



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

217 009

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 08 80
(21) PV 5526-80

(51) Int. Cl.³

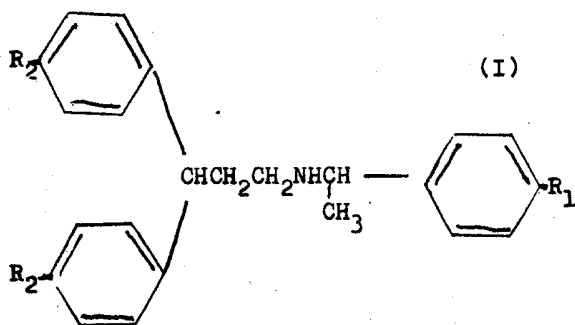
C 07 C 87/28

(40) Zveřejněno 26 02 82
(45) Vydáno 01 07 84

(75)
Autor vynálezu RAJŠNER MIROSLAV ing.CSc., BLÁHA LUDVÍK ing.CSc., PÍRKOVÁ JANA ing.,
TRČKA VÁCLAV doc.dr.DrSc., MURATOVÁ JITKA dr., VANĚČEK MIROSLAV dr.CSc., PRAHA

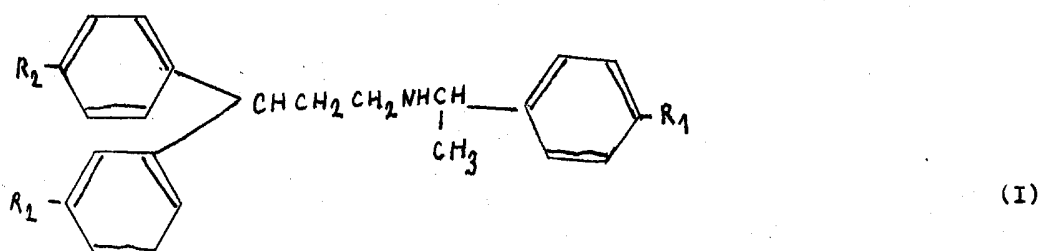
(54) Fluorderiváty N-/1-fenylethyl/-3,3-difenylpropylaminu, jejich soli a způsoby jejich
přípravy

Předmětem vynálezu jsou nové fluorderiváty
N-/1-fenylethyl/-3,3-difenylpropylaminu
vzorce I,



ve kterém buď jeden ze substituentů R_1 a R_2
je fluor a druhý vodík nebo oba jsou atomy
fluoru, a jejich příprava jednak redukcí
N-/1-(4- R_1 -fenyl)ethyl/-3,3-bis(4- R_2 -fenyl)
propionamidů nebo redukční alkylací 3,3-bis
(4- R_2 -fenyl)propylaminů 4- R_1 -acetofenony.
Sloučeniny I mají ve srovnání s nefluorovanou
látkou (I, $\text{R}_1-\text{R}_2=\text{H}$), klinicky používaným fen-
dilinem, vyšší a déle trvající korelačně
vazodilatorní aktivitu při stejné nebo niž-
ší toxicitě.

Vynález se týká fluorderivátů M-/1-fenylethyl-/3,3-difenylpropylaminu obecného vzorce I,



ve kterém jeden ze substituentů R_1 a R_2 představuje atom fluoru a druhý atom vodíku nebo oba substituenty R_1 a R_2 představují atomy fluoru; vynález se dále týká farmaceuticky vhodných solí látek obecného vzorce I s anorganickými nebo organickými kyselinami a způsobů přípravy těchto látek.

Látka obecného vzorce I, v němž R_1 i R_2 značí atomy vodíku, je známá pod generickým názvem fendilin jako léčivo s koronárně vazodilatačním a kalciumantagonistickým profilem účinku a užívá se klinicky k léčení ischemické choroby srdeční, anginy pectoris a některých dalších onemocnění oběhu krevního.

