

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

213322

(11)

(B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 24 04 73

(21) (PV 7722-78)

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

(40) Zveřejněno 31 07 81

(45) Vydáno 15 08 84

(51) Int. Cl.⁵
C 07 C 85/08

(72)
Autor vynálezu

KORBONITS DEZSÖ dr., HARSÁNYI KÁLMÁN dr., LESZKOVSKY
GYÖRGY dr., BUDAPEŠT, MOLNÁR ERZSÉBET dr., SZÖDLIGET (MLR)

(73)
Majitel patentu

CHINAIN GYÓGYSZER ÉS VEGEYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA RT.,
BUDAPEŠT (MLR)

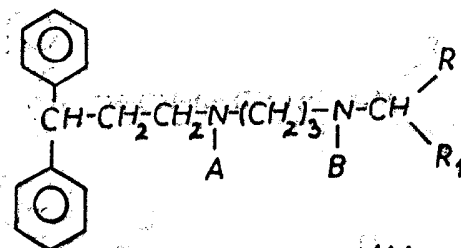
(54) Způsob výroby nových derivátů N-(3,3-difenylpropyl)propylendiaminu

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 pouze omezeně.

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

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

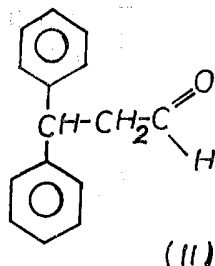


(1)

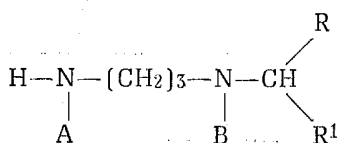
kde A a B znamenají atom vodíku nebo acetylovou skupinu, R a R¹ znamenají na sobě nezávisle methylovou, fenylovou nebo benzylovou skupinu nebo společně s atomem uhlíku, na něž jsou vázány tvoří cyklohexylovou skupinu a jejichž adiční soli s kyselinami mají rozšiřující účinek na koronární cévy a antiarytmický účinek. Kromě toho mají lokálně anestetizující a antiadrelinový účinek při nízké toxicitě. Jejich zvlášť výhodnou vlastností je snadná rozpustnost jejich solí s anorganickými a organickými kyseli-

nami a jejich velmi dobrá resorpce.

Dále bylo zjištěno, že sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli lze získat podle vynálezu tím způsobem, že se difenylpropionaldehyd vzorce II



redukčně kondenzuje s diaminem obecného vzorce III



kde A znamená atom vodíku, B, R a R¹ mají shora uvedený význam, v přítomnosti organického rozpouštědla a takto získané sloučeniny obecného vzorce I se popřípadě převedou anorganickými nebo organickými kyselinami na své soli.

Redukci lze provádět s výhodou katalytickou hydrogenací v přítomnosti obvyklých katalyzátorů kovu nebo katalyzátorů z ušlechtilých kovů, jako například paládía, platiny nebo niklu. Jako rozpouštědla se používá například alkoholu nebo dioxanu. Redukci lze též provádět vodíkem ve stavu zrodu, například v přítomnosti amalgamu hliníku a alkoholu, amalganu sodíku, hydridoboritanem sodným, hydridohlinitanem lithným a alkoholu. Redukci je možno provádět též elektrolyticky.

Jako sloučeniny obecného vzorce III lze použít s výhodou N-(1-fenyl-2-propyl)-1,3-propylendiaminu nebo N-(1-fenyl-2-propyl)-N-acetylpropylen-1,3-diaminu.

