

Synthese von potentiellen Naftopidil-Metaboliten

Bernhard Kutscher, Jürgen Engel, Ilona Fleischhauer und Georg Niebch^{†)}

ASTA Medica AG, Postfach 100105, W-6000 Frankfurt/Main, Deutschland

Eingegangen am 21. August 1992, in überarbeiteter Form am 7. Oktober 1992

Synthesis of Potential Naftopidil Metabolites

Es wird über die Synthese von vier potentiellen Metaboliten [Desmethyl-Naftopidil (1), 4-(Phenyl)-hydroxy-Naftopidil (2), 4-(Naphthyl)-hydroxy-Naftopidil (3), Desnaphthyl-Naftopidil (4)] des selektiven α_1 -Antagonisten Naftopidil berichtet.

The synthesis of four proposed metabolites 1-4 of Naftopidil, a selective α_1 -antagonist, is reported. These compounds comprise hydroxylated and demethylated derivatives and a cleavage product of Naftopidil.

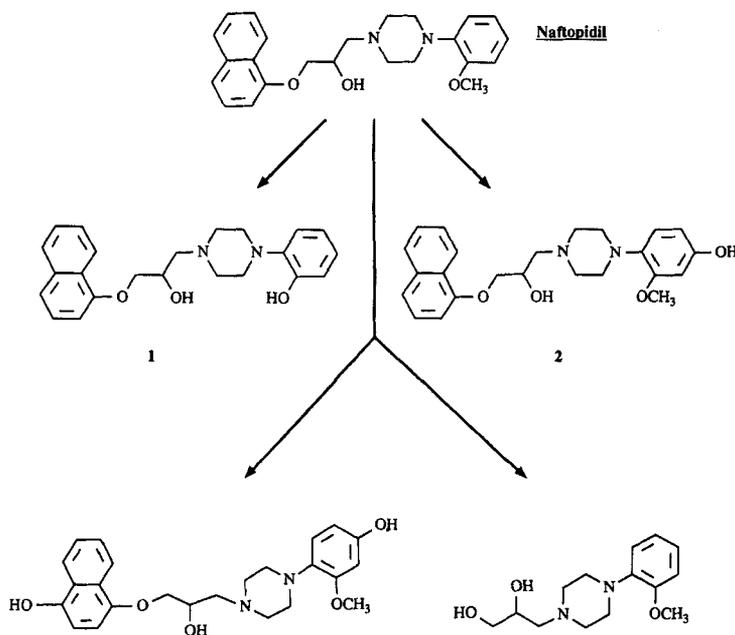
Der selektive α_1 -Antagonist Naftopidil¹⁾ ((R,S)-1-[(2-Methoxyphenyl)-4-piperazinyl]-3-(1-naphthyloxy)-2-propanol, CAS 571149-07-2) ist ein neuer antihypertensiver Wirkstoff, der sich derzeit in klinischer Entwicklung zur Behandlung von arteriellem Bluthochdruck befindet. Naftopidil wirkt in klinischen Prüfungen antihyperton, wobei - im Gegensatz zu den herkömmlichen α_1 -Rezeptorblockern vom Typ des Prazosin - kein sogenannter "first-dose-Effekt" auftritt²⁾.

Aus Metabolismus-Studien³⁾ werden die im Schema 1 dargestellten Metaboliten postuliert. Zur Struktursicherung sowie zur pharmakologischen Charakterisierung war die Synthese dieser potentiellen Metaboliten erforderlich.

