



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY

A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU 233 086

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 02 06 83
(21) (PV 4003-83)

(11) (B1)

(51) Int. Cl.³ C 07 D 333/20

(40) Zveřejněno 17 07 84

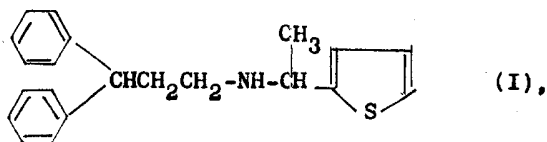
(45) Vydáno 01 01 87

(75)

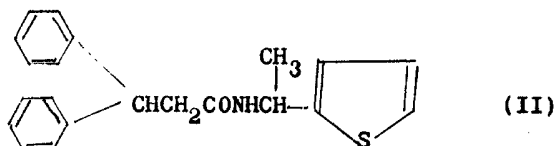
Autor vynálezu BLÁHA LUDVÍK ing. CSc.,
RAJŠNER MIROSLAV ing. CSc.,
TRČKA VÁCLAV doc. MUDr. DrSc.,
MURATOVÁ JITKA RNDr., PRAHA

(54) N-/1-(2-thienyl)ethyl/-3,3-difenylpropylamin a způsob jeho přípravy

Předmětem vynálezu je N-/1-(2-thienyl)ethyl/-3,3-difenylpropylamin
vzorce I



jeho adiční soli s anorganickými a organickými kyselinami a způsob jeho přípravy spočívající v acylaci 1-(2-thienyl)ethylaminu 3,3-difenylpropionylchloridem a redukcí získaného amidu vzorce II

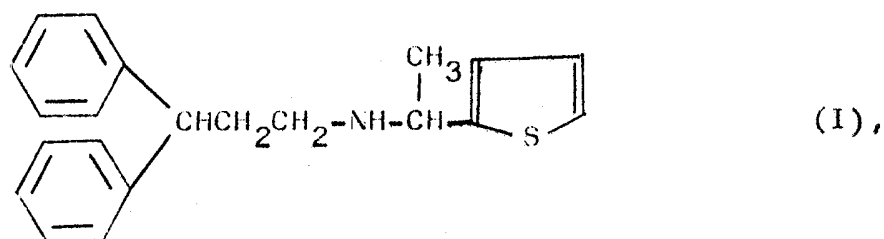


natriumdihydridobis(2-methoxyethoxy)
aluminátem.

Látka vzorce I vykazuje při farmakologických testech na zvířatech kardioprotektivní a koronárně vasodilatační účinky.

233 086

Vynález se týká N-/1-(2-thienyl)ethyl/-3,3-difenylpropyl-aminu vzorce I

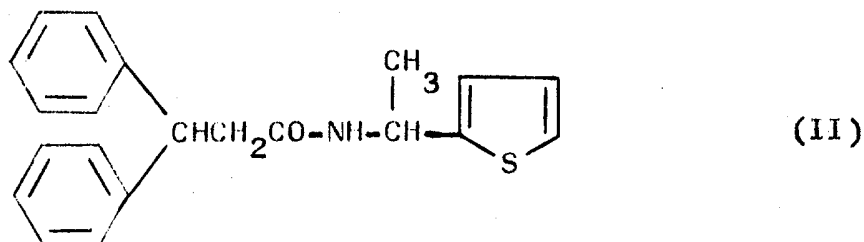


jeho adičních solí s farmaceuticky nezávadnými anorganickými a organickými kyselinami a způsobu jeho přípravy.

