

Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 857–863 (1979)

## Etherderivate des 3-Amino-1,2-propandiols, 2. Mitt.<sup>1)</sup>

# Synthese und Pharmakologische Untersuchung von N-substituierten Derivaten des 1-Cycloalkyloxy-3-amino-2-propanols

Damjan Dantshev\*, Atanas Georgiev\*\*, Elena Tschalina, Dobrinka Dobreva-Usunova und Duschka Staneva

Pharmazeutische Fakultät der Medizinischen Akademie und \*\*Chemisch-Pharmazeutisches Forschungsinstitut, Sofia, Dunav-Str. 2, 1000 Sofia, Bulgarien

Eingegangen am 29. Dezember 1978

---

Es wurden die N-substituierten Derivate des 1-Cycloalkyloxy-3-amino-2-propanols **2a–j** durch Reaktion der 1-Cycloalkyloxy-2,3-epoxypropane **1a** und **1b** mit primären Aminen synthetisiert. Die Hydrogenmaleate der neuen Verbindungen wurden pharmakologisch getestet. Es wurde eine hypotensive und eine  $\beta$ -adrenoblockierende Wirkung festgestellt.

### **Ether Derivatives of 3-Amino-1,2-propanediol, II: Synthesis and Pharmacological Investigation of N-Substituted Derivatives of 1-Cycloalkyloxy-3-amino-2-propanols.**

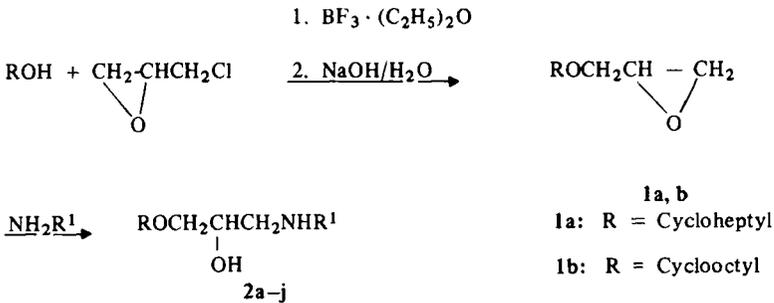
By reaction of the 1-cycloalkyloxy-2,3-epoxypropanes **1a** and **1b** with primary amines the N-substituted derivatives of 1-cycloalkyloxy-3-amino-2-propanol **2a–j** were synthesized. Their hydrogen maleates were investigated for hypotensive and  $\beta$ -blocking activities.

---

Die vorliegende Arbeit stellt eine Fortsetzung unserer Forschungsarbeiten<sup>1)</sup> über die Bedeutung des etherartig verbundenen aromatischen Restes in der Arylaminopropanolreihe für ihre  $\beta$ -adrenergischen Eigenschaften dar. Die bisherigen Ergebnisse aus den pharmakologischen Untersuchungen auf diesem Gebiet zeigen, daß bei Ersatz der planaren und zum Teil der polaren Phenyl- und Naphthylreste durch räumlich anspruchsvolle und apolare Cycloalkylreste, insbesondere durch den Cyclopentyl- und Cyclohexylrest, die oben erwähnten Eigenschaften erhalten bleiben. Sie können sogar manchmal andere, aus pharmakologischer Sicht interessante Eigenschaften hervorrufen. Das 1-Cyclopentyl-3-tert.-butylamino-2-propanol-Hydrogenmaleat zeigt außer einer  $\beta$ -adrenolytischen Wirkung auch ausgeprägte antiarrhythmische und antianginöse Effekte.

Da wir Stoffe mit gerichteter oder selektiver  $\beta$ -adrenoblockierender Wirkung und niedriger Toxizität erhalten wollten, unternahmen wir die Synthese einer Reihe von Verbindungen, die etherisch gebundene 7- oder 8-gliedrige Cycloalkylreste enthalten.