Synthese

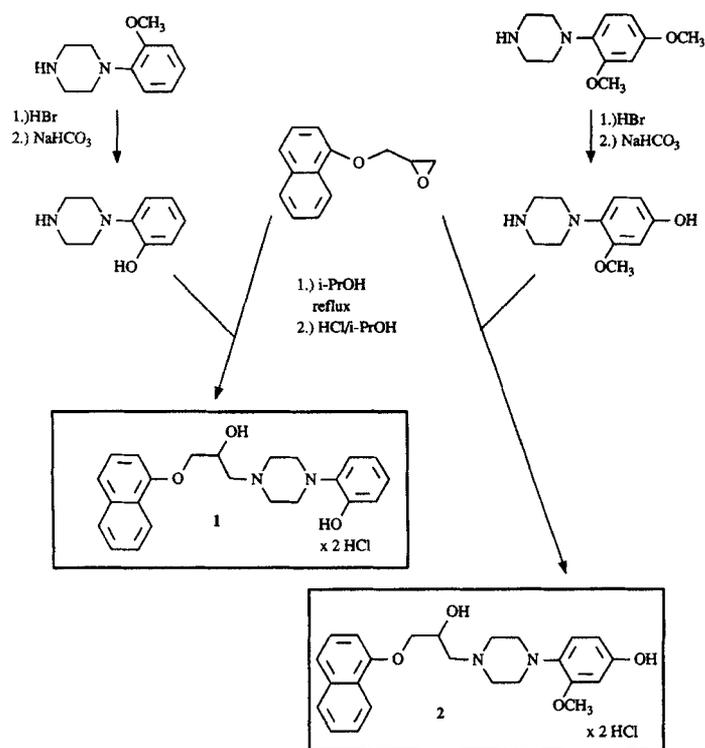
Die Metaboliten 1 (Desmethyl-Naftopidil) und 2 (4-(Phenyl)-hydroxy-Naftopidil) wurden analog der Naftopidilsynthese¹⁾ durch Umsetzung von α -Naphthol mit Epichlorhydrin und anschließende Reaktion mit 2-Hydroxy- bzw. 4-Hydroxy-2-methoxy-phenylpiperazin (Schema 2) synthetisiert. Die Hydroxyphenylpiperazine wurden durch Etherspaltung aus den entspr. Methoxyderivaten erhalten⁴⁾.

Zur Synthese von 3 (4-(Naphthyl)-hydroxy-Naftopidil) wurde zunächst 1,4-Dihydroxynaphthalin selektiv zu 5

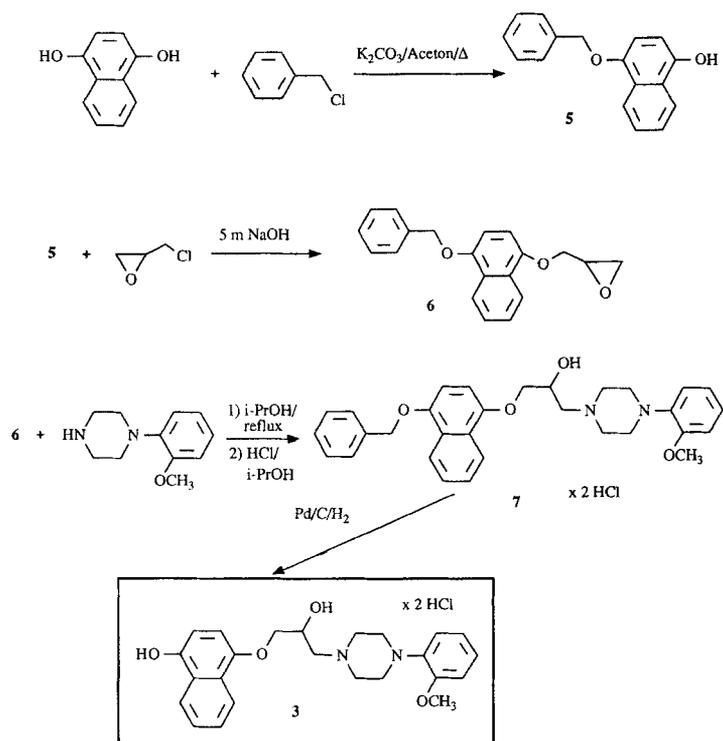


Schema 1

^{†)} Herrn Prof. Dr. Klaus Hafner, Darmstadt, zum 65. Geburtstag gewidmet.