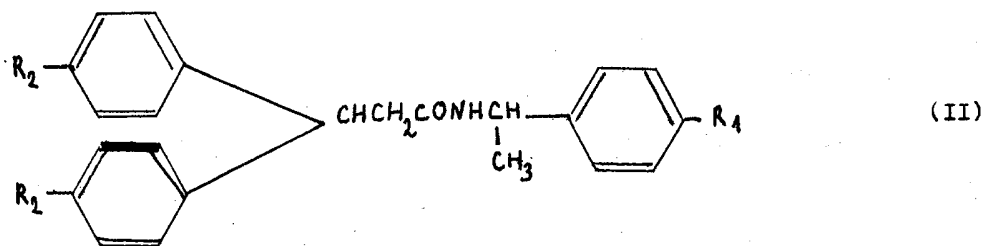
Nyní bylo zjištěno, že zavedené fluoru do p-poloh benzenových jader, t.j. do míst předpokládané metabolické hydroxylace /H.F.Benthe, R.Thieme, Arch.Pharmacol. 308, R 21, 1979/ vede k novým látkám obecného vzorce I, které proti nesubstituované látce, fendilinu, vykazují při farmakologických testech v ekvimolárních dávkách vyšší a protražovanější koronárně vazodilatační aktivitu.

Přímý vazodilatační účinek fluorderivátů obecného vzorce I na koronární cévy byl prokázán v pokusech na psech v pentobarbitálové anestezii s řízeným dýcháním. V dávkách řádově 10^{-5} mol/kg i.v. zvyšovaly na dvojnásobek množství krve vytékající z koronárního sinu a partiální tlak kyslíku v této krvi.

Delší trvání účinku fluorderivátů obecného vzorce I ve srovnání s fendilinem bylo prokázáno v zátěžovém testu na křečcích s myokardem poškozeným isoprenalinem. V tomto testu se vybrané skupině křečků aplikují ve dvou dnech dávky 15 a 20 mg/kg isoprenalinu s.c. Třetí den se aplikuje testovaným zvířatům testovaná látka, a to 30 min až 2 h před vlastním zátěžovým testem, při němž se měří čas, po který tato zvířata vydrží plavat ve srovnání s nepremedikovanými zvířaty a kontrolní nedotčenou skupinou. Zatímco fendilin je v tomto testu již při již při aplikaci 1 h před testem neúčinný, fluorderiváty obecného vzorce I jsou účinné ve stejné perorální dávce i při aplikaci 2 h před testem. Monofluorderivát obecného vzorce I/ R_1 =F, R_2 =H/ zvyšoval při aplikaci dávky 60 mg/kg p.o. 2 h před testem dobu plavání na úroveň hodnot naměřených u kontrolních nedotčených zvířat. V tomto testu byl tedy podstatně účinnější než fendilin, u kterého byl srovnatelný účinek zaznamenán až při trojnásobné dávce /180 mg/kg/. Navíc jeho perorální toxicita na myších /LD 50 = 750 mg/kg/ je nižší než toxicita fendilinu /LD 50 = 650 mg/kg/. Rovněž toxicita difluorderivátů obecného vzorce I/ R_1 = H, R_2 = F/ a trifluorderivátu obecného vzorce I / R_1 = R_2 = F/ je poměrně nízká /LD 50 = 700, resp. 400 mg/kg, p.o. na myších/.

Uvedené výsledky naznačují použitelnost fluorderivátů obecného vzorce I pro léčení ischemické choroby srdeční nebo anginy pectoris.

Podle vynálezu lze fluorderiváty obecného vzorce I připravovat tak, že amidy obecného vzorce II,

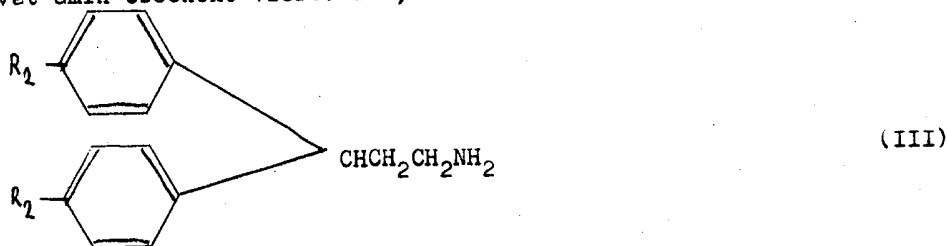


ve kterém substituenty R_1 a R_2 mají stejný význam jako ve vzorci I, redukuje komplexními hydridy kovů v inertním organickém rozpouštědle a vzniklé látky vzorce I, izolované ve formě bází, se převádějí na farmaceuticky vhodné soli neutralizací anorganickými nebo organickými kyselinami.