Die Synthese wurde nach folgendem Schema durchgeführt<sup>2,3)</sup>:



**2a-e:** R = Cycloheptyl; R<sup>1</sup> = i-Pr, t-Bu, n-Bu, Benzyl, Cyclohexyl

**2f-j:** R = Cyclooctyl; R<sup>1</sup> = i-Pr, t-Bu, n-Bu, Benzyl, Cyclohexyl

Durch Reaktion des entsprechenden Alkohols mit Epichlorhydrin in Anwesenheit einer katalytischen Menge Bortrifluoridetherat und durch nachfolgende Cyclisierung mit 50proz. wäßriger Natronlauge wurden folgende Verbindungen erhalten: 1-Cycloheptyloxy-2,3-epoxypropan (**1a**) und 1-Cyclooctyloxy-2,3-epoxypropan (**1b**) mit einer Ausbeute von 53 % und 52 % d.Th. (nach Vakuumdestillation).

Die Epoxypropane treten weiterhin in eine Reaktion mit verschiedenen primären Aminen ein, wobei die Cycloalkyloxyaminopropanole **2a-j** (Tab. 1) synthetisiert wurden.

Die Aminolyse wurde bei 20–50° im Laufe von 15–22 Std. bei einem Mol-Verhältnis Epoxid/Amin von 1:1,5, durchgeführt.

IR-Spektren vgl. Tab. 1.

Im IR-Spektrum der Verbindung **2b**, das auch in Tetrachlormethan bei einer Konzentration von  $3 \cdot 10^{-3}$  mol/l aufgenommen wurde, wurden zwei Banden beobachtet:  $3600 \text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{OH}}$ ) und  $3330 \text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{N-H}}$ ).

Diese Daten zeigen, daß die anwesenden Wasserstoffbrücken intermolekular sind.

In den Spektren der Salze in Nujol werden Gruppen von Banden bei  $2800\text{--}2200 \text{ cm}^{-1}$  beobachtet, die für ein koordinativ gesättigtes Stickstoffatom charakteristisch sind.

### Pharmakologische Untersuchungen

Die Verbindungen wurden pharmakologisch auf ihre Wirkung auf den arteriellen Blutdruck und auf die Herzfrequenz untersucht. Die  $\beta$ -adrenoblockierende Aktivität der Verbindungen wurde nach ihrer Wirkung auf die chronotropen und hypotensiven Effekte des Isoprenalins bewertet. Es wurde die LD<sub>50</sub> der Verbindungen bestimmt.

**Tab. 1:** Daten der IR- und der Elementaranalysen von **2a–2j**

Verbindung	IR (CHCl <sub>3</sub> ) (cm <sup>-1</sup> )			Summenformel (Mol.-Masse)	Ber.: Gef.:		
	(OH) asso.	(NH) asso.	(COC)		C	H	N
<b>2a</b>	3585	3510–3320	1105	C <sub>13</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>2</sub> (229,45)	68,1	11,87	6,1
					68,1	11,77	6,0
<b>2b</b>	3580	3500–3330	1120	C <sub>14</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>2</sub> (243,36)	69,1	12,01	5,7
					68,9	11,99	5,3
<b>2c</b>	3580	3500–3320	1110	C <sub>14</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>2</sub> (243,36)	69,1	12,01	5,7
					68,6	11,91	5,5
<b>2d<sup>a</sup></b>	3585	3505–3320	1110	C <sub>17</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>2</sub> (277,39)	73,6	9,82	5,1
					73,2	9,93	5,1
<b>2e</b>	3580	3530–3320	1120	C <sub>16</sub> H <sub>31</sub> NO <sub>2</sub> (269,42)	71,3	11,60	5,2
					71,2	11,58	5,1
<b>2f</b>	3585	3520–3320	1105	C <sub>14</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>2</sub> (243,36)	69,1	12,01	5,8
					68,9	11,73	5,5
<b>2g</b>	3580	3530–3320	1110	C <sub>15</sub> H <sub>31</sub> NO <sub>2</sub> (257,42)	70,0	12,14	5,4
					70,3	12,12	5,2
<b>2h</b>	3580	3520–3300	1105	C <sub>15</sub> H <sub>31</sub> NO <sub>2</sub> (257,42)	70,0	12,14	5,4
					70,2	12,02	5,2
<b>2i<sup>b</sup></b>	3585	3525–3320	1110	C <sub>18</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>2</sub> (291,44)	74,2	10,03	4,8
					73,8	10,02	4,7
<b>2j</b>	3580	3520–3320	1105	C <sub>17</sub> H <sub>33</sub> NO <sub>2</sub> (283,44)	72,0	11,73	4,9
					72,3	11,85	4,6