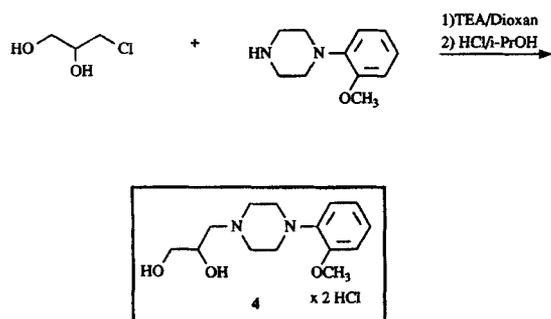


Schema 2



Schema 3

monobenzilyliert (Schema 3), danach folgte Umsetzung mit Epichlorhydrin und in üblicher Weise die Kondensation mit 2-Methoxyphenylpiperazin. Durch hydrogenolytische Spaltung von **7** (1-(2-Methoxyphenylpiperazinyl)-3-[1-(4-benzyloxy)naphthoxy]-2-propanol) mit Pd/C wurde **3** erhalten (Schema 3). - **4** wurde gemäß Schema 4 durch Umsetzung von 2-Methoxy-phenylpiperazin mit 1-Chlor-2,3-dihydroxypropan hergestellt.



Scheme 4

Der Metabolismus des Naftopidils³⁾ ist bei Ratte, Hund, Maus und Mensch qualitativ ähnlich. Naftopidil und die pharmakologisch aktiven Hauptmetaboliten⁵⁾ des menschlichen Blutplasmas wurden mittels HPLC im Rahmen von Pharmakokinetik-Studien quantifiziert⁶⁾. Die Phenyl- oder Naphthyl-Gruppe von Naftopidil wird bevorzugt hydroxyliert ((Phenyl)hydroxy-Metabolit **2**, (Naphthyl)hydroxy-Metabolit **3**). Ein weiterer wichtiger Metabolit, vor allem bei Ratte und Mensch, ist der Propylenglycol-Metabolit **4**. Naftopidil wird nur in geringem Ausmaß demethyliert. Desmethyl-Naftopidil (**1**), der (Phenyl)hydroxy- (**2**) und der (Naphthyl)hydroxy-Metabolit (**3**) besitzen eine ähnliche Affinität zum α_1 -Adrenozeptor wie Naftopidil und tragen zur langanhaltenden Wirkung bei.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Schmelzpunktgerät der Fa. Büchi nach Tottoli, unkorrigiert.- Präp. HPLC-Trennungen: Delta Prep 3000-Anlage, Fa. Waters, Vydac C-18-Säulen (15-20 μm).- ¹H-NMR-Messungen: AM 250 (Fa. Bruker).- CI/EI-Massenspektren (70 eV): Finnigan-MAT 8200.

1-[1-(2-Hydroxyphenyl)piperazin-4-yl]-3-(1-naphthoxy)-2-propanol-Dihydrochlorid (**1**)

4.56 g (0.025 mol) 1-(2-Hydroxyphenyl)-piperazin und 5.6 g (0.028 mol) 2,3-Epoxypropylnaphthylether¹ werden in 50 ml 2-Propanol gelöst und 5 h unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Danach wird mit weiteren 50 ml 2-Propanol verdünnt und mit 2-propanolischer HCl angesäuert. Es fällt ein voluminöses Produkt aus, das abgesaugt, mehrmals mit 2-Propanol gewaschen und aus Methanol umkristallisiert wird. Ausb. 8.8 g (77%), Schmp. 249-250°C.- 250 MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 3.04-3.82 (m; 10 H, 5 x N-CH₂), 4.11 (m; 2H, O-CH₂-), 4.60 (m; 1H, CH-OH), 6.41 (breites s; 3H, 2 x OH und HNR₃), 6.74-7.10 (m; 5H arom.), 7.33-7.65 (m; 4H arom.), 7.88 (dd, J₁ = 8.3 Hz, J₂ = 1.3 Hz; 1H arom.), 8.32 (dd, J₁ = 8.3 Hz, J₂ = 1.3 Hz; 1H arom.), 10.70 (breites s; 1H,

Phenyl-NH). Bei Zusatz von D₂O verschwinden die Signale bei δ = 6.41 und 10.70.- C₂₃H₂₈Cl₂N₂O₃ (451.4) Ber. C 61.20 H 6.25 N 6.21 Gef. C 61.1/61.2 H 6.2/6.3 N 6.1/6.2.

