

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

203058

(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 24 04 73
(21) (PV 6796-76)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 24 04 72
(CI-1228) Maďarská lidová republika
(40) Zveřejněno 30 05 80
(45) Vydáno 15 09 83

(51) Int. Cl.³
C 07 C 85/00

(72) Autor vynálezu KORBONITS DESZÖ dr., HARSÁNYI KÁLMÁN dr., LESZKOVSKY GYÖRGY dr., BUDAPEŠT a MOLNÁR ERZSÉBET dr., SZÖDLIGET (MLR)
(73) Majitel patentu CHINOIN GYÓGYSZER ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA RT., BUDAPEŠT (MLR)

(54) Způsob výroby nových derivátů N-(3,3-difenylpropyl)propylendiaminu

1

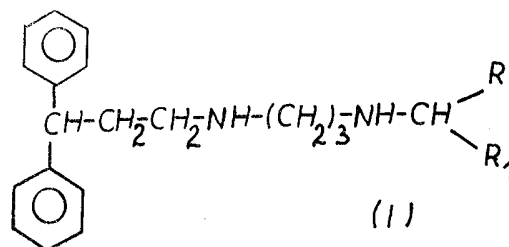
Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů N-(3,3-difenylpropyl)propylendiaminu, jakož i jejich solí s terapeuticky vhodnými vlastnostmi, jež jsou v první řadě použitelné při srdečních chorobách jako léčiva zvyšující průtok krve v koronárních cévách a jako antiarytmická léčiva.

Je známo, že deriváty difenylpropylaminu mají výhodné terapeutické vlastnosti [Arzneimittel-Forschung **10**, 569, 573, 583 (1960); Arch. Pharm. **295**, 196 (1962); J. Med. Chem. **7**, 623 (1964)]. Soli těchto sloučenin jsou však ve vodě nesnadno rozpustné, a proto se dají použít pro injekční účely pouze omezeně.

Dále je známo, že derivát hexobendium etyléndiaminu má rozšiřující účinek na koronární cévy a derivát fenetamindihydrochlorid propylendiaminu má spasmolytický účinek.

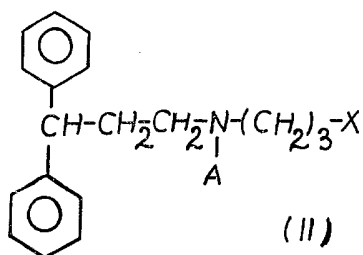
Bylo zjištěno, že nové deriváty propylendiaminu s 3,3-difenylpropylovou skupinou obecného vzorce I

2

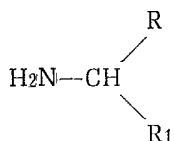


kde R a R₁ znamenají alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylovou nebo benzylovou skupinu, a jejich adiční soli s kyselinami mají rozšiřující účinek na koronární cévy a antiarytmický účinek. Kromě toho mají lokálně anestetizující a antiadrenalinový účinek při nízké toxicitě. Jejich zvlášť výhodnou vlastností je snadná rozpustnost jejich solí s anorganickými a organickými kyselinami a jejich velmi dobrá resorpce.

Dále bylo zjištěno, že sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli lze získat podle vynálezu tím způsobem, že se aminohalogenid obecného vzorce II



kde X je atom halogenu a A značí atom vodíku nebo aralkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkyly, uvede v reakci s aminem obecného vzorce III



(III),

kde R a R₁ mají shora uvedený význam, v přítomnosti organického rozpouštědla a činidla vázajícího kyseliny, aralkylová skupina A se hydrogenolyticky odštěpí a získaná báze se popřípadě převede na adiční sůl s kyselinou.

Jako sloučeniny obecného vzorce II se používá výhodně N-(3,3-difenylpropyl)-N-(3-chlorpropyl)benzylaminu a jako sloučeniny obecného vzorce III 1-fenyl-2-aminopropanu.