Ke zmíněné redukci jsou vhodné například lithiualuminiumhydrid nebo natriumaluminiumhydrid v diethyletheru nebo tetrahydrofuranu; mimořádně výhodné je však provedení redukce natriumdihydrebis/2-methoxyethoxy/aluminátem v prostředí benzenu při teplotě 20 až 80 °C.

Amidy obecného vzorce II jsou látky nové. Mohou se připravit metodami běžnými v organické chemii pro přípravu amidů, s výhodou acylací 1-/4- R_1 -fenyl/ethylaminů chloridy kyselin 3,3-bis/4- R_2 -fenyl/propionových v inertním organickém rozpouštědle, například chloroformu nebo benzenu, za přítomnosti činidla schopného vázat při reakci vznikající chlorovodík, například triethylaminu, pyridinu, bezvodých uhličitů alkalických kovů apod. Výchozí látky, tj. kyselina 3,3-difenylpropionová /USA pat.spis č. 2 423 025/, kyselina 3,3-bis/4-fluorfenyl/propionová /F.Bergman se sp., J.Am.Chem.Soc. 70, 1612, 1948/, 1-fenylethylamin /A.W.Ingersellen, Org.Synth.Coll.Vol.II, str. 503/ a 1-/4-fluorfenyl/ethylamin /A. de Roocker, P.de Radzitsky, Bull.Soc.Chim.Belges 72, 195, 1963/ jsou známy.

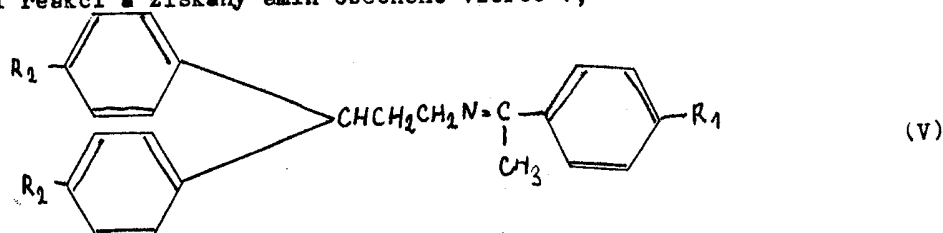
Druhý způsob přípravy fluorderivátů obecného vzorce I podle vynálezu spočívá v tom, že se nechá reagovat amin obecného vzorce III,



ve kterém substituent R_2 značí totéž co ve vzorci I, s ketonem obecného vzorce IV,



ve kterém substituent R_1 má stejný význam jako ve vzorci I, za současného odstraňování vody vznikající při reakci a získaný amin obecného vzorce V,



kde R_1 a R_2 značí totéž co ve vzorci I, se přímo v reakční směsi redukuje natriumhydridem za přítomnosti alkanolu s 1 až 3 atomy uhlíku. Reakce aminu obecného vzorce III s ketonem obecného vzorce IV se účelně provádí ve vroucím benzenu, s nímž se oddestilovává při reakci vznikající voda a získaný imin obecného vzorce V se redukuje za přídavku methanolu nebo ethanolu.

Kromě benzenu může sloužit k reakci aminu obecného vzorce III s ketenem obecného vzorce IV jako prostředí rovněž toluen nebo xylen, popřípadě za přídavku katalytického množství kyseliny p-toluensulfonové. Redukce amineslučenin obecného vzorce V je realizovatelná též katalytickou hydrogenací s použitím kysličníku platičitého, paládía ne aktivním uhlím nebo Raneyova niklu jako katalyzátoru. Výše uvedená první alternativa je však jednodušší a výhodnější.

