

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

203059
(11) (B2)

[51] Int. Cl.³
C 07 C 85/00



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 24 04 73

(21) (PV 6797-76)

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

(40) Zveřejněno 30 05 80

(45) Vydáno 15 09 83

[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.

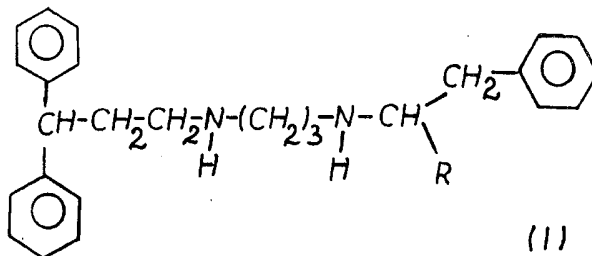
Je známo, že deriváty difenylpropylaminu mají výhodné terapeutické vlastnosti [Arzneimittel-Forschung **10**, 569, 573, 583 (1960); Arch. Pharm. **295**, 196 (1962); J. Med. Chemistry **7**, 623 (1964)]. Soli těchto sloučenin

2

jsou ve vodě nesnadno rozpustné, a proto se dají použít pro injekční účely pouze omezeně.

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

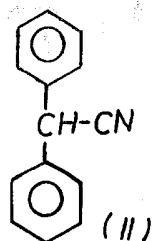
Bylo zjištěno, že nové deriváty propylendiaminu s 3,3-difenylpropylovou skupinou obecného vzorce I



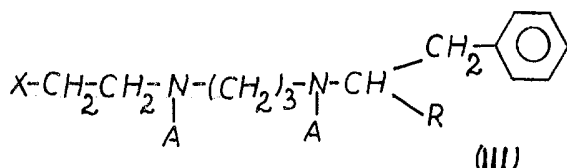
kde R značí alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a jejich adiční soli s kyselinami mají rozšiřující účinek na koronární cévy, jakož i antiarytmický účinek. Mimoto mají lokálně anestetizující a antiadrenalinový účinek při nízké toxicitě. Jejich zvlášť výhodnou vlastností je snadná rozpustnost jejich

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 difenylacetonitril vzorce II



uvede v přítomnosti činidel vázajících kyseliny v reakci s halogenidovou sloučeninou obecného vzorce III



kde A je benzylová skupina a R má shora uvedený význam a X značí atom halogenu, ve vzniklém produktu se nitrilová skupina a benzylové skupiny eliminují redukcí na atom vodíku a takto získaná sloučenina obecného vzorce I se popřípadě reakcí s anorganickou nebo organickou kyselinou převede na svou sůl.

Jako sloučeniny obecného vzorce III se s výhodou používá N-benzyl-N-(1-fenyl-2-propyl)-N'-benzyl-N'-(2-chloretyl)propylen-1,3-diaminu.

Reakce se může provádět v přítomnosti obvyklých činidel vázajících kyseliny. Nejdříve vznikne derivát sloučenina obecného vzorce I, substituovaný kyanovou skupinou, z něhož se získají po odstranění nitrilové skupiny známými postupy a po výměně benzylových skupin za atom vodíku sloučeniny obecného vzorce I. Při výhodné obměně se postupuje tak, že se jako činidla vázajícího kyseliny a současně pro odstranění nitrilové skupiny použije amid sodný, čímž se oba reakční stupně provedou v jediném inertním rozpouštědle například v benzenu.

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

Sloučeniny obecného vzorce I 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 nebo s tenkým povlakem, dražé, pilulek, kapslí, kapalných suspenzí, roztoků a emulzí. Jako no-

sičů se může použít mastku, škrobu, želatiny, vody a polyetylénglykolů. 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 objasňuje následující příklad provedení, jímž se však rozsah vynálezu nijak neomezuje.

Příklad

30 g N-(1-fenyl-2-propyl)-N-(3-chlor-1-propyl)benzylaminu, 10,7 g benzylaminu a 30 g uhličitanu draselného se zahřívá v 80 mililitrech dimethylformamidu po 16 hodin na teplotu 70 °C a pak se při této teplotě přikape za míchání během 1 hodiny 7,1 g 2-chlorethanolu. V míchání se pokračuje dalších 5 hodin, načež se reakční směs filtruje, zbytek promyje benzenem a filtrát zahustí za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí ve 150 ml chloroformu a zahřívá s 20 ml thionylchloridu pod zpětným chladičem ještě 1 hodinu do ukončení reakce. Po odpaření na vodní lázni se zbytek rozpustí ve vodě, roztok se zalkalizuje za chlazení ledem a extrahuje éterem. Roztok se vysuší síranem sodným, zfiltruje a éter oddestiluje. Získá se olejovitý N-benzyl-N-(1-fenyl-2-propyl)-N'-benzyl-N'-(2-chloretyl)propylen-1,3-diamin pro další zpracování.