a) IR (Kapillarschicht): 3100–3000 t, (CH), 1600, 1500 (C=C), 750, 705 cm<sup>-1</sup> (CH).

b) IR (Kapillarschicht): 3100–3000 t, (CH), 1605–1510 (C=C), 745, 705 cm<sup>-1</sup> (CH).

### Materialien und Methoden

Die Untersuchungen wurden an mit Urethan anaesthetisierten Katzen durchgeführt. Der arterielle Druck wurde nach einem direkten Verfahren in der Arteria carotis registriert. Die Herzfrequenz wurde nach EKG-Aufzeichnungen (II. Abführung) bewertet. Vor dem Applizieren der Verbindungen wurden der chronotrope Effekt des Isoprenalins, sowie sein hypotensiver Effekt (Isoprenalinhydrochlorid – 0,20 µg/kg gemessen. Nach der Applikation der Verbindungen wurde das Isoprenalin wieder in derselben Dosierung appliziert, wobei die Werte des Blutdruckes und der Herzfrequenz nach 1, 3, 5, 10, 15 u.s.w. min abgelesen wurden, bis die Ausgangseffekte wieder hergestellt waren. Für jede Verbindung wurde die ID<sub>50</sub> berechnet (die Dosis, die zum Inhibieren von 50 % der chronotropen und hypotensiven Effekte des Isoprenalins notwendig ist). Die akute Toxizität der Verbindungen (LD<sub>50</sub>) wurde an männlichen, weißen Mäusen mit einem Gewicht von 20,0 ± 2,0 g, bei intraperitonealer Applikation untersucht. Die Resultate wurden nach der Perschin's Methode ausgerechnet.

## Resultate

Alle Verbindungen, mit Ausnahme von Verbindung **2e**, bewirken einen bedeutenden hypotensiven Effekt mit einer Dauer von 15 bis 30 min. (Tab. 2)

**Tab. 2:** Hypotensive Effekte von **2a–2j**

Verbindung	mg/kg	Dosen Teil der LD <sub>50</sub>	Veränderungen im Blutdruck (%) vom Ausgangsdruck	Maximale Dauer des Effektes (min.)	Veränderung der Herzfrequenz (%) der Ausgangsfrequenz
2a	10	1/20	-41	25	-15
2b	15	1/13	-58	20	-20
2c	15	1/8	-50	15	-27
2d	10	1/10	-38	20	-22
2e	5	1/6	+19	15	+15
2f	7,5	1/13	-55	20	-33
2g	15	1/11	-39	30	-16
2h	7,5	1/4	-40	20	-10
2i	10	1/7	-42	15	-18
2j	10	1/6	-44	20	-25

Sie verlangsamen die Herzfrequenz durchschnittlich um 15 bis 33 % der Ausgangsfrequenz. Eine Ausnahme macht die Verbindung **2e**, die die Herzfrequenz mäßig beschleunigt.

Die Wirkung der Verbindungen **2a–j** auf die positiv chronotropen und hypotensiven Effekte des Isoprenalins bei anästhesierten Katzen ist in Tab. 3 angegeben.