Aminy a ketony obecných vzorců III a IV jsou vesměs látky známe. 3,3-Difenylpropylamin lze připravit například podle polského pat. spisu č. 56 389 /Chem.Abstr. 7, 30202, 1969/ tlakovou hydrogenací 3,3-difenylpropionitrilu na Raneyově niklu v methanolu nasyceném amoniakem při 90 °C. 3,3-Bis(4-fluorfenyl)propylamin se může připravit buď známým postupem podle španělského pat. spisu č. 398 516 /Chem.Abstr. 83, 78816, 1975/ redukcí 3,3-bis(4-fluorfenyl)propionitrilu směsí lithium-aluminiumhydridu a chloridu hlinitého, nebo novým postupem, edbouráním známé kyseliny 4,4-bis(4-fluorfenyl)maselné azoimidem v chloroformu nebo benzenu za přítomnosti kyseliny sírové /čs. autorské osvědčení č. 176 805/. Podrobnosti tohoto postupu jsou uvedeny v příkladech provedení. p-Fluoracetofenon se dá připravit reakcí fluorbenzenu s acetylchloridem za přítomnosti chloridu hlinitého v sírouhlíku /Ng.Buu-Hei, P. Jacquignon, Rec.trav.chim. 68, 781, 1949/.

Podrobnosti způsobu přípravy podle vynálezu jsou uvedeny v příkladech provedení, které jsou ovšem jen ilustrací možností vynálezu, aniž všechny tyto možnosti vyčerpávají.

Příklad 1

N-/(4-Fluorfenyl)ethyl/-3,3-difenylpropionamid

Ke 20,4 g kyseliny 3,3-difenylpropionové se přikape během 10 minut 75 g thionylchloridu, směs se zehřívá 1 h v lázni s teplotou 90 °C a potom se odpaří za sníženého tlaku. Odparek, prakticky čistý 3,3-difenylpropionylchlorid, se rozpustí v 90 ml bezvodého benzenu a roztok se přikape k míchanému roztoku 13,1 g 1-(4-fluorfenyl)ethylaminu a 9,9 g triethylaminu ve 180 ml bezvodého benzenu, chlazenému na 5 °C, během 40 minut. Po stání přes noc při teplotě místnosti se k reakční směsi za míchání přilije 300 ml vody. Po rozmíchání se benzenová vrstva oddělí, protřepe zředěným vodným amoniakem, vodu, zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a opět vodu. Po vysušení bezvodým síranem hořečnatým se benzen odpaří a krystalický odparek /30 g, 96 % teorie/ se překrystaluje z benzenu. Získá se 25,5 g /81,6 % teorie/ N-1-(4-fluorfenyl)ethyl/-3,3-difenylpropionamidu s t.t. 119 až 122 °C. Analyticky čistá látka má t.t. 122 až 123 °C.

Příklad 2

N-1-Fenylethyl-3,3-bis(4-fluorfenyl)propionamid

5,2 kyseliny 3,3-bis(4-fluorfenyl)propionové se analogicky jako v příkladu 1 převede působením 12,5 g thionylchloridu na chlorid, který se použije v benzenovém roztoku k acylaci 2,6 g 1-fenylethylaminu za přítomnosti 2,2 g triethylaminu. Na rozdíl od příkladu 1 převážná část produktu vykristaluje po zředění reakční směsi vodou /6 g/. Další podíl se získá zpracováním benzenového roztoku. Překrystaleváním spojených produktů se získá 6 g /82,5 % teorie/ čistého produktu s t.t. 164 až 167 °C. Analyticky čistá látka má t.t. 167 až 168 °C/benzeh/.

Příklad 3

N-1-(4-Fluorfenyl)ethyl/-3,3-bis(4-fluorfenyl)propionamid

Analogicky jako v příkladu 1 se 5,2 g kyseliny 3,3-bis(4-fluorfenyl)propionové převede působením 12,4 thionylchloridu na chlorid, kterým se acyluje 2,9 g 1-(4-fluorfenyl)ethylaminu za přítomnosti 2,2 g triethylaminu v prostředí benzenu. Produkt se izoluje jako v příkladu 2. Získá se celkem 5,6 g /73,7 % teorie/ produktu s t.t. 134 až 138 °C. Analyticky čistá látka taje při 136 až 139 °C.

