



GRAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

203062

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 85/00

(22) Přihlášeno 24 04 73

(21) [PV 4290-79]

(32) (31) (33) Právo přednosti od 24 04 72
(CI-1228) Maďarská lidová republika

(40) Zveřejněno 30 05 80

(45) Vydáno 15 09 83

(72)

Autor vynálezu

KORBONITS DESZŐ 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

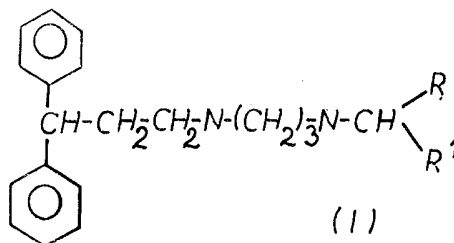
Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů N-(3,3-difenylpropyl)propylendiaminu, jakož i jejich solí s terapeuticky vhodnými vlastnostmi, jež jsou v první řadě použitelné při srdečních chorobách, jako léčiva zvyšující průtok krve v koronárních cévách a jako antiarytmická léčiva.

Je známo, že deriváty difenylpropylaminu mají výhodné terapeutické vlastnosti [Arzneimittel-Forschung **10**, 569, 573, 583 (1960); Arch. Pharm. **295**, 1196 (1962); J. Med. Chemistry **7**, 623 (1964)]. Soli těchto sloučenin jsou však ve vodě nesnadno rozpustné, a proto se dají použít pro injekční účely jen omezeně.

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

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

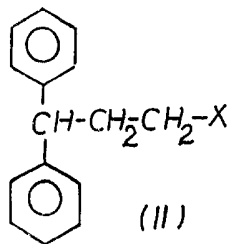
2



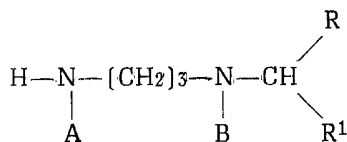
(1)

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

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli lze podle vynálezu získat tím způsobem, že se na difenylpropylhalogenid obecného vzorce II



kde X je atom halogenu, působí diaminem o-
becného vzorce III



(III),

kde A a B znamenají atom vodíku nebo aralkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkyly, R a R¹ mají shora uvedený význam, v přítomnosti organického rozpouštědla a činidla vázajícího kyseliny, aralkylová skupina A a/nebo B se hydrogenolyticky odštěpí a získaná báze se popřípadě převede anorganickými nebo organickými kyselinami na adiční sůl.

Jako organických rozpouštědel lze u způsobu podle vynálezu použít etheru, chloroformu, benzenu, acetonu, alkoholu nebo výhodně dimethylformamidu. Reakci lze urychlit ohřevem.

Pro vázání halogenvodíkové kyseliny uvolňované během reakce jsou vhodné obvyklé anorganické báze, například uhličitán draselný, reakci však lze provádět též v přítomnosti přebytku amínu jako činidla vázajícího kyseliny. V případě, že A a/nebo B znamenají benzylovou skupinu, lze je katalytickou hydrogenací téměř s teoretickým výtěžkem vyměnit za atom vodíku. Hydrogenaci lze provádět v organickém rozpouštědle, například v alkoholu nebo v ledové kyselině octové v přítomnosti platinového nebo paládiového katalyzátoru.

Sloučeniny obecného vzorce I vyrobené způsobem podle vynálezu se mohou známým způsobem převést organickými nebo anorganickými kyselinami, jako například kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou sírovou, kyselinou fosforečnou, kyselinou vinnou, kyselinou mléčnou, kyselinou citrónovou, kyselinou jantarovou, kyselinou maleinovou, kyselinou nikotinovou nebo kyselinou fumarovou, na soli.

Sloučeniny obecného vzorce I vyrobené způsobem podle vynálezu a jejich soli se mohou použít v terapii 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, enéterosolventních dražé, pilulek, kapslí, kapalných suspenzí, roztoků a emulzí. Jako nosičů se může použít masťku, škrobu, želatiny, vody a polyethylenglykolů. Přípravky mohou popřípadě obsahovat i jiné pomocné látky, jako například smáčedla, emulgační a dispergační činidla, soli a tlumivé látky podporující změnu osmotického tlaku, látky podporující rozpad a/nebo další terapeuticky účinné látky.

Způsob podle vynálezu je blíže objasněn následujícím příkladem provedení.

Příklad

18,8 g nitrilu kyseliny N-(1-fenyl-2-propyl)-3-aminopropionové (vyrobené podle francouzského patentu čís. 1 458 423) se rozpustí v 50 ml pyridinu a roztok se nechá zreagovat za míchání při teplotě nejvýše 50 °C s 8 g acetylchloridu. V míchání se pokračuje další hodinu při teplotě 40 °C a poté se rozpouštědlo oddestiluje ve vakuu. Zbytek se rozetře s 50 ml 5% roztoku hydrogenuhlčitanu sodného. Pak se zfiltruje a po vysušení se surový acetylový derivát hydrogenuje ve 100 ml ethanolu po přidavku 10 g Raneyova niklového katalyzátoru při 70 °C pod tlakem 1 MPa (trvání asi 6 hodin). Po zfiltrování a oddestilování rozpouštědla zbu-
de N-(1-fenyl-2-propyl)-N-acetylpropylen-1,3-diamin, který se rozpustí ve 100 ml dimethylformamidu. Po přidavku 10 g uhličitánu draselného a 23 g 3,3-difenylpropylchloridu se zahřívá 14 hodin za míchání při 60 °C. Po ochlazení se ve vakuu odpaří a zbytek zahřívá se 100 ml 10% kyseliny chlorovodíkové 16 hodin k varu. Kyselina chlorovodíková se oddestiluje a zbytek překrystaluje z ethanolu. Získá se přitom N-(3,3-difenylpropyl)-N'-(1-fenyl-2-propyl)propylen-1,3-diamindihydrochlorid tající při 234 až 236 °C.

Dilatační účinek N-(3,3-difenylpropyl)-N'-(1-fenyl-2-propyl)propylen-1,3-diamindihydrochloridu, sloučeniny 1^a, projevující se rozšířením koronárních cév in vitro na srdci morčete podle Langendorffa je ve srovnání s prenylaminem a papaverinem uveden v následující tabulce:

Sloučenina	Dávka mg	Počet pokusů	Zvýšení průtoku v % původního průtoku	Doba 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

Lokálně anestetizující účinek sloučeniny 1^a byl zjišťován 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] %.

Severografia, n. p., izvod 7, Most