

# POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

**203063**  
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 24 04 73  
(21) (PV 4291-79)

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

(40) Zveřejněno 30 05 80

(45) Vydáno 15 09 83

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 C 85/00

(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

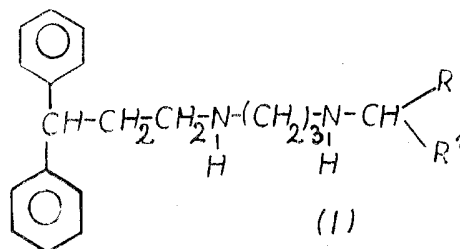
Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů N-(3,3-difenylpropyl)propylendiaminu, jakož i jejich solí s terapeuticky vhodnými vlastnostmi, jež jsou v první řadě použitelné při srdečních chorobách jako léčiva zvyšující průtok krve v koronárních cévách a jako antiarytmická léčiva.

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 fenetaminhydrochlorid propylendiaminu má spasmolytický účinek.

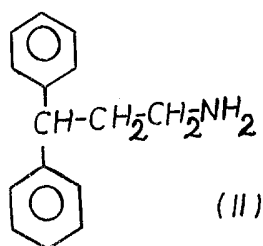
Bylo zjištěno, že nové deriváty propylendiaminu s 3,3-difenylpropylovou skupinou obecného vzorce I

2

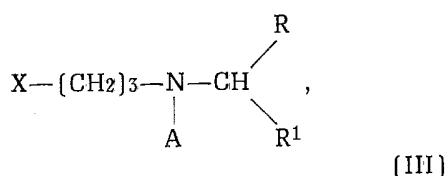


kde R a R<sup>1</sup> znamenají alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylovou nebo benzylovou skupinu a jejich soli s kyselinami mají rozšiřující účinek na koronární cévy a antiarytmický účinek. Kromě toho mají lokálně anestetizující a antiadrenalinový účinek při nízké toxicitě. Jejich zvlášť výhodnou 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 difenylpropylamin vzorce II



působí halogenidem obecného vzorce III



kde R a R<sup>1</sup> mají shora uvedený význam, A značí atom vodíku nebo aralkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové skupině a X halogen, v přítomnosti organického rozpouštědla a činidla vázajícího kyseliny, aralkylová skupina A se hydrogenolyticky odštěpí a získaná báze se popřípadě převede anorganickými nebo organickými kyselinami na adiční sůl.

Jako organická rozpouštědla lze ve 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 uhličitany draselné, reakci však lze provádět též v přítomnosti přebytku aminu jako činidla vázajícího kyseliny. V případě, že A je benzylovou skupinou, lze ji katalytickou hydrogenací téměř s teoretickým výtěžkem vyměnit za atom vodíku. Hydrogenaci lze provádět v organickém rozpouštědle, například v alkoholu nebo ledové kyselině octové v přítomnosti platinového nebo paládiového katalyzátoru.

Sloučeniny obecného vzorce I vyrobené způsobem podle vynálezu se mohou známým postupem 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, enterosolventních dražé, pilulek, kapslí, kapalných suspenzí, roztoků a emulzí. Jako nosičů se může použít mastku, škrobu, želatiny, vody a polyethylenglykolů. Přípravku 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

a) 30 g N-(1-fenyl-2-propyl)-N-(3-chlorpropyl)benzylaminu, 21 g 3,3-difenylpropylaminu a 15 g uhličitany draselného se zahřívá za míchání v 80 ml dimethylformamidu po dobu 16 hodin při 70 °C. Po filtraci se rozpouštědlo oddestiluje ve vakuu a zbytek vyjme 90 ml ledové kyseliny octové a hydrogenuje v přítomnosti 0,5 g kysličníku platiny při teplotě 70 °C a za tlaku 0,3 MPa přibližně 8 hodin až do ukončení absorpce vodíku. Zředí se 100 ml methanolu a rozpouštědlo se oddestiluje. Zbytek se zahřívá s 50 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové 4 hodiny. Poté se zahustí ve vakuu na vodní lázni a odparek se překrystaluje dvakrát z methanolu. Získá se N-(3,3-difenylpropyl)-N'-(1-fenyl-2-propyl)propylen-1,3-diamindihydrochlorid, tající při 235 až 236 °C.

