znamená to isté ako vo vzorci I

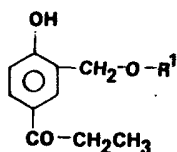
b/ zlúčenina všeobecného vzorca III



/III/

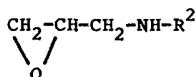
v ktorom R^1 znamená to isté ako vo vzorci I s primárnym amínom všeobecného vzorca NH_2R^2 ,
v ktorom R^2 znamená to isté ako vo vzorci I

c/ zlúčenina všeobecného vzorca IV



/IV/

v ktorom R^1 znamená to isté ako vo vzorci I s 1-alkylamino-2,3-epoxypropánom všeobecného vzorca V

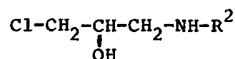


/V/

v ktorom R^2 znamená to isté ako vo vzorci I

d/ zlúčenina všeobecného vzorca IV

v ktorom R^1 znamená to isté ako vo vzorci I s 1-alkylamino-3-chlór-2-propanolom všeobecného vzorca VI



/VI/

v ktorom R^2 znamená to isté ako vo vzorci I.

Pri príprave podľa spôsobov vynálezu prebieha reakcia medzi obidvoma východiskovými zložkami v spôsoboch a/ a b/ v prostredí alkoholu pri teplote varu reakčnej zmesi. V spôsoboch c/ a d/ prebieha reakcia v prostredí vody za katalytického účinku hydroxidu alkalického kovu napríklad hydroxidu sodného pri teplote miestnosti.

Po skončení reakcie sa reakčná zmes spracuje po oddestilovaní organického rozpúšťadla vytrepaním bázy do éteru. Z tohto roztoku je možné pripraviť priamo soľ, ktorú je možné ďalej čistiť kryštalizáciou z organického rozpúšťadla alebo zo zmesi rozpúšťadiel.

Z pripravených solí sa ako vhodné ukázali soli s organickými kyselinami napr. fumarát, citrát, šťavelan, vínán atď. Podrobnosti prípravy sú uvedené v nasledujúcich príkladoch:

P r í k l a d 1

4-/3-izopropylamino-2-hydroxypropoxy/-3-/propoxymetyl/propiofenón /FP33/

K roztoku 0,04 mol 4-/2-hydroxy-3-chlórpropoxy/-3-/propoxymetyl/propiofenónu v 50 ml izopropylalkoholu sa pridá 0,05 mol izopropylamínu. Reačná zmes sa zahrieva 24 hodín pri teplote varu reakčnej zmesi.

Po vychladnutí reakčnej zmesi sa rozpúšťadlo a nezreagovaný amín vákuovo oddestilujú, odparok sa rozpustí v zriedenej kyseline chlorovodíkovej, pretrepe trikrát éterom a z vodnej oddelenej vrstvy sa alkalizáciou uvoľní báza, ktorá sa vytrepe do éteru.

Po vysušení bzv. síranom horečnatým sa z filtrátu pridaním éterického roztoku kyseliny fumarovej vylúči fumarát, ktorý sa prekryštalizuje z etylacetátu. T. t. 137-9 °C.

P r í k l a d 2

4-/3-izopropylamino-2-hydroxypropoxy/-3-/izopropoxymetyl/propiofenón FP3i3

K roztoku 0,08 mol 4-/2,3-epoxypropoxy/-3-/izopropoxymetyl/propiofenónu v 100 ml etylalkoholu sa pridá 0,16 mol izopropylamínu. Reakčná zmes sa zahrieva 3 hodiny pri teplote 30 °C a 4 hodiny pri teplote varu reakčnej zmesi.

Po ukončení reakcie sa etylalkohol a nezreagovaný amín vákuovo oddestilujú, k odparku sa pridá 50 ml vody a báza sa trikrát vytrepe do éteru. Po vysušení bezvodým síranom horečnatým sa z filtrátu pridaním éterického roztoku kyseliny fumarovej vylúči fumarát, ktorý sa prekryštalizuje z izopropylalkoholu /t.t. 160-2 °C/.

P r í k l a d 3

4-/izopropylamino-2-hydroxypropoxy/-3-/hexyloxymetyl/propiofenón /FP63/

Roztok 0,02 mol 3-hexyloxymetyl-4-hydroxypropiofenónu, 3 ml 1-terc. butylamino-2,3-epoxypropán a 20 ml vody s 0,2 ml konc. roztoku hydroxidu sodného sa mieša 6 hodín pri teplote miestnosti.

Z vytvorenej olejovitej vrstvy sa príslušná báza získa vytrepaním reakčnej zmesi éterom. Po vysušení éterického roztoku bzv. síranom horečnatým sa z filtrátu pridaním éterického roztoku kyseliny fumarovej vylúči fumarát, ktorý sa prekryštalizuje z etylacetátu /t.t. 119-21 °C/.

P r í k l a d 4

4-/terc.butylamino-2-hydroxypropoxy/-3-/propoxymetyl/propiofenón /FP34/

K roztoku 0,02 mol 3-propoxymetyl-4-hydroxypropiofenónu v 60 ml 4% roztoku hydroxidu sodného sa pridá 0,02 mol hydrochloridu 1-chlór-3-terc. butylamino-2-propanolu. Reakčná zmes sa pri teplote miestnosti mieša 24 hodín.