1-[1-(4-Hydroxy-2-methoxyphenyl)piperazin-4-yl]-3-(1-naphthoxy)-2-propanol-Dihydrochlorid (**2**)

Die Lösung aus 4.16 g (0.02 mol) 1-(2-Methoxy-4-hydroxyphenyl)-piperazin und 4.2 g (0.021 mol) 2,3-Epoxypropylnaphthylether¹⁾ in 50 ml 2-Propanol wird 4 h unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird eingeeengt, der teerartige Rückstand in Methanol gelöst. Es wird mit 2-propanolischer HCl angesäuert und vorsichtig Ether zugefügt. Es fällt ein öliges Produkt aus. Von diesem wird abgegossen. Die Lösung wird mit Aceton verdünnt. Nach kurzer Zeit beginnt Substanz auszukristallisieren. Nach beendeter Kristallisation wird abgesaugt und erneut aus Methanol/Ether umkristallisiert. Ausb. 4.8 g (50%), Schmp. 230-232°C.- MS (EI, 70 eV): m/z = 408 (28%, M⁺), 221 (100%), 70 (30%).- 250 MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 3.30-3.98 (m; 10 H, 5 x N-CH₂), 3.80 (s; 3H, OCH₃), 4.15 (m; 2H, O-CH₂-), 4.65 (m; 1H, CH-OH), 6.39 (dd, J₁ = 8.3 Hz, J₂ = 1.3 Hz; 1H arom.), 6.56 (d, J = 1.3 Hz; 1H arom.), 6.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H arom.), 7.15 (breites d, J = 8.3 Hz; 1H arom.), 7.34-7.60 (m; 4H arom.), 7.88 (dd, J₁ = 8.3 Hz, J₂ = 1.3 Hz; 1H arom.), 8.32 (dd, J₁ = 8.3 Hz, J₂ = 1.3 Hz; 1H arom.), 11.30 (sehr breites s, 1H Phenyl-NH). Die restlichen aciden H geben ein sehr breites Signal zwischen 7.90-9.40 ppm. Dieses Signal und das Signal bei 11.30 ppm verschwinden bei Zusatz von D₂O.- C₂₄H₃₀Cl₂N₂O₄ (481.4) Ber. C 59.87 H 6.28 N 5.82 Gef. C 59.6/59.7 H 6.3/6.4 N 5.8/5.9.

1-[1-(2-Methoxyphenyl)piperazin-4-yl]-3-(4-hydroxy-1-naphthoxy)-2-propanol Dihydrochlorid (**3**)

a) 1-Benzoyloxy-4-hydroxynaphthalin (**5**)

23.7 g (0.147 mol) 1,4-Dihydroxynaphthalin (durch Ausschütteln der etherischen Lösung mit Na-dithionitlösung gereinigt!) werden in 200 ml Aceton gelöst. Nach Zufügen von 20.3 g (0.147 mol) pulverisiertem K₂CO₃ und Erhitzen auf Rückflußtemp. werden im Laufe von 60 min 18.6 g (16.9 ml) Benzylchlorid zugegeben. Danach wird 4 h unter Rühren und Rückfluß erhitzt, eingeeengt, der Rückstand mit 100 ml Wasser versetzt und mit Ether extrahiert. Die Etherlösung wird mit MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt, der teerartige Rückstand mit Cyclohexan extrahiert. Die vereinten Auszüge werden abgekühlt, um weitere Mengen teerartiges Produkt abzuscheiden. Danach kristallisiert die reine Substanz aus. Sie wird mit Cyclohexan gewaschen und getrocknet. Ausb. 4.3 g (11.9%), Schmp. 118-119°C.- MS (EI, 70 eV): m/e 250 (40%, M⁺), 159 (100%, M - CH₂C₆H₅)⁺, 91 (98%).- 250 MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 5.20 (s; 2H, O-CH₂), 6.78 (d; J = 8.3 Hz, 1H arom.), 6.88 (d; J = 8.3 Hz, 1H arom.), 7.30-7.53 (m; 7H arom.), 8.10-8.21 (m; 2H arom.), 9.60 (s; 1H, -OH; D₂O-Austausch).- C₁₇H₁₄O₂ (250.3) Ber. C 81.58% H 5.64 Gef. C 81.9/82.0 H 5.6/5.6.

b) 1-Benzoyloxy-4-(2,3-epoxypropyl)-naphthylether (**6**)

Zu einer Lösung von 4.3 g (0.017 mol) **5** in 15 ml (0.19 mol) Epichlorhydrin, die unter Rühren auf ihren Siedepunkt erhitzt wird, werden vorsichtig 3.7 ml 5 m NaOH (0.0187 mol) getropft. Die Apparatur ist mit einem Wasserabscheider versehen, so daß das Wasser mit Epichlorhydrin azeotrop aus dem Reaktionsgemisch abdestilliert wird. Nach Abdestillieren der theoretischen Wassermenge wird noch 1 h unter Rühren und Rückfluß erhitzt, danach mit 50 ml Toluol versetzt, von anorganischen Bestandteilen abfiltriert und die Lösung i.Vak. eingeeengt. Die Substanz wird ohne weitere Reinigung für die nächste Reaktion eingesetzt.- Ausb. 6.1 g.

c) *1-[1-(2-Methoxyphenyl)piperazin-4-yl]-3-(4-benzyloxy-1-naphthyl)-2-propanol-Dihydrochlorid (7)*

Eine Lösung von 5.2 g (0.017 mol) 1-Benzyloxy-4-(2,3-epoxypropyl)-naphthylether und 8.3 g (0.034 mol) 1-(2-Methoxyphenyl)piperazin in 50 ml 2-Propanol wird unter Zusatz von 1 ml Wasser ca. 5 h unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Danach wird eingengt und der ölige Rückstand an Kieselgel (Geduran S, 60; Elutionsmittel: 90 CH₂Cl₂; 10 CH₃OH; 1 NH₃ 25% wäbrig) gereinigt. Nach Einengen der gesammelten Eluate wird der Rückstand in Methanol gelöst, mit 2-propanolischer HCl angesäuert und mit Ether bis zur beginnenden Trübung versetzt. Das auskristallisierte Produkt wird abgesaugt, mit Aceton gewaschen und erneut aus Methanol/Ether umkristallisiert. Ausb. 4.8 g (56%), Schmp. 143-145°C.- 60 MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 3.00-3.70 (m; 10 H, 5 x N-CH₂-), 3.72 (s; 3H, OCH₃), 3.90-4.20 (m; 2H, O-CH₂-), 4.33-4.72 (m; 1H, CH-OH), 6.67-7.04 (m; 6H arom.), 6.72-7.70 (m; 7H arom.), 7.80-8.41 (m; 4H arom., und OH, NH), 10.68-11.40 (sehr breit; 1H, Phenyl-NH). Zusatz von D₂O verringert die Intensität des Signals bei 7.80-8.41 ppm, das Signal bei 10.68-11.40 ppm verschwindet.- C₃₁H₃₆Cl₂N₂O₄ (571.5) Ber. C 65.1 H 6.35 N 4.9 Gef. C 64.2/64.3 H 6.2/6.3 N 4.5/4.7.

