



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

211283

(11) (B1)

(22) Přihlášeno 12 08 80
(21) (PV 5552-80)

(40) Zveřejněno 30 06 81

(45) Vydáno 15 08 83

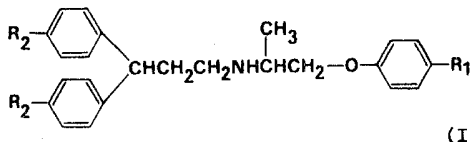
(51) Int. Cl.³
C 07 C 85/08

(75)
Autor vynálezu

BLÁHA LUDVÍK ing. CSc., RAJŠNER MIROSLAV ing. CSc., TRČKA
VÁCLAV doc. dr. DrSc., PÍRKOVÁ JANA ing., MURATOVÁ JITKA dr.,
VANĚČEK MIROSLAV dr. CSc., PRAHA

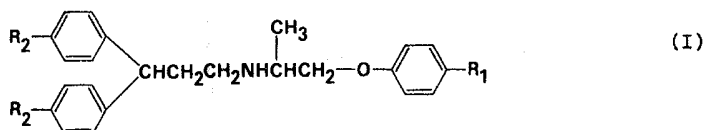
(54) Fluorderiváty 1-fenoxy-2-/3,3-difenypropylamino/-propanu, jejich soli
a způsob jejich přípravy

Předmětem vynálezu je způsob přípra-
vy koronárně vasodilatačně účinných fluo-
rovanych aminů obecného vzorce I,



ve kterém jeden ze substituentů R_1 a R_2
představuje fluor a druhý vodík nebo oba
substituenty představují fluor, redukční
alkylací 3,3-bis(R_2 -fenyl)propylaminů
4- R_1 -fenoxyacetonem.

Vynález se týká fluorderivátů 1-fenoxy-2-(3,3-difenypropylamino)propanu obecného vzorce I,

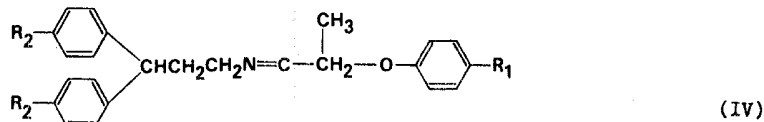
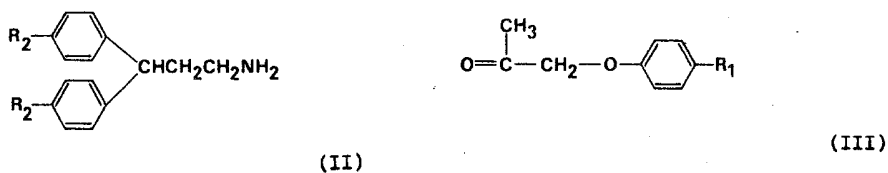


ve kterém jeden ze substituentů R_1 a R_2 je atom fluoru a druhý atom vodíku nebo oba substituenty představují atomy fluoru a jejich farmaceuticky použitelných solí s anorganickými nebo organickými kyselinami, jakož i způsobu výroby fluorderivátů obecného vzorce I.

Fluorderiváty obecného vzorce I jsou nové dosud nepopsané látky. Při farmakologickém hodnocení na psech v pentobarbitálové anestezii zvyšují průtok koronárními cévami a parciální tlak kyslíku v krvi vytékající z koronárního sinu, a to v i. v. dávkách řádově 10^{-5} nebo 10^{-6} mol/kg.

Rovněž v zátěžovém testu na křečcích s myokardem poškozeným aplikací isopranalinu, při němž se měří doba, po kterou vydrží pokusná zvířata plavat, ve srovnání s kontrolní skupinou, jsou fluorované aminy I vysoce účinné a co do výše a doby trvání účinku předčí některá klinicky používaná koronární vasodilatancia, např. fendilin. Rovněž perorální toxicita na myších je srovnatelná s toxicitou fendilinu (LD 50 = 400 až 750 mg/kg; LD 50 fendilinu = 650 mg/kg). Tyto výsledky naznačují použitelnost fluorovaných aminů I pro léčení ischemické choroby srdeční, anginy pectoris a některých dalších onemocnění oběhu krevního.

Fluorované aminy I se dají podle vynálezu připravit reakcí aminů obecného vzorce II s ketonem obecného vzorce III, reakcí vzniklý imin vzorce IV se bez izolace redukuje. Substituenty ve vzorcích II, III a IV (R_1 a R_2) mají shodný význam jako ve vzorci I.