21,7 g tohoto oleje se rozpustí ve 100 ml benzenu a k tomuto roztoku se za míchání přidá 9,7 g difenylacetonnitrilu a 2,5 g amidu sodného, načež se zahřívá 2 hodiny k varu. Po ochlazení se k roztoku přidá voda, načež se benzenová vrstva po vysušení odpaří a zbytek rozpustí v éteru. Působením vodné kyseliny chlorovodíkové vznikne dihydrochlorid N-(1-fenyl-2-propyl)-N-benzyl-N'-(3,3-difenyl-3-kyanopropyl)-N'-benzylpropylen-1,3-diaminu, který se pak překrystaluje z etanolu.

10 g uvedeného dihydrochloridu se rozpustí ve vodě, za chlazení se zalkalizuje a roztok se extrahuje 100 ml benzenem, načež se vysuší síranem sodným, zfiltruje, benzen se oddestiluje za sníženého tlaku a zbytek rozpustí v 50 ml ledové kyseliny octové. Pak se reakční směs po přidání 0,1 g kysličníku platiny jako katalyzátoru hydrogenuje za tlaku 4 at a při teplotě 70 °C asi 5 hodin až do ukončení absorpce vodíku. Reakční směs se zředí 50 ml metanolu, zfiltruje a rozpouštědlo se oddestiluje. Zbytek se zahřívá na vodní lázni s 20 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové 3 hodiny. Po oddestilování chlorovodíku se zbytek překrystaluje z etanolu, čímž se získá dihydrochlorid N-(3,3-difenylpropyl)-N'-(1-fenyl-2-propyl)propylen-1,3-diaminu o teplotě tání 235 až 236 °C.

Dilatační účinek shora uvedeného dihydrochloridu — sloučenina 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 srovnávané preparáty, což se projevuje též v tom, že sloučenina 1^a nemá škodlivý účinek na srdce jako prenylamin.

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

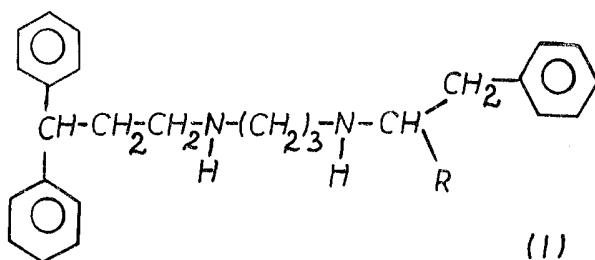
Antiarytmický účinek podle Lawsona (1958) je u sloučeniny 1^a: ED₅₀ = 25,5 (19,9 až 32,6) mg/kg s. c.; u prenylaminu: ED₅₀ = 84,0 (61,7 — 114,3) mg/kg s. c.

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

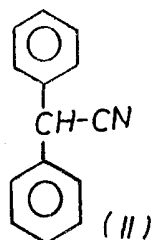
Lokálně anestetizující účinek sloučeniny 1^a se zjišťuje na rohovce morčete podle Requiera (1923). Koncentrace účinná u 50 % zvířat činí u sloučeniny 1^a 0,38 (0,31 — 0,36) proc. Účinná koncentrace prenylaminu, vyvolávající stejný účinek je 0,2 (0,13—0,32) procent.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

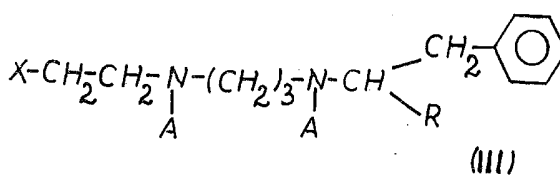
1. Způsob výroby nových derivátů N-(3,3-difenylpropyl)propylendiaminu obecného vzorce I



kde R značí alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a jejich adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se difenylacetonitril vzorce II



uvede v přítomnosti činidel vázajících kyseliny v reakci s halogenidovou sloučeninou obecného vzorce III



kde A je benzylová skupina a R má shora uvedený význam a X značí atom halogenu,

ve vzniklém produktu se nitrilová skupina a benzylové skupiny eliminují redukcí na atom vodíku a takto získaná sloučenina obecného vzorce I se popřípadě reakcí s anorganickou nebo organickou kyselinou převede na svou sůl.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačený tím, že

se jako sloučeniny obecného vzorce III používá N-benzyl-N-(1-fenyl-2-propyl)-N'-benzyl-(2-chloretyl)propylen-1,3-diaminu.

3. Způsob podle bodu 1 vyznačený tím, že se jako činidla vzájemícího kyseliny a k eliminaci nitrilové skupiny používá amidu sodného.