Látka vzorce I je thiofenovým analogem koronárního vasodilatancia a antagonisty kalcia fendilinu (N-(1-fenylethyl)-3,3-difenylpropylaminu), který se klinicky používá při léčení ischemické srdeční choroby. Ve srovnání s fendilinem vykazuje látka vzorce I při farmakologických testech na zvířatech vyšší aktivitu. Například při zátěžovém testu na křečcích s myokardem poškozeným aplikací isoprenalinu, při kterém se měří čas, po který vydrží testovaná zvířata plavat ve srovnání s nepremedikovanými zvířaty a kontrolní skupinou zvířat, prodlužuje aplikace látky vzorce I v perorální dávce 70 mg/kg v intervalu 1 až 4 hodiny před vlastní zátěží dobu plavání testovaných zvířat na úroveň doby naměřené u kontrolní, zdravé skupiny zvířat. Fendilin je v tomto testu účinný až v dávce 180 mg/kg p.o. Akutní perorální toxicita látky vzorce I na myších je jen málo vyšší než toxicita fendilinu. Tyto výsledky naznačují, že látka vzorce I může nalézt uplatnění při léčení ischemické choroby srdeční u lidí.

Vynález se týká též způsobu přípravy látky vzorce I. Podle vynálezu se látka vzorce I připraví dvoustupňovou syntézou vycházející ze známé kyseliny 3,3-difenylpropionové (J.F.J. Dippy a J.T. Young, J. Chem. Soc. 1952, 1817) a známého

1-(2-thienyl)ethylaminu (F.F. Blicke a J.A. Burckhalter, J. Am. Chem. Soc. 64, 477, 1947). 1-(2-Thienyl)ethylamin se acyluje v prvním stupni reaktivním derivátem kyseliny 3,3-difenylpropionové, s výhodou 3,3-difenylpropionylchloridem v inertním organickém rozpouštědle, například v benzenu nebo toluenu, za přítomnosti činidla schopného vázat při reakci vznikající chlorovodík, například uhličitany alkalických kovů nebo terciárních aminů, s výhodou triethylaminu. Získaný amid vzorce II



se redukuje komplexními hydridy kovů. Pro tuto redukci se může použít lithiualuminiumhydrid nebo natriumaluminiumhydrid v etheru nebo tetrahydrofuranu anebo zvláště vhodný natriumdihydridobis(2-methoxyethoxy)aluminát v benzenu nebo toluenu. Po rozkladu reakční směsi vodným roztokem hydroxidu sodného a oddělení anorganických složek se báze látky vzorce I izoluje oddestilováním rozpouštědla a převedením na krystalickou sůl s anorganickou nebo organickou kyselinou, s výhodou na hydrochlorid.

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

Příklad 1

N-(3,3-difenylpropionyl)-1-(2-thienyl)ethylamin

K roztoku 12,7 g 1-(2-thienyl)ethylaminu a 11 g triethylaminu v 270 ml suchého toluenu se za chlazení na teplotu pod 10 °C přikape roztok 24,4 g 3,3-difenylpropionylchloridu (přípraveného z 23 g kyseliny 3,3-difenylpropionové a 85 g thionylchloridu zahříváním 1 h v lázni teplé 90 °C a odpařením směsi za sníženého tlaku) ve 130 ml suchého toluenu během 20 minut. Chladicí lázeň se odstraní a za neustálého míchání se nechá teplota reakční směsi vystoupit na teplotu místnosti. Směs se ponechá v klidu při teplotě místnosti 12 h, přičemž z roztoku vykristaluje většina produktu. Po rozmíchání se 100 ml vody