Příklad 4

N-/1-(4-Fluorfenyl)ethyl/-3,3-difenylpropylamin

K roztoku 25,5 g N-/1-(4-fluorfenyl)ethyl/-3,3-difenylpropionamidu ve 170 ml bezvodého benzenu se za míchání a chlazení vodou a ledem přikape 85 ml 60% benzenového roztoku natrium-dihydridobis(2-methoxyethoxy)aluminátu během 20 minut, potom se směs míchá bez chlazení 2 h, nechá stát přes noc při teplotě místnosti a potom refluxuje 2 h. Po ochlazení se rozleží přikapáváním roztoku 10,2 g hydroxidu sodného v 95 ml vody za chlazení ledem. Benzenový roztok se oddělí, promyje 5% roztokem hydroxidu sodného a vodou do neutrální reakce. Po vysušení bezvodým síranem hořečnatým se benzen odpaří a získaný olejovitý bazický produkt se působením 4,2 g kyseliny fumarové ve 25 ml ethanolu převede na krystalický fumarát. Výtěžek 22 g /76,9 % teorie/, t.t. 168 až 173 °C. Analyticky čistá látka taje po krystalizaci ze směsi methanolu a etheru při 170 až 173 °C. Podle elementární analýzy krystaluje ve formě hemihydrátu.

Příklad 5

N-(1-Fenylethyl)-3,3-bis(4-fluorfenyl)propylamin

Analogicky jako v příkladu 4 se redukcí 5,5 g N-(1-fenylethyl)-3,3-bis(4-fluorfenyl)propionamidu pomocí 17,4 ml 70% benzenového roztoku natriumdihydridobis(2-methoxyethoxy)aluminátu získá 5,2 g /73,9 % teorie/ surové báze, která se v methanolicém roztoku převede na hydrogenfumarát. T.t. 175 až 185 °C /isopeopylalkohol/.

Příklad 6

N-/1-(4-Fluorfenyl)ethyl/-3,3-bis(4-fluorfenyl)propylamin

Analogicky jako v příkladu 4 se redukcí 5 g N-/1-(4-fluorfenyl)ethyl/3,3-bis(4-fluorfenyl)propionamidu pomocí 15,5 ml 70% benzenového roztoku natriumdihydridobis(2-methoxyethoxy)-aluminátu získá 4,6 g /72,7 % teorie/ surové báze, která se v methanolu převede na krystalický hydrogenfumarát s t.t. 188 až 191 °C /methanol-ether/.

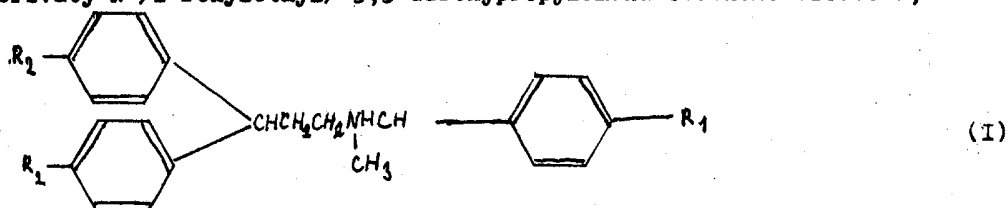
Příklad 7

N-/1-(4-fluorfenyl)ethyl/3,3-difenylpropylamin

Roztok 5,3 g 3,3-difenylpropylaminu a 4,2 g p-fluoracetofenonu ve 100 ml bezvodého benzenu se za míchání vyhřeje k varu a pomalu se oddestilovává benzen, současně s vodou vznikající při reakci. Když již nedestiluje voda, doplní se objem směsi asi na 80 ml bezvodým benzenem, přidají se 2 g natriumberhydridu a za míchání se přikape 50 ml methanolu. Směs se 1 h míchá a nechá stát při teplotě místnosti přes noc. Po důkladném rozmíchání se 100 ml vody se organická vrstva oddělí, promyje vodou a odpaří. Odparek se rozpustí ve 30 ml chloroformu a roztok se protřepe se zředěnou kyselinou chlorovodíkovou /2,5 ml konc.kyseliny ve 25 ml vody/, 2 x po 20 ml vody, zředěným vodným amoniakem a vodou a po vysušení bezvodým uhličitánem draselným se odpaří. Odparek /7,5 g/ představuje surovou bázi N-/1-(4-fluorfenyl)ethyl/-3,3-difenylpropylaminu, která se převede v ethanolu neutralizací kyselinou fumarovou na hydrogenfumarát, totožný s látkou z příkladu 4.