1-[1-(2-Methoxyphenyl)piperazin-4-yl]-3-(4-hydroxy-1-naphthyl)-2-propanol Dihydrochlorid (3)

2.8 g (0.005 mol) Benzyloxyverbindung **6** werden in 50 ml Methanol über Pd/C 10% bei 45-50°C unter dem H₂-Druck einer 60 cm hohen Wassersäule hydriert. Nach etwa 2 h ist die H₂-Aufnahme beendet. Die entstandene Substanz ist schwer löslich, so daß sie schon während ihres Entstehens aus der Lösung kristallisiert. Es werden etwa 150 ml Methanol hinzugefügt, unter Rühren wird zum Sieden erhitzt und der Katalysator durch Heißfiltration entfernt. Danach wird i.Vak. weitgehend eingengt, das Kristallat abgesaugt, mit Methanol gewaschen und getrocknet. Ausb. 2.3 g (95%), Schmp. 225-226°C.- MS (EI, 70 eV): m/e = 408 (18%, M⁺), 205 (100), 190 (20), 70 (28).- 250 MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 3.15-3.75 (m; 10 H, 5 x N-CH₂-), 3.75 (s; 3H, OCH₃), 3.98-4.18 (m; 2H, O-CH₂), 4.57-4.61 (m; 1H, CH-OH); 6.82 (s; 2H arom.), 6.90-7.15 (m; 4H arom.), 7.45-7.58 (m; 2H arom.), 8.09-8.20 (m; 1H arom.), 8.22-

8.32 (m; 1H arom.), 8.89-9.90 (sehr breit; 2H, OH und NH), 11.00 (breites s; 1H, NH).

Die Signale bei 8.89-9.90 ppm und 11.00 ppm verschwinden bei Zusatz von D₂O.- C₂₄H₃₀Cl₂N₂O₄ (481.4) Ber. C 59.88 H 6.28 N 5.82 Gef. C 59.7/60.1 H 6.2/6.3 N 5.6/5.7.

3-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazinyl]-1,2-propanediol Dihydrochlorid (4)

Die Lösung aus 9.6 g (0.05 mol) 1-(2-Methoxyphenyl)-piperazin, 5.5 g (0.05 mol) 1-Chlor-2,3-dihydroxypropan und 10 ml (0.075 mol) Triethylamin in 50 ml Dioxan wird 36 h unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Danach wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand mit 50 ml Wasser versetzt, und nach Zufügen von 100 ml Ether wird gut geschüttelt. Die org. Phase wird abgetrennt, mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und mit 2-propanolischer HCl angesäuert. Die kristalline Substanz wird abgesaugt und aus Methanol/Ether umkristallisiert. Ausb. 3 g (18%), Schmp. 224-225°C.- 250 MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 3.02-3.77 (m; 12 H, 6 x CH₂), 3.82 (s; 3H, OCH₃), 4.01-4.15 (m; 1H, -CH-OH), 6.86-7.14 (m; 4H arom.), 7.75-8.45 (sehr breites s; 3H, 2 x -OH, -NH), 10.76 (breites s; 1H, -NH).- C₁₄H₂₄Cl₂N₂O₃ (339.3) Ber. C 49.56 H 7.13 N 8.25 Gef. C 49.3/49.6 H 6.8/6.9 N 8.2/8.2.

Literatur

- 1 DE 2408804 (Boehringer Mannheim), gemeinsame Entwicklung von Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim, und ASTA Medica AG, Frankfurt/Main.
- 2 *Drugs of the Future*, **1987**, *12*, 31-33.
- 3 G. Niebch, - unveröffentlichte Berichte sowie G. Niebch, M. Locher, G. Peter, H.O. Borbe, *Arzneim. Forsch.* **1991**, *41*, 1027-1032.
- 4 R.A. Lyon, M. Titeler, J.D. McKenney, P.S. Magie, R.A. Glennon, *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 630-634.
- 5 DE 39 18 542 (Boehringer Mannheim).
- 6 G. Niebch, H.O. Borbe, E. Besenfelder, *J. Chromatog. Biomed. Appl.* **1990**, *534*, 247-252.

[Ph86]