b) 65 g N-(1-fenyl-2-propyl)-3-amino-1-propanolu vyrobeného podle japonského patentu č. A 9813 ('67), 40 g benzylchloridu, 150 ml ethanolu a 24 uhličitany draselného se zahřívá k varu až do ukončení vývinu plynu a ochlazený roztok se zfiltruje a zahustí ve vakuu. Zbytek se nechá reagovat ve 130 ml chloroformu s 80 g thionylchloridu 1 hodinu a zahřeje na vodní lázni až do ukončení vývinu plynu na vodní lázni, analogicky se způsobem popsaným v patentu US č. 2 600 301. Po oddestilování rozpouštědla a přebytku thionylchloridu se zbylá sůl vyjme vodou, za chlazení ledem se zalkalizuje a extrahuje etherem. Etherový roztok se vysuší síranem sodným, zfiltruje a ether se oddestiluje. Zbude surový N-(1-fenyl-2-propyl)-N-(3-chlor-1-propyl)benzylamin (80 g) ve formě oleje a jako takový se bezprostředně zpracuje dále.

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

TABULKA

| Sloučenina     | Dávka mg | Počet pokusů | Zvýšení průtoku<br>v % původního<br>průtoku | Doba účinku |
|----------------|----------|--------------|---------------------------------------------|-------------|
| 1 <sup>a</sup> | 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<sup>a</sup> co do síly účinku a doby trvání značně výhodnější než srovnávané preparáty, což se projevuje i v tom, že sloučenina 1<sup>a</sup> nemá škodlivý účinek na srdce jako prenylamin.

In vivo podle Nieschulze (1955) činí u sloučeniny 1<sup>a</sup> ED<sub>50</sub> = 1,92 [1,20 — 3,07] mg/kg i. v., u prenylaminu ED<sub>50</sub> = 2,55 [1,50 až 4,34] mg/kg i. v.

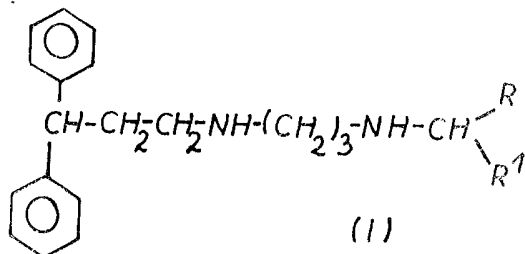
Antiarytmický účinek podle Lawsona (1958) je u sloučeniny 1<sup>a</sup> ED<sub>50</sub> = 25,5 [19,9 až 32,6] mg/kg s. c., u prenylaminu ED<sub>50</sub> = 84,0 [61,7 — 114,3] mg/kg.

Antiadrenalinový účinek u myši zjištěný přežitím smrtelné dávky (LD<sub>100</sub>) adrenalinu i. v.: účinná dávka u sloučeniny 1<sup>a</sup> ED<sub>50</sub> = 48 [32,2 — 70,6] mg/kg s. c., u prenylaminu ED<sub>50</sub> = 21,0 [11,8 — 37,3] mg/kg.

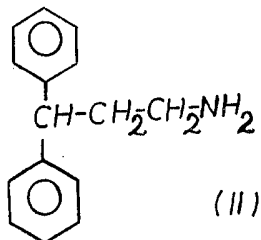
Lokálně anestetizující účinek sloučeniny 1<sup>a</sup> byl zjišťován na rohovce morčete podle Requiera (1923). Koncentrace účinná u 50 % zvířat: 0,38 [0,31 — 0,36] % u sloučeniny 1<sup>a</sup>, účinná koncentrace prenylaminu, vyvolávající stejný účinek je 0,2 [0,13 — 0,32] %.

## PŘEDMĚT VYNÁLEZU

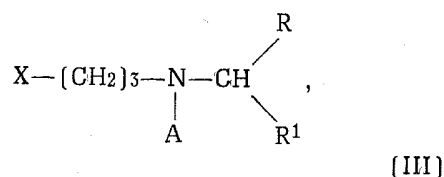
1. Způsob výroby nových derivátů (N-3,3-difenylpropyl)propylendiaminu obecného vzorce I



kde R a R<sup>1</sup> znamenají alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylovou nebo benzylovou skupinu a jejich soli, vyznačující se tím, že se na propylamin vzorce II



působí halogenidem obecného vzorce III



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

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se pro reakci s difenylpropylaminem použije jako sloučeniny obecného vzorce III N-(1-fenyl-2-propyl)-N-(3-chlor-1-propyl)-benzylaminu.

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

4. Způsob podle bodů 1 až 3, vyznačený tím, že se jako činidla vázajícího kyseliny použije anorganické báze, zejména uhličitán draselný, nebo přebytek reagující báze.