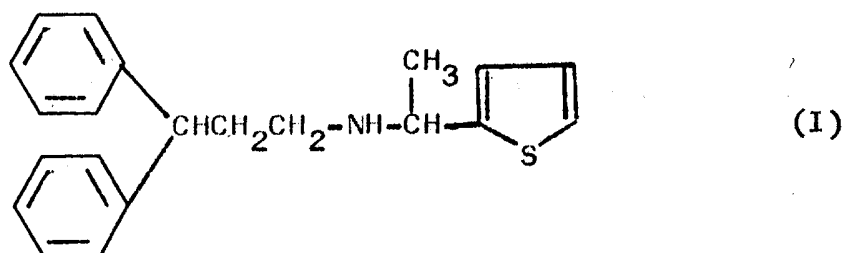
se odsaje 19,1 g produktu. Z filtrátu se získá druhý podíl oddělením toluenové vrstvy, promytím 25% vodným amoniakem, vodou, 10% kyselinou chlorovodíkovou a vodou, vysušením bezvodým síranem hořečnatým a zahuštěním na odparce za sníženého tlaku na objem asi 150 ml. Ochlazením vykrystaluje dalších 6,8 g produktu. Spojené podíly (25,9 g, 77,3 % teorie) se rozpustí ve 150 ml vroucího ethanolu a roztok se za tepla zfiltruje s aktivním uhlím. Z filtrátu vykrystaluje 22,8 g čistého N-(3,3-difenylpropionyl)-1-(2-thienyl)ethylaminu s t.t. 147 až 148 °C.

Příklad 2

N-/1-(2-thienyl)ethyl/-3,3-difenylpropylamin

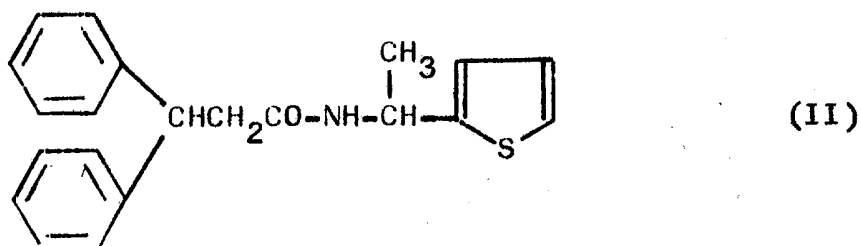
Ke 22 g N-(3,3-difenylpropionyl)-1-(2-thienyl)ethylaminu ve 140 ml suchého benzenu se přikape za míchání a chlazení na teplotu 20 °C 75,6 ml 70% roztoku natriumdihydridobis(2-methoxyethoxy)aluminátu v toluenu během 20 minut. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 10 h načež se za míchání zahřívá k varu 3 h. Po ochlazení se k míchané reakční směsi opatrně přikape 92 ml 10% roztoku hydroxidu sodného, přičemž se teplota směsi udržuje chlazením vodou a ledem pod 30 °C. Organická vrstva se zředí přidáním etheru, oddělí se, promyje 4% vodným roztokem hydroxidu sodného, vodou, nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem sodným a rozpouštědla se oddestilují za sníženého tlaku. Získaná olejovitá báze produktu (23,8 g) se převede na krystalický hydrochlorid rozpuštěním v isopropylalkoholu a okyselením roztokem chlorovodíku v etheru. Získá se 17,3 g (73,7 % teorie) hydrochloridu N-/1-(2-thienyl)ethyl/-3,3-difenylpropylaminu s t.t. 172 až 175 °C. Analyticky čistá látka taje při 177 až 179 °C (isopropylalkohol).

1. N-/1-(2-thienyl)ethyl/-3,3-difenylpropylamin vzorce I



a jeho adiční soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými a organickými kyselinami.

2. Způsob přípravy N-/1-(2-thienyl)ethyl/-3,3-difenylpropylaminu vzorce I podle bodu 1, vyznačující se tím, že se 1-(2-thienyl)-ethylamin acyluje 3,3-difenylpropionylchloridem v inertním organickém rozpouštědle za přítomnosti činidla schopného vázat při reakci vznikající chlorovodík a získaný amid vzorce II



se redukuje natriumdihydridobis(2-methoxyethoxy)aluminátem v benzenovém nebo toluenovém roztoku a izolovaná báze vzorce I se převádí na krystalickou adiční sůl neutralizací anorganickou nebo organickou kyselinou.

3. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se acylace 1-(2-thienyl)ethylaminu 3,3-difenylpropionylchloridem provádí v toluenu za přítomnosti triethylaminu.