**Tab. 3:** Abnahme der chronotropen und hypotensiven Effekte von Isoprenalin

Verbindung	ID <sub>50</sub> (mg/kg) für die Abnahme des positiv chronotropen Effekts des Isoprenalins	ID <sub>50</sub> (mg/kg) für die Abnahme des hypotensiven Effekts des Isoprenalins
2a	2,75	4,5
2b	1,75	3,9
2c	4,8	6,9
2d	1,9	5,5
2e	—	—
2f	0,94	1,7
2g	5,25	8,8
2h	1,82	1,6
2i	10,1	10,4
2j	7,9	25,0

Alle Verbindungen, mit Ausnahme von Verbindung **2e**, reduzieren den hypotensiven und den positiven chronotropen Effekt des Isoprenalins. Von praktischem Interesse sind die Verbindungen **2a**, **2b**, **2d**, **2f** und **2h**. Der Vergleich der  $ID_{50}$ , die die maximalen chronotropen und hypotensiven Effekte des Isoprenalins inhibiert, zeigt, daß die  $ID_{50}$  für den positiven chronotropen Effekt bedeutend niedriger ist, als die  $ID_{50}$  für den hypotensiven Effekt. Eine Ausnahme macht die Verbindung **2h**, bei der die beiden Dosen relativ gleich sind. Diese Daten könnten auf eine kardioselektive  $\beta$ -adrenoblockierende Wirkung der Verbindungen hinweisen.

In Tab. 4 sind die Resultate angegeben, die bei der Bestimmung der  $LD_{50}$  bei intraperitonealer Applikation an weißen Mäusen erhalten und nach der Perschin's Methode ausgerechnet sind.

**Tab. 4:**  $LD_{50}$  von **2a–2j**

Verbindung	$LD_{50}$ (mg/kg)	Verbindung	$LD_{50}$ (mg/kg)
<b>2a</b>	205	<b>2f</b>	108
<b>2b</b>	192	<b>2g</b>	167
<b>2c</b>	113	<b>2h</b>	30
<b>2d</b>	103	<b>2i</b>	72
<b>2e</b>	30	<b>2j</b>	60

## Experimenteller Teil

*Schmp.* (unkorr.): Apparat nach Boetius. *IR-Spektren* ( $cm^{-1}$ ): Spektrophotometer UR-20 (Carl Zeiss-Jena).

Die Epoxyderivate 1-Cycloheptyloxy-2,3-epoxypropan (**1a**) und 1-Cyclooctyloxy-2,3-epoxypropan (**1b**), die als Zwischenverbindungen dienen, wurden nach bekannten Methoden<sup>2,3</sup> dargestellt; **1a**: Ausb. 55 % d.Th.,  $Sdp_{10}$  105–110°; **1b**: Ausb. 53 % d.Th.,  $Sdp_{14}$  125–130°.

### Allgemeine Vorschrift für die Herstellung der Aminoverbindungen

Zu 0,15 mol prim. Amin wird unter Rühren und Erhitzen auf 20–25°<sup>a)</sup> 0,1 mol der Epoxyverbindung zugetropft. Das Rühren dauert 15–22 h. Der Überschuß an Amin wird abdestilliert und das Produkt i. Vak. destilliert<sup>b)</sup>.

#### 1-Cycloheptyloxy-3-isopropylamino-2-propanol (**2a**)

Aus 4,40 g (0,075 mol) Isopropylamin und 8,50 g (0,05 mol) **1a** bei 35–40°/20 h werden 6,80 g (65 % d.Th.) **2a** mit  $Sdp_{3}$  124–127° und *Schmp.* 35–37° (Ether) erhalten. Hydrogenmaleat: *Schmp.* 38–40° (n-Hexan/Ethylacetat 1:1,5).  $C_{17}H_{31}NO_6$  (345,43) Ber.: C 59,1 H 9,05 N 4,1; Gef.: C 59,2 H 9,16 N 4,1.

a) Bei höherer Temperatur wird das Reaktionsgemisch gelb und später rot gefärbt.

b) Die Verbindung **10** kristallisiert nach Abdestillieren des Überschusses an Amin.