Reakce se dá provést v nižším alifatickém alkoholu, s výhodou v methanolu, a vznikající imin IV se bez izolace hydrogenuje s použitím obvyklých hydrogenačních katalyzátorů, např. kysličníku platinitého, paládía na aktivním uhlí nebo Raneyova niklu při teplotě 20 °C až teplotě varu použitého rozpouštědla. Po skončení spotřeby vodíku se použité rozpouštědlo odpaří a odparek představující surovou bázi I se převede neutralizací v nižším alifatickém alkoholu, např. methanolu nebo ethanolu, působením farmaceuticky použitelných anorganických nebo organických kyselin na krystalické soli.

Výchozí aminy II a ketony III jsou většinou látky známé. 3,3-Difonylpropylamin se může připravit např. podle polského patentu 56 369 (Chem. Abstr. 71, 30 202 /1969/) tlakovou hydrogenací 3,3-difenypropionitrilu na Raneyově niklu v methanolu nasyceném amoniakem při 90 až 100 °C. Rovněž příprava fenoxycetonu je v odborné literatuře popsána (Moed H. D. a van Dijk J., Rec. trav. chim. 75, 1 215 /1959/). 3,3-Bis(4-fluorfenyl)propylamin se dá připravit buď známým postupem, redukcí 3,3-bis(4-fluorfenyl)propionitrilu směsí lithiualumi-

niuhydridu a chloridu hlinitého (Špaň. pat. 398 516; Chem. Abstr. 83, 78 816 /1975/) nebo novým způsobem, odbouráním známé kyseliny 4,4-bis(4-fluorfenyl)máselné (čs. autor. osvědčení 176 805) azoimidem v chloroformu nebo benzenu za přítomnosti kyseliny sírové. Podrobnosti tohoto postupu jsou uvedeny v příkladech provedení.

Z výchozích ketonů III je novou látkou 4-fluorfenoxyaceton. Dá se připravit reakcí známého 4-fluorfenolu (Benington F. se spol., J. Org. Chem. 18, 1 506 /1953/) s chloracetonem ve vroucím acetonu za přítomnosti bezvodého uhličitanu draselného a malého množství jodidu sodného.

Další podrobnosti přípravy fluorovaných aminů I a některých výchozích látek jsou popsány v příkladech provedení, které jsou ovšem jen ilustrací možností vynálezu, aniž je jejich účelem všechny tyto možnosti vyčerpávajícím způsobem popisovat.

P ř í k l a d 1

4-Fluorfenoxyaceton

Ke směsi 60 g 4-fluorfenolu, 112 g bezvodého uhličitanu draselného a 2 g jodidu sodného ve 270 ml bezvodého acetonu se přikape za míchání během 1,5 hodiny roztok 69,2 g chloracetonu v 90 ml bezvodého acetonu. Směs se míchá a zahřívá k varu 4 hodiny. Po ochlazení se zředí 1 000 ml vody a produkt se vytřepe třikrát 200 ml éteru. Spojené éterové roztoky se promyjí 6x 50 ml 5% louhem sodným a po vysušení bezvodým síranem sodným se éter oddestiluje. Olejovitý odparek se frakcionuje za sníženého tlaku. Hlavní frakce s teplotou varu 119 až 121 °C při 2 kPa (61,9 g, 68,8 %) představuje 4-fluorfenoxyaceton dostatečně čistý pro další použití ($n_D^{20} = 1,4970$).

P ř í k l a d 2

3,3-bis(4-fluorfenyl)propylamin

Ke směsi 55,2 g kyseliny 4,4-bis(4-fluorfenyl)máselné, 120 ml konc. kyseliny sírové a 1 000 ml benzenu, vyhřáté na 45 °C, se za míchání během hodiny po částech přidá 16 g azidu sodného. Směs se míchá při teplotě cca 40 °C 4 hodiny. Po ochlazení se nalije za míchání do 1 000 ml ledové vody. Benzenová vrstva se oddělí a protřepe dvakrát s 200 ml 20% louhu sodného, promyje vodou a po vysušení bezvodým uhličitanem draselným se benzen oddestiluje. Destilací odparku (43,4 g) se získá 33,5 g (68 %) 3,3-bis(4-fluorfenyl)propylaminu (teplota varu 110 až 111 °C/6,7 Pa), který je dostatečně čistý pro další použití. Pro identifikaci se dá převést neutralizací chlorovodíkem ve směsi ethanolu a přebytku éteru na krystalický hydrochlorid, který má t. t. 141,5 až 143 °C.