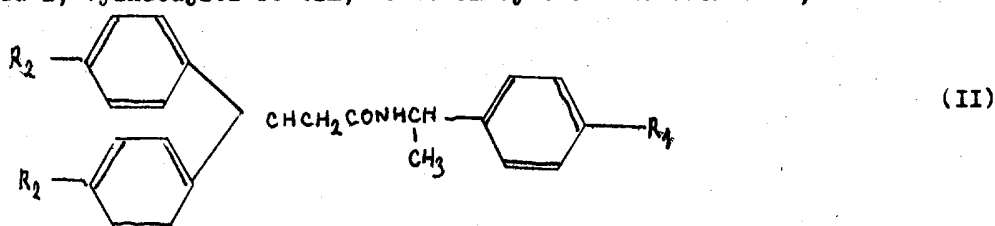
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Fluorderiváty N-/1-fenylethyl/-3,3-difenylpropylaminu obecného vzorce I,



ve kterém jeden ze substituentů R_1 a R_2 představuje atom fluoru a druhý atom vodíku nebo oba substituenty R_1 a R_2 představují atomy fluoru, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli s anorganickými nebo organickými kyselinami.

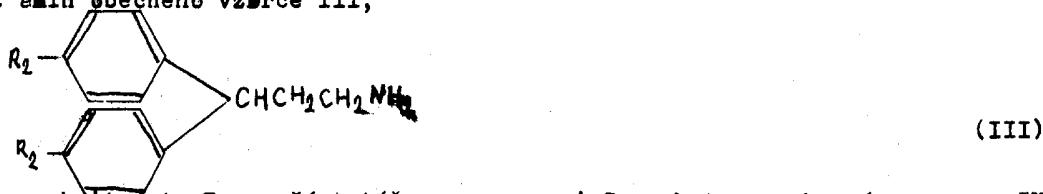
2. Způsob přípravy fluorderivátů N-/1-fenylethyl/-3,3-difenylpropylaminu obecného vzorce I podle bodu 1, vyznačující se tím, že se amidy obecného vzorce II,



ve kterém substituenty R_1 a R_2 mají stejný význam jako ve vzorci I, redukuje komplexními hydridy kovů v inertním organickém rozpouštědle a vzniklé látky obecného vzorce I, izolované ve formě solí, se převádějí na farmaceuticky vhodné soli neutralizací anorganickými nebo organickými kyselinami.

3. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se redukce provádí natriumdihydridobis/2-methoxyethoxy/aluminátem v prostředí benzenu při teplotě 20 až 80 °C.

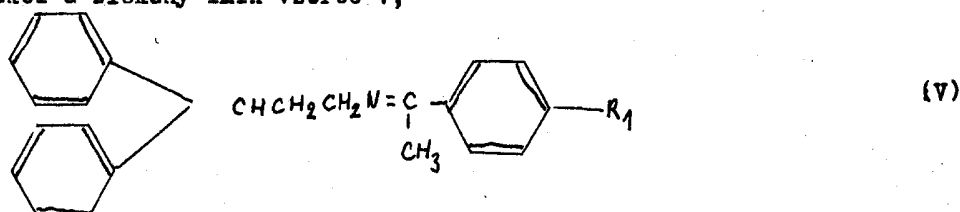
4. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I podle bodu 1, vyznačující se tím, že se nechá reagovat amin obecného vzorce III,



ve kterém substituenty R_2 značí totéž co ve vzorci I, s ketonem obecného vzorce IV,

(IV)

ve kterém substituent R_1 značí totéž co ve vzorci I, za současného odstraňování vody vznikající při reakci a získaný imin vzorce V,



kde R_1 a R_2 značí totéž co ve vzorci I, se přímo v reakční směsi redukuje natriumhydridem za přítomnosti alkanolu s 1 až 3 atomy uhlíku.

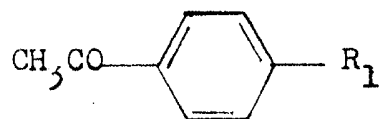
5. Způsob podle bodu 4, vyznačující se tím, že reakce aminu obecného vzorce III s ketonem obecného vzorce IV provádí ve vroucím benzenu, s nímž se oddestilovává při reakci vznikající voda a získaný imin obecného vzorce V se redukuje za přídavku methanolu nebo ethanolu.

O P R A V A

popisu vynálezu k autorskému osvědčení č. 217 009

Int.Cl.³ C 07 C 87/28

V popisu vynálezu k autorskému osvědčení č. 217 009 není v definici
vytištěn vzorec IV



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY