



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

246205

(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 C 93/06

(22) Přihlášeno 12 05 84

(21) PV 3529-84

(40) Zveřejněno 13 02 86

(45) Vydáno 15 09 87

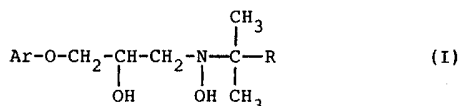
(75)

Autor vynálezu

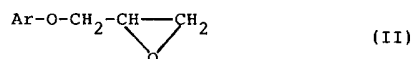
BLÁHA LUDVÍK ing. CSc., RAJŠNER MIROSLAV ing. CSc.,
TRČKA VÁCLAV doc. MUDr. DrSc., ŠMÍD MILAN MUDr., PRAHA

(54) Způsob přípravy N-hydroxyderivátů aryloxypropanolaminů

Způsob přípravy beta-adrenolyticky účinných
N-hydroxyderivátů aryloxypropanolaminů obecného
vzorce I



ve kterém Ar značí 1-naftyl-, 4-acetoxy-2,3,5-
-trimetylfenyl- nebo 4-acetamidofenylskupinu
a R značí H nebo metyl, reakcí epoxidů obecného
vzorce II



ve kterém Ar má tentýž význam jako ve vzorci
I, s N-isopropylhydroxylaminem nebo N-terc-
butylhydroxylaminem v polárním organickém
rozpouštědle, s výhodou v etanolu.

Vynález se týká způsobu přípravy N-hydroxyderivátů aryloxypropanolaminů obecného vzorce I



ve kterém Ar značí 1-naftyl-, 4-acetoxy-2,3,5-trimetylfenyl- nebo 4-acetamidofenylskupinu a R značí H nebo metyl.

Látky obecného vzorce I lze podle vynálezu připravit reakcí epoxidu obecného vzorce II



ve kterém Ar značí totéž jako ve vzorci I, s N-alkylhydroxylaminem obecného vzorce III



ve kterém R značí H nebo metyl. Tato reakce se provádí tak, že se epoxid obecného vzorce II rozpustí v přebytku množství N-alkylhydroxylaminu obecného vzorce III a roztok se udržuje při teplotě 20 až 60 °C několik hodin až několik dnů nebo výhodněji smícháním epoxidu obecného vzorce II s 10 až 30% přebytkem N-alkylhydroxylaminu obecného vzorce III a provedením reakce v polárním organickém rozpouštědle, s výhodou v etanolu při 20 °C až teplotě varu reakční směsi.

Báze obecného vzorce I se izolují buď oddestilováním rozpouštědla za sníženého tlaku, roztrpáním odparku mezi vodu a organické rozpouštědlo nemísitelné s vodou, například éter a odpařením organického rozpouštědla nebo zředěním reakční směsi přebytkem vody, vytřepáním produktu do organického rozpouštědla nemísitelného s vodou, například do éteru a odpařením rozpouštědla. Získané báze obecného vzorce I se mohou neutralizací farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami převést na adiční soli.

Výchozí epoxidy obecného vzorce II a N-alkylhydroxylaminy obecného vzorce III jsou vesměs známé, v odborné literatuře popsané látky.

N-hydroxyderiváty aryloxypropanolaminů obecného vzorce I jsou převážně nové látky. Známý je jen oxalát a hydrobromid (látky vzorce I, v němž Ar značí 1-naftylskupinu a R značí H (N-hydroxypropranolol). Byly připraveny reakcí 1-naftyloxy-3-brom-2-propanolu s N-isopropylhydroxylaminem ve vroucím metanolu po dobu 10 h, chromatografií izolovaného produktu na silikagelu a neutralizací získané báze kyselinou šťavelovou nebo bromovodíkovou (S. Zhang se spol., J. Med. Chem. 26, 457 /1983/). Oxalát byl získán ve výtěžku 36 %. Tyto soli N-hydroxypropranololu, který je předpokládaným metabolitem známého, klinicky používaného beta-blokátoru propranololu, byly připraveny pro vyzkoušení jejich případné mutagenní aktivity Amesovým testem na mikroorganismu Salmonella typhimurinum.

N-hydroxyderiváty aryloxypropanolaminů obecného vzorce I jsou předpokládanými metabolity aryloxypropanolaminů propranololu, metipranololu a practololu, které jsou pro své inhibiční účinky na beta-adrenergní receptory klinicky využívány při léčení ischemické srdeční choroby, hypertenze a některých srdečních arytmií.

Je obecně známo, že zavedení dalšího substituentu, například metylskupiny na dusík molekul známých beta-adrenolyticky účinných aryloxypropanolaminů vede ke ztrátě beta-adrenolytické aktivity. Nyní bylo s překvapením zjištěno, že N-hydroxyderiváty aryloxypropanolaminů

obecného vzorce I, jejichž příprava je předmětem tohoto vynálezu, vykazují v pokusech na zvířatech značnou beta-adrenolytickou aktivitu, přičemž jejich akutní toxicita je ve srovnání s příslušnými N-nehydroxylovanými aryloxypropanolaminy výrazně nižší. Mají tedy předpoklady pro využití při léčení ischemické srdeční choroby, hypertenze a některých druhů arytmií u lidí.

Z hlediska výše beta-adrenolytické aktivity je výhodná látka vzorce I, v němž A je 4-acetoxy-2,3,5-trimetylfenylskupina a R je H (N-hydroxymetipranolol), která blokuje odpověď tepové frekvence na podání isoprenalinu na králících, krysách, opicích i na izolovaných spontánně tepajících pravých srdečních předsíních králíků, i když v dávkách vyšších než jsou účinné dávky metipranololu. Výrazný je však rozdíl v akutní toxicitě N-hydroxymetipranololu a metipranololu. Při i. v. podání u myši je stanovená LD 50 pro N-hydroxymetipranolol 180 mg/kg, zatímco LD 50 metipranololu je 35 mg/kg a při perorálním podání je LD 50 metipranololu 350 mg/kg, kdežto dávka 700 mg/kg N-hydroxymetipranololu nevyvolala žádné toxické příznaky.

Podrobnosti způsobu přípravy podle vynálezu jsou uvedeny v následujících příkladech provedení, které však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

P ř í k l a d 1

1-(N-hydroxyisopropylamino)-3-(4-acetoxy-2,3,5-trimetylfenyl)-2-propanol (N-hydroxymetipranolol)

K roztoku 57,5 g 1-(4-acetoxy-2,3,5-trimetylfenyl)-2,3-epoxypropanu v 600 ml etanolu se přidá 21,6 g N-isopropylhydroxylaminu a vzniklý roztok se ponechá 16 h při teplotě asi 22 °C v klidu. Pak se zahřívá na teplotu 70 °C 7 h. Etanol se oddestiluje za sníženého tlaku na rotační vakuové odparce a odparek se rozpustí v 600 ml éteru. Éterový roztok se protřepe 4x 150 ml vody a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem sodným a éter se oddestiluje na rotační vakuové odparce z lázně 40 °C teplé. Olejovitý odparek (71,9 g), představující surovou bázi N-hydroxymetipranololu se rozpustí v 70 ml etanolu, k roztoku se přidá 12,8 g kyseliny fumarové a směs se míchá a zahřívá na asi 60 °C. Ze vzniklého roztoku se oddestiluje etanol za sníženého tlaku, odparek se rozpustí ve 340 ml éteru a roztok se nechá v klidu několik hodin při teplotě 0 °C. Vykřystalovaný fumarát se odsaje a promyje éterem. Získá se 61,7 g (70 % teorie) produktu s t.t. 95 až 96 °C. Analyticky čistá látka má po překrystalování z éteru tutéž teplotu tání. Identita byla potvrzena elementární analýzou ($C_{19}H_{29}NO_7$) a NMR spektrem.