Sloučeniny obecného vzorce II je možné připravit reakcí difenylpropylaminu s α,ω -hydroxyhalogenalkany a následným nahrazením hydroxylové skupiny halogenem. U tohoto způsobu je výhodné chránit aminoskupinu α -(difenylpropylamino)- ω -hydroxypropanu přechodně benzylovou skupinou.

Jako organického rozpouštědla lze použít éteru, chloroformu, benzenu, acetonu, alkoholu nebo výhodně dimetylformamidu. Reakci lze urychlit zahřátím.

K vázání kyseliny halogenvodíkové, uvolňované během reakce jsou nejvhodnější obvyklé anorganické báze, jako například uhličitán draselný, reakci však lze provádět i v přítomnosti nadbytku aminu jako činidla vázajícího kyseliny.

Ze sloučenin obecného vzorce I, připravených způsobem podle vynálezu, lze známým způsobem získat reakcí s organickými nebo anorganickými kyselinami, například kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou vinovou, kyselinou sírovou, kyselinou fosforečnou, kyselinou mléčnou, kyselinou citrónovou, kyselinou jantarovou, kyselinou maleinovou, kyselinou nikotinovou nebo kyselinou fumarovou příslušné soli.

Sloučeniny obecného vzorce I vyrobené způsobem podle vynálezu a jejich soli se mohou v terapii použít ve formě terapeutických přípravků, obsahujících účinnou látku a inertní netoxické, terapeuticky vhodné,

organické nebo anorganické nosiče. Přípravků lze použít ve formě tablet pevných nebo s tenkým povlakem, dražé, enterosolventních dražé, pilulek, kapslí, kapalných suspenzí, roztoků, emulzí. Jako nosiče se může použít masťku, škrobu, želatiny, vody a polyetylenglykolů. Přípravky mohou popřípadě obsahovat i jiné pomocné látky jako například smáčedla, emulgační a suspenzní činidla, soli a tlumivé látky podporující změnu osmotického tlaku, látky podporující rozpad a/nebo další terapeuticky účinné látky.

Způsob podle vynálezu blíže objasňují následující příklady provedení, jímž se však rozsah vynálezu nijak neomezuje.

Příklad 1

a) 38 g N-(3,3-difenylpropyl)-N-(3-chlorpropyl)benzylaminu, 13,5 g 1-fenyl-2-aminopropanu a 15 g uhličitánu draselného se zahřívá ve 100 ml dimetylformamidu za míchání 16 hodin při teplotě 70 °C. Po filtraci se rozpouštědlo za sníženého tlaku oddestiluje. Zbytek se rozpustí ve 100 ml ledové kyseliny octové a po přidání 0,5 g kysličníku platiny se hydrogenuje při teplotě 70 °C a za tlaku 0,4 MPa. Po ukončení absorpce vodíku (asi 6 hodin) se reakční směs zředí 100 ml metanolu, zfiltruje a rozpouštědlo oddestiluje. Zbytek se zahřívá v 50 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové 4 hod. na vodní lázni, načež se odpaří. Po překrytálování zbytku z etanolu se získá dihydrochlorid N-(3,3-difenyl-2-propyl)-N'-(1-fenyl-2-propyl)propylen-1,3-diaminu o bodu tání 234 až 236 °C.

b) Ke směsi 84,32 g 3,3-difenylpropylaminu, 100 ml butanolu a 42 g kyselého uhličitánu sodného se přidá při teplotě varu směsi asi během 1 hodiny 37,8 g 3-chlorpropanolu a směs se zahřívá k varu až do ukončení vývinu plynu. Po ochlazení se směs zfiltruje, odpaří a zbytek se předestiluje. Získá se tak 62 g 3-(3,3-difenylpropylamino)-propan-1-olu o bodu varu 205 až 210 °C/133 Pa.