**1-Cycloheptyloxy-3-tert.-butylamino-2-propanol (2b)**

Aus 5,48 g (0,075 mol) tert.-Butylamin und 8,50 g (0,05 mol) **1a** bei 45–50°/17 h werden 8,27 g (68 % d.Th.) **2b** mit Sdp.<sub>3</sub> 150–155° erhalten. Hydrogenmaleat: Schmp. 132–133° (n-Hexan/Ethylacetat 1:1,5). C<sub>18</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>6</sub> (359,44) Ber.: C 60,1 H 9,25 N 3,9; Gef.: C 60,3 H 9,31 N 3,5. IR (Nujol): 2780–2200 cm<sup>-1</sup>.

**1-Cycloheptyloxy-3-n-butylamino-2-propanol (2c)**

Aus 5,48 g (0,075 mol) n-Butylamin und 8,50 g (0,05 mol) **1a** bei 40–50°/20 h werden 7,44 g (61 % d.Th.) **2c** mit Sdp.<sub>3</sub> 160–162° erhalten. Hydrogenmaleat: Schmp. 58–60° (n-Hexan/Ethylacetat 1:2). C<sub>18</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>6</sub> (359,44) Ber.: C 60,1 H 9,25 N 3,9; Gef.: C 59,9 H 9,11 N 3,9. IR (Nujol): 2800–2280 cm<sup>-1</sup>.

**1-Cycloheptyloxy-3-benzylamino-2-propanol (2d)**

Aus 8,04 g (0,075 mol) Benzylamin und 8,50 g (0,05 mol) **1a** bei 20–25°/22 h werden 10,42 g (75 % d.Th.) **2d** mit Sdp.<sub>2</sub> 197–200° erhalten. Hydrogenmaleat: Schmp. 88–90° (n-Hexan/Ethylacetat 1:1). C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>6</sub> (393,47) Ber.: C 64,1 H 7,94 N 3,6; Gef.: C 64,3 H 8,02 N 3,5. IR (Nujol): 3095–3000, 2780–2190, 1605, 1510, 750, 705 cm<sup>-1</sup>.

**1-Cycloheptyloxy-3-cyclohexylamino-2-propanol (2e)**

Aus 7,44 g (0,075 mol) Cyclohexylamin und 8,50 g (0,05 mol) **1a** bei 40–50°/18 h werden 9,29 g (69 % d.Th.) **2e** mit Sdp.<sub>2</sub> 178–182° und Schmp. 37–40° (Ether) erhalten. Hydrogenmaleat: Schmp. 84–87° (n-Hexan/Ethylacetat 1:1,5). C<sub>20</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>6</sub> (385,50) Ber.: C 62,3 H 9,15 N 3,6; Gef.: C 62,2 H 9,02 N 4,0. IR (Nujol): 2795–2200 cm<sup>-1</sup>.

**1-Cyclooctyloxy-3-isopropylamino-2-propanol (2f)**

Aus 4,40 g (0,075 mol) Isopropylamin und 9,21 g (0,05 mol) **1b** bei 30–40°/20 h werden 7,30 g (60 % d.Th.) **2f** mit Sdp.<sub>14</sub> 167–170°, erhalten. Hydrogenmaleat: Schmp. 41–43° (n-Hexan/Ethylacetat 1:1,5). C<sub>18</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>6</sub> (359,44) Ber.: C 60,1 H 9,25 N 3,9; Gef.: C 60,3 H 9,38 N 3,5. IR (Nujol): 2785–2190 cm<sup>-1</sup>.

**1-Cyclooctyloxy-3-tert.-Butylamino-2-propanol (2g)**

Aus 5,48 g (0,075 mol) tert.-Butylamin und 9,21 g (0,05 mol) **1b** bei 30–40°/20 h werden 8,38 g (65 % d.Th.) **2g** mit Sdp.<sub>2</sub> 145–147°, erhalten. Hydrogenmaleat: Schmp. 109–111° (n-Hexan/Ethylacetat 1:1). C<sub>19</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>6</sub> (373,50) Ber.: C 61,1 H 9,45 N 3,8; Gef.: C 60,8 H 9,44 N 3,7. IR (Nujol): 2800–2190 cm<sup>-1</sup>.