Príslušná báza sa získa vytrepaním reakčnej zmesi do éteru. Po vysušení bzv. síranom horečnatým sa z filtrátu pridaním éterického roztoku kyseliny fumarovej vylúči fumarát, ktorý sa prekryštalizuje z etylacetátu /t.t. 183-4 °C/.

S použitím uvedených metód boli pripravené tieto nové látky:

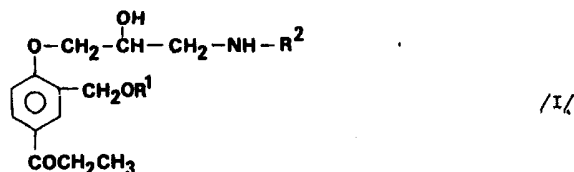
1. 4-/3-izopropylamino-2-hydroxypropoxy/-3-/metoxymetyl/propiofenón fumarát 129-31 °C /etylacetát/ /FP13/

2. 4-/3-terc. butylamino-2-hydroxypropoxy/-3-/metoxymetyl/propiofenón fumarát t.t. 185-7 °C /izopropylalkohol/ /FP14/
3. 4-/3-izopropylamino-2-hydroxypropoxy/-3-/etoxymetyl/propiofenón fumarát t.t. 142-4 °C /etylacetát/ /FP23/
4. 4-/3-terc. butylamino-2-hydroxypropoxy/-3-/etoxymetyl/propiofenón fumarát t.t. 179-82 °C /etylacetát-etanol/ /FP24/
5. 4-/3-izopropylamino-2-hydroxypropoxy/-3-/propoxymetyl/propiofenón fumarát t.t. 137-8 °C /etylacetát/ /FP33/
6. 4-/3-terc. butylamino-2-hydroxypropoxy/-3-/propoxymetyl/propiofenón fumarát t.t. 183-5 °C /izopropylalkohol/ /FP34/
7. 4-/3-izopropylamino-2-hydroxypropoxy/-3-/izopropoxymetyl/propiofenón fumarát t.t. 160-2 °C /izopropylalkohol/ /FP 313/
8. 4-/3-terc. butylamino-2-hydroxypropoxy/-3-/izopropoxymetyl/propiofenón fumarát t.t. 201-3 °C /izopropylalkohol/ /FP314/
9. 4-/3-izopropylamino-2-hydroxypropoxy/-3-/butoxymetyl/propiofenón fumarát t.t. 137-9 °C /etylacetát/ /FP43/
10. 4-/3-terc. butylamino-2-hydroxypropoxy/-3-/butoxymetyl/propiofenón fumarát t.t. 182-5 °C /izopropylalkohol/ /FP44/
11. 4-/3-izopropylamino-2-hydroxypropoxy/-3-/izobutoxymetyl/propiofenón fumarát t.t. 150-3 °C /etylacetát/ /FP413/
12. 4-/3-terc. butylamino-2-hydroxypropoxy/-3-/izobutoxymetyl/propiofenón fumarát t.t. 199-202 °C /izopropylalkohol/ /FP414/
13. 4-/3-izopropylamino-2-hydroxypropoxy/-3-/sek. butoxymetyl/propiofenón fumarát t.t. 157-9 °C /etylacetát/ /FP4s3/
14. 4-/3-terc. butylamino-2-hydroxypropoxy/-3-/sek. butoxymetyl/propiofenón fumarát t.t. 198-201 °C /izopropylalkohol/ /FP4s4/
15. 4-/3-izopropylamino-2-hydroxypropoxy/-3-/pentyloxymetyl/propiofenón fumarát t.t. 145-6 °C /etylacetát/ /FP53/
16. 4-/3-terc. butylamino-2-hydroxypropoxy/-3-/pentyloxymetyl/propiofenón fumarát t.t. 184-7 °C /izopropylalkohol/ /FP54/
17. 4-/3-izopropylamino-2-hydroxypropoxy/-3-/izopentyloxymetyl/propiofenón fumarát t.t. 145-6 °C /etylacetát/ /FP513/
18. 4-/3-terc. butylamino-2-hydroxypropoxy/-3-/izopentyloxymetyl/propiofenón fumarát t.t. 193-4 °C /izopropylalkohol/ /FP514/
19. 4-/3-izopropylamino-2-hydroxypropoxy/-3-/hexyloxymetyl/propiofenón t.t. 119-121 °C /etylacetát/ /FP63/, fumarát
20. 4-/3-terc. butylamino-2-hydroxypropoxy/-3-/hexyloxymetyl/propiofenón fumarát t.t. 165-8 °C /etylacetát/ /FP64/
21. 4-/3-izopropylamino-2-hydroxypropoxy/-3-/heptyloxymetyl/propiofenón fumarát t.t. 120-2 °C /etylacetát/ /FP73/
22. 4-/3-terc. butylamino-2-hydroxypropoxy/-3-/heptyloxymetyl/propiofenón fumarát t.t. 169-71 °C /etylacetát-etanol/ /FP74/
23. 4-/3-izopropylamino-2-hydroxypropoxy/-3-/oktyloxymetyl/propiofenón fumarát t.t. 106-8 °C /etylacetát/ /FP83/
24. 4-/3-terc. butylamino-2-hydroxypropoxy/-3-/oktyloxymetyl/propiofenón fumarát t.t. 160-2 °C /etylacetát/ /FP84/
25. 4-/3-izopropylamino-2-hydroxypropoxy/-3-/nonyloxymetyl/propiofenón fumarát t.t. 122-5 °C /etylacetát/ /FP93/
26. 4-/3-terc. butylamino-2-hydroxypropoxy/-3-/nonyloxymetyl/propiofenón fumarát t.t. 169-71 °C /etylacetát/ /FP94/
27. 4-/3-izopropylamino-2-hydroxypropoxy/-3-/decyloxymetyl/propiofenón fumarát t.t. 84-6 °C /etylacetát/ /FP103/