c) Směs 90 g 3-(3,3-difenylpropylamino)-propan-1-olu, 40 g benzylchloridu, 150 ml etanolu a 24 g uhličitánu draselného se zahřívá za míchání k varu až do ukončení vývinu plynu. Po ochlazení se směs zfiltruje a filtrát odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí ve 150 ml chloroformu a zahřívá k varu s 80 g thionylchloridu 1 hodinu a po zreagování další 2 hodiny. Po oddestilování rozpouštědla a přebytku thionylchloridu se zbylý chlorid-hydrochlorid rozpustí ve vodě a roztok se za chlazení zalkalizuje. Extrahuje se éterem a po vysušení se roztok zfiltruje a éter oddestiluje. Olejovitý zbytek N-(3,3-difenylpropyl)-N-(3-chlorpropyl)-benzylamin se bezprostředně dále zpracuje. Dilatační účinek hydrochloridu N-(3,3-difenyl-2-propyl)-N'-(1-fenyl-2-propyl)pro-

pylen-1,3-diaminu — sloučeniny 1^a —, projevující se rozšířením koronárních cév in vitro na srdci morčete podle Langendorffa,

ve srovnání s účinkem prenylaminu, je uveden v následující tabulce:

TABULKA

sloučenina	dávka mg	počet pokusů	zvýšení průtoku v % původního průtoku	dobu účinku
1 ^a	50	15	51,5 ± 6,5	2,7 ± 0,5
	100	11	54,3 ± 7,3	2,5 ± 0,4
	500	4	84,5 ± 19,3	6,0 ± 0,5
Prenylamin	50	14	36,4 ± 6,4	2,1 ± 0,4
	100	10	31,8 ± 6,8	1,6 ± 0,4
	500	4	—	—
Papaverin	50	14	21,6 ± 3,7	1,5 ± 0,3
	100	11	26,4 ± 3,1	1,4 ± 0,2
	500	4	57,1 ± 12,0	2,7 ± 0,6

Jak vyplývá z výsledků, je sloučenina 1^a co do síly účinku a jeho doby trvání značně výhodnější než srovnatelné preparáty, což se projevuje též v tom, že sloučenina 1^a podle vynálezu nemá škodlivý účinek na srdce jako prenylamin.

In vivo podle Nieschulze (1955) činí u sloučeniny 1^a ED₅₀ = 1,97 (1,20 — 3,07) mg/kg i. v.; prenylamin: ED₅₀ = 2,55 (1,50 až 4,34) mg/kg i. v.

Antiarytmický účinek podle Lawsona (1958) je u sloučeniny 1^a ED₅₀ = 25,5 (19,9 až 32,6) mg/kg s. c.; u prenylaminu ED₅₀ = 84,0 (61,7 — 114,3) mg/kg.

Antiadrenalinový účinek zjištěný přežitím smrtelné dávky (LD₁₀₀) adrenalinu i. v.; účinné dávky jsou u 1^a ED₅₀ = 48 (32,2—70,6) mg/kg s. c.; u prenylaminu ED₅₀ = 21,0 (11,8 až 37,3) mg/kg.

Lokálně anestetizující účinek sloučeniny 1^a se zjišťuje na rohovce morčete podle Requiera (1923). Koncentrace účinná u 50 % zvířat: 0,38 (0,31 — 0,36) % u sloučeniny 1^a. Účinná koncentrace prenylaminu, vyvolávající stejný účinek je 0,2 (0,13 — 0,32) %.