**1-Cyclooctyloxy-3-n-butylamino-2-propanol (2h)**

Aus 5,48 g (0,075 mol) n-Butylamin und 9,21 g (0,05 mol) **1b** bei 40–50°/18 h werden 9,78 g (76 % d.Th.) **2h** mit Sdp.<sub>1</sub> 160–163°, erhalten. Hydrogenmaleat: Schmp. 59–61° (n-Hexan/Ethylacetat 1:1,5). C<sub>19</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>6</sub> (375,50) Ber.: C 61,1 H 9,45 N 3,8; Gef.: C 60,8 H 9,58 N 3,6. IR (Nujol): 2800–2205 cm<sup>-1</sup>.

**1-Cyclooctyloxy-3-benzylamino-2-propanol (2i)**

Aus 8,04 g (0,075 mol) Benzylamin und 9,21 g (0,05 mol) **1b** bei 22–22°/22 h werden 9,93 g (72 % d.Th.) **2i** mit Sdp.<sub>2</sub> 206–208°, erhalten. Hydrogenmaleat: Schmp. 67–69° (n-Hexan/Ethylacetat 1:1). C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>6</sub> (407,49) Ber.: C 64,8 H 8,16 N 3,4; Gef.: C 64,7 H 8,01 N 3,6. IR (Nujol): 2800–2200, 1620, 1480 cm<sup>-1</sup>.

**1-Cyclooctyloxy-3-cyclohexylamino-2-propanol (2j)**

Aus 7,44 g (0,075 mol) Cyclohexylamin und 9,21 g (0,05 mol) **1b** bei 40–50°/18 h werden 11,33 g (80 % d.Th.) **2j** mit Schmp. 60–63° (Ether), erhalten. Hydrogenmaleat: Schmp. 89–92° (n-Hexan/Ethylacetat 1:1). C<sub>21</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>6</sub> (399,52) Ber.: C 63,1 H 9,34 N 3,5; Gef.: C 63,0 H 9,49 N 3,9. IR (Nujol): 2790–2195 cm<sup>-1</sup>.

**Literatur**

1. Mitt.: A. Georgiev, E. Tschalina, W. Petkov und P. Manolov, Arch. Pharm. (Weinheim) im Druck.
2. Sh. Mamedov und Mitarb., Biol. Akt. Soedin., S. 249, Nauka, Moskau 1965.
3. V. Ulbrich und Mitarb., Coll. Czech. Chem. Commun. 296, 1466 (1964).

[Ph 72]

---

Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 863–872 (1979)

**Pyridon-, Pyrazol- und Pyrimidin-Derivate aus 3,5-Diacyl-4-pyronen<sup>1)</sup>**

Fritz Eiden\* und Ernst-Günther Teupe

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München, Sophienstraße 10,  
8 München 2

Eingegangen am 22. Januar 1979

---

Die 3,5-Diacyl-4-pyrone **7a** und **7b** wurden mit Ammoniumacetat, Benzylamin, Hydrazin und Hydrazin-Derivaten sowie Benzamidin umgesetzt. Dabei entstanden Pyridon-, Pyrazol-, Dipyrazolylketon-, Pyrazolyl-pyrazol-, Pyrimidin-, Pyrazolyl-pyrimidin- und Pyrazolyl-pyrimidinyl-keton-Derivate.

**Pyridone, Pyrazole and Pyrimidine Derivatives from 3,5-Diacyl-4-pyrones.**

The 3,5-diacyl-4-pyrones **7a** and **7b** were treated with ammonium acetate, benzylamine, hydrazine, hydrazine derivatives and benzamidine. These reactions yielded derivatives of pyridone, pyrazole, dipyrazolyl ketone, pyrazolylpyrazole, pyrimidine, pyrazolylpyrimidine and pyrazolyl pyrimidinyl ketone.