P ř í k l a d 2

1-(N-hydroxy-terc.butylamino)-3-(4-acetoxy-2,3,5-trimetylfenyl)-2-propanol

K roztoku 10 g 1-(4-acetoxy-2,3,5-trimetylfenyl)-2,3-epoxypropanu ve 35 ml etanolu se přidá 4,3 g N-terc.butylhydroxylaminu a vzniklý roztok se ponechá 16 h při teplotě asi 22 °C v klidu. Pak se zahřívá na 70 °C 8 h. Po ochlazení se reakční směs zředí 150 ml vody a vyloučený olejovitý produkt se vytřepe do éteru (1x 100 ml a 2x 50 ml). Spojené éterové roztoky se promyjí 2x 50 ml vody, nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší bezvodým síranem sodným. Oddestilováním éteru na rotační vakuové odparce se získá surová báze produktu (12,7 g), která se převede na krystalický fumarát. Rozpustí se v 50 ml éteru, k roztoku se přidá 2,15 g kyseliny fumarové a směs se zahřívá k varu až vznikne čirý roztok. Po několika hodinách při 5 °C vykřystaluje fumarát, který se odsaje a promyje éterem, 7,0 g (44 % teorie), t.t. 99 až 103 °C. Analyticky čistý fumarát má po překrystalování z éteru t.t. 103 až 105 °C. Identita byla ověřena elementární analýzou ($C_{20}H_{31}NO_7$).

P ř í k l a d 3

1-(N-hydroxyisopropylamino)-3-(1-naftyloxy)-2-propanol (N-hydroxypropranolol)

K roztoku 1-(1-naftyloxy)-2,3-epoxypropanu (6,0 g) v 90 ml ethanolu se přidá 3,4 g N-isopropylhydroxylaminu a získaný roztok se ponechá při teplotě asi 22 °C 16 h v klidu. Pak se zahřívá 8 h na teplotu 80 °C. Etanol se oddestiluje na rotační vakuové odparce a odparek se rozpustí ve 150 ml éteru. Éterový roztok se vytřepe 4x 50 ml vody, nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší bezvodým síranem sodným. Éter se oddestiluje na rotační vakuové odparce. Olejovitý odparek (8,4 g) představující surovou bázi N-hydroxypropranololu se rozpustí ve 12,5 ml isopropanolu, roztok se okyselí přidáním roztoku chlorovodíku v éteru a zředí 50 ml éteru. Vykřystalovaný produkt se odsaje a promyje éterem. Získá se 4,4 g (47 % teorie) hydrochloridu N-hydroxypropranololu, t.t. 128 až 131 °C, Analyticky čistá látka překřystalovaná ze směsi isopropanolu a éteru má t.t. 130 až 133 °C. Identita byla potvrzena elementární analýzou ($C_{16}H_{22}ClNO_3$) a NMR spektrem.

P ř í k l a d 4

1-(N-hydroxyisopropylamino)-3-(4-acetamidofenyl)-2-propanol (N-hydroxypractolol)

K roztoku 22,0 g 1-(4-acetamidofenoxy)-2,3-epoxypropanu ve 235 ml ethanolu se přidá 12,0 g N-isopropylhydroxylaminu a směs se zahřívá 3 h na 75 °C. Po stání přes noc při teplotě asi 22 °C se etanol oddestiluje na rotační vakuové odparce. Odparek se zahřeje s 200 ml éteru k varu, přičemž zkrystaluje. Po ochlazení se vykřystalovaná látka odsaje a promyje éterem. Získá se 18 g (60 % teorie) báze N-hydroxypractololu, t.t. 116 až 117 °C. Struktura byla potvrzena NMR spektrem a elementární analýzou ($C_{14}H_{22}N_2O_4$).

P R E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob přípravy N-hydroxyderivátů aryloxypropanolaminů obecného vzorce I



ve kterém Ar značí 1-naftyl-, 4-acetoxy-2,3,5-trimetylfenyl- nebo 4-acetamidofenylskupinu a R značí H nebo metylskupinu a jejich adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se nechá reagovat epoxid obecného vzorce II



ve kterém Ar má tentýž význam jako ve vzorci I, s N-alkylhydroxylaminem obecného vzorce III



ve kterém R značí totéž jako ve vzorci I, v polárním organickém rozpouštědle, načež se vzniklá báze obecného vzorce I izoluje nebo se převádí neutralizací anorganickými nebo organickými kyselinami na adiční soli.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se reakce provádí v etanolu, při teplotách od 20 °C až k teplotě varu reakční směsi.