P ř í k l a d 3

1-(4-Fluorfenoxy)-2-(3,3-difenylpropylamino)propan

Směs 6,3 g 3,3-difenylpropylaminu, 10,1 g 4-fluorfenoxyacetonu a 0,3 g kysličníku platičitého v 60 ml methanolu se třepe ve vodíkové atmosféře při teplotě místnosti do skončení spotřeby vodíku (cca 1 200 ml H₂, 1,5 hodiny). Katalyzátor se odfiltruje, promyje methanolem a filtrát se odpaří. Odparek obsahující bázi titulní sloučeniny se neutralizací roztoku v ethanolu (30 ml) 3,5 g kyseliny fumarové a přidáním 150 ml éteru převede na krystalický hydrogenfumarát (10,6 g, 73,7 %), který po krystalizaci ze směsi ethanolu a éteru má t. t. 145 až 147 °C.

Příklad 4

1-Fenoxy-2-/3,3-bis(4-fluorfenyl)propylamino/propan

Analogicky jako v příkladu 3 se hydrogenuje 4,95 g 3,3-bis(4-fluorfenyl)propylaminu, 6,2 fenoxycetonu a 0,22 g kyslíčnicku platičitého při 20 °C ve 40 ml methanolu. Během hodiny se spotřebuje cca 1 100 ml vodíku. Bazický produkt se převede na krystalický hydrogenfumarát (6,3 g, 65,3 %), který po krystalizaci ze směsi methanolu a éteru má t. t. 157 až 169 °C.

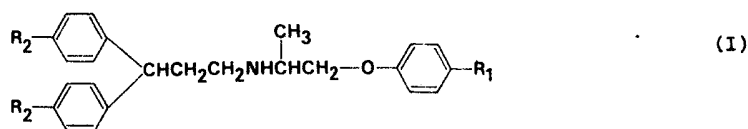
Příklad 5

1-(4-Fluorfenoxy)-2-/3,3-bis(4-fluorfenyl)propylamino/propan

Analogicky jako v příkladu 3 se hydrogenuje směs 7,4 g 3,3-bis(4-fluorfenyl)propylaminu a 10,1 g 4-fluorfenoxycetonu s 0,3 g kyslíčnicku platičitého v 60 ml methanolu při 20 °C. Během 50 minut se spotřebuje 1 200 ml vodíku. Bazický produkt se převede na krystalický hydrogenfumarát (12 g, 77,6 %), který po krystalizaci ze směsi ethanolu a éteru má t. t. 174 až 175 °C.

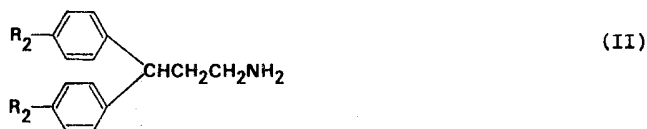
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Fluorderiváty 1-fenoxy-2-(3,3-difenylpropylamino)propanu obecného vzorce I,



ve kterém jeden ze substituentů R_1 a R_2 je atom fluoru a druhý atom vodíku nebo oba substituenty představují atomy fluoru a jejich farmaceuticky použitelné soli s anorganickými nebo organickými kyselinami.

2. Způsob výroby fluorderivátů 1-fenoxy-2-(3,3-difenylpropylamino)propanu obecného vzorce I podle bodu 1, vyznačující se tím, že se amin obecného vzorce II,



ve kterém R_2 značí totéž co ve vzorci I, a keton obecného vzorce III,



ve kterém R_1 značí totéž co ve vzorci I, podrobí redukční aminaci, načež se získaný produkt neutralizací anorganickou nebo organickou kyselinou, popřípadě převádí ve farmaceuticky použitelnou sůl.

3. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se redukční aminace aminu obecného vzorce II s ketonem obecného vzorce III provádí v prostředí alkanolu s 1 až 3 atomy uhlíku, s výhodou v methanolu, v přítomnosti hydrogenačního katalyzátoru, například kysličníku platičitého, při teplotách od 10 °C až k teplotě bodu varu reakční směsi.