Příklad 2

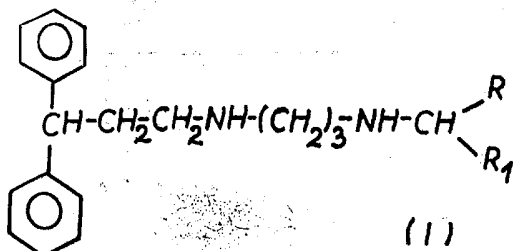
a) 30 g N-(1-fenyl-2-propyl)-N-(3-chlorpropyl)benzylaminu, 21 g 3,3-difenylpropylaminu a 15 g uhličitany draselného se zahřívá v 80 ml dimetylformamidu za míchání 16 hodin při teplotě 70 °C. Po zfiltrování se rozpouštědlo oddestiluje za sníženého tlaku

a zbytek se vyjme 90 ml ledové kyseliny octové a hydrogenuje při teplotě 70 °C a za tlaku 0,4 MPa v přítomnosti 0,5 g kysličníku platiny jako katalyzátoru asi 8 hodin do ukončení absorpce vodíku. Pak se směs zředí 100 ml metanolu a rozpouštědlo se oddestiluje. Zbytek se zahřívá s 50 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové po 4 hodiny, načež se odpaří za sníženého tlaku na vodní lázni a zbytek se překrystaluje dvakrát z metanolu. Získá se dihydrochlorid N-(3,3-difenylpropyl)-N'-(1-fenyl-2-propyl)propylen-1,3-diaminu o bodu tání 235 až 236 °C.

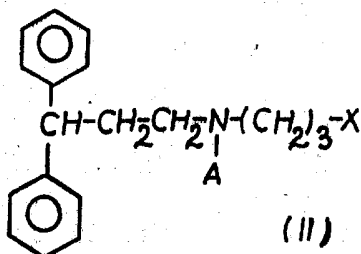
b) 65 g N-(1-fenyl-2-propyl)-3-aminopropan-1-olu, získaného podle jap. patentu č. A 9813 (1967), 40 g benzylchloridu, 150 ml etanolu a 24 g uhličitany draselného se zahřívá k varu až do ukončení vývinu plynu a ochlazený roztok se zfiltruje a odpaří za sníženého tlaku. Na zbytek rozpuštěný ve 150 ml chloroformu se působí 80 g thionylchloridu po 1 hodinu za zvýšené teploty a pokračuje v zahřívání na vodní lázni až do ukončení vývinu plynu obdobně jako u způsobu popsaného v pat. spise USA č. 2 600 301. Po oddestilování rozpouštědla a přebytku thionylchloridu se zbylá sůl vyjme vodou, za ochlazení ledem zalkalizuje a extrahuje éterem. Éterový roztok se vysuší síranem sodným, zfiltruje a éter oddestiluje. Zbývá 80 g surového N-(1-fenyl-2-propyl)-N-(3-chlor-1-propyl)benzylaminu ve formě oleje, který se bezprostředně dále zpracuje.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových derivátů N-(3,3-difenylpropyl)propylendiaminu obecného vzorce I

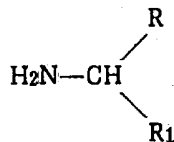


kde R a R₁ znamenají alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylovou nebo benzylovou skupinu, a jejich adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se aminohalogenid obecného vzorce II



kde X je atom halogenu a A značí atom vo-

díku nebo aralkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu, uvede v reakci s aminem obecného vzorce III



kde R a R₁ mají shora uvedený význam, v přítomnosti organického rozpouštědla a činidla vázajícího kyseliny, aralkylová skupina A se hydrogenolyticky odštěpí a získaná báze se popřípadě převede na adiční sůl s kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačený tím, že se jako sloučeniny obecného vzorce II použije N-(3,3-difenylpropyl)-N-(3-chlorpropyl)benzylaminu a jako sloučeniny obecného vzorce III 1-fenyl-2-aminopropanu.

3. Způsob podle bodů 1 a 2 vyznačený tím, že se jako organického rozpouštědla použije alkoholů, acetonu, benzenu nebo dimethylformamidu.

4. Způsob podle bodů 1 až 3 vyznačený tím, že se jako činidla vázajícího kyseliny použije anorganických zásad, zejména uhlíčitanu draselného, a/nebo přebytku příslušné aminové reakční složky.