Pripravené fumaráty /č. 1-26/ sú v pomere báza : kyselina fumarová 2 : 1, fumarát č. 27 je v pomere 1 : 1. Štruktúra pripravených zlúčenín bola overená elementárnou analýzou /uhlík, vodík, dusík/ a vyhodnotením infračervených, ultrafialových, ¹H-NMR a hmotnostných spektier.

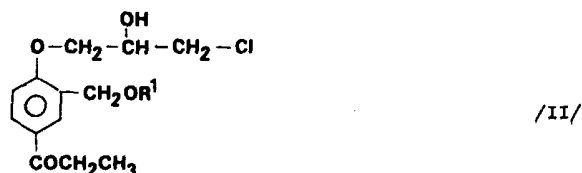
P R E D M E T V Y N Á L E Z U

1. 4-/3-alkylamino-2-hydroxypropoxy/-3-/alkoxymetyl/propiofenóny všeobecného vzorca I



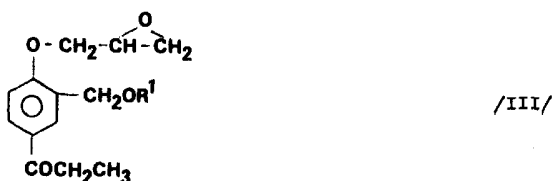
v ktorom R^1 je nasýtený alebo rozvetvený alkyl s 1 - 10 uhlíkmi a R^2 znamená rozvetvený alkyl s 3 - 4 atómami uhlíka.

2. Spôsob prípravy 4-/3-alkylamino-2-hydroxypropoxy/-3-/alkometyl/propiofenónov všeobecného vzorca I podľa bodu 1 vyznačujúci sa tým, že sa nechá reagovať zlučenina všeobecného vzorca II,



v ktorom R^1 a R^2 znamená to isté ako vo vzorci I s primárnym amínom všeobecného vzorca H_2NR^2 , v ktorom R^2 znamená to isté ako vo vzorci I, v prostredí alkoholu s 1 - 3 atómami uhlíka 24 hodín pri teplote varu reakčnej zmesi.

3. Spôsob prípravy 4-/3-alkylamino-2-hydroxypropoxy/-3-/alkoxytyl/propiofenónov všeobecného vzorca I podľa bodu 1 vyznačujúci sa tým, že sa nechá reagovať zlučenina všeobecného vzorca III,

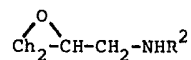


v ktorom R^1 a R^2 znamená to isté ako vo vzorci I s primárnym amínom všeobecného vzorca H_2NR^2 , v ktorom R^2 znamená to isté ako vo vzorci I, v prostredí alkoholu s 1 až 3 atómami uhlíka pri teplote varu reakčnej zmesi.

4. Spôsob prípravy 4-/3-alkylamino-2-hydroxypropoxy/-3-/alkoxymetyl/propiofenónov všeobecného vzorca I podľa bodu 1 vyznačujúci sa tým, že sa nechá reagovať zlučenina všeobecného vzorca IV



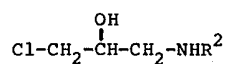
v ktorom R^1 a R^2 znamená to isté ako vo vzorci I, s alkylamino-2,3-epoxypropánom všeobecného vzorca V



/V/

v ktorom R^2 znamená to isté ako vo vzorci I, v prostredí vody za katalýzy alkalického kovu s výhodou hydroxidom sodným.

5. Spôsob prípravy 4-/3-alkylamino-2-hydroxypropoxy/-3-/alkoxymetyl/propiofenónov všeobecného vzorca I vyznačujúci sa tým, že sa nechá reagovať zlúčenina všeobecného vzorca IV, v ktorom R^1 znamená to isté ako vo vzorci I s 1-alkylamino-3-chlór-2-propanolom všeobecného vzorca VI



/VI/

v ktorom R^2 znamená to isté ako vo vzorci I, v prostredí vody za katalytického pôsobenia hydroxidu alkalického kovu pri laboratórnej teplote.