Ve sloučeninách obecného vzorce I se mohou skupiny A a/nebo B zaměnit. Přeměnu lze uskutečnit známými postupy, tak například znamenají-li symboly A a/nebo B atom vodíku, mohou se tyto zaměnit za acylovou skupinu. Jako acylačního činidla se použije anhydridu nebo halogenidu kyseliny a acylace se provede v přítomnosti činidla vázajícího kyseliny, výhodně v přítomnosti terciárního aminu, jako triethylaminu nebo pyridinu. Při acylaci lze použít inertních organických rozpouštědel, například benzenu, avšak jako acylační činidlo může sloužit i rozpouštědlo, například anhydrid kyseliny octové. Znamenají-li symboly A a/nebo B atom vodíku, může se atom vodíku alkylohalogenidy nebo aralkylhalogenidy, alkylsulfáty, aralkylsulfáty nebo podobnými sloučeninami

přeměnit v alkylové nebo aralkylové skupiny. Reakce se účelně provádějí v organickém rozpouštědle v přítomnosti činidla vázajícího kyseliny (například uhličitanu alkalického kovu, kyselého uhličitanu alkalického kovu), avšak jako činidla vázajícího kyseliny je možno použít i báze určené k alkylaci. Jako rozpouštědel lze výhodně použít alkoholů, acetonu nebo dimethylformamidu. Znamenají-li ve sloučeninách obecného vzorce I symboly A a/nebo B acylovou skupinu, lze je zahříváním s vodnou kyselinou k varu nahradit atomem vodíku. Jako kyseliny se s výhodou používá kyseliny chlorovodíkové. Benzylovou skupinu lze obvyklým způsobem nahradit atomem vodíku.

Ze sloučenin obecného vzorce I lze známým postupem získat reakcí s organickými nebo anorganickými kyselinami, například s kyselinou chlorovodíkovou, sírovou, fosforečnou, vinnou, jantarovou, maleinovou, mléčnou, citronovou, nikotinovou nebo fumarovou 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 dražé, enterosolventních dražé, tablet pevných nebo s tenkým povlakem, pilulek, kapslí, kapalných suspenzí, roztoků a emulzí. Jako nosičů se může použít mastku, škrobu, želatiny, vody a polyetylen glykolů. Přípravky mohou popřípadě obsahovat i jiné pomocné látky jako například smáčedla, emulgační a suspenzační činidla, soli a tlumivé látky podporující změnu osmotického tlaku, látky podporující rozpad a/nebo další terapeuticky účinné látky.

Způsob podle vynálezu blíže objasňují následující příklady provedení.

Příklad 1

10,5 g 3,3-difenylpropionaldehydu (přípraveného podle J. Med. Chem. 7, 623 (1964) a 9,8 g N-(1-fenyl-2-propyl)-1,3-propylendiaminu (přípraveného podle německého patentu č. 882 092) se rozpustí ve 100 ml ethanolu, zahřívá 30 minut k varu, načež se hydrogenuje za tlaku 1,1 MPa v přítomnosti paládía na aktivní uhlí jako katalyzátoru. Po ukončení absorpce vodíku se směs sfiltruje, rozpouštědlo oddestiluje a zbytek rozpustí v etheru. Působením ethanolového roztoku chlorovodíku se získá sůl, která se překrystaluje z ethanolu. Tím se získá dihydrochlorid N-(3,3-difenylpropyl)-N'-(1-fenyl-2-propyl)propylen-1,3-diaminu o teplotě tání 235 až 236 °C (sloučenina 1^a).

Dilatační účinek sloučeniny 1^a, projevující se rozšířením koronárních cév in vitro na srdci morčete podle Langendorffa je ve srovnání s účinkem prenylaminu a papaverinu uveden v následující tabulce:

Tabulka

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

Jak vyplývá z výsledků, je sloučenina 1^a co do síly účinku a jeho doby trvání značně výhodnější než srovnávané preparáty, což se jeví též v tom, že sloučenina 1^a vyrobená způsobem podle vynálezu nemá škodlivý účinek na srdce jako prenylamin.

In vivo podle Nieschulze (1955) činí u sloučeniny 1^a ED₅₀ = 1,92 (1,20 — 3,07) mg/kg i. v.; u prenylaminu ED₅₀ = 2,55 (1,50 — 4,34) mg/kg i. v.

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

Antiadrenalinový účinek u myši zjištěný přežitím smrtelné dávky (LD₁₀₀) adrenalinu i. v.: účinná dávka u sloučeniny 1^a ED₅₀ = 48 (32,2 — 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 mrčete podle Requira (1923). Koncentrace účinná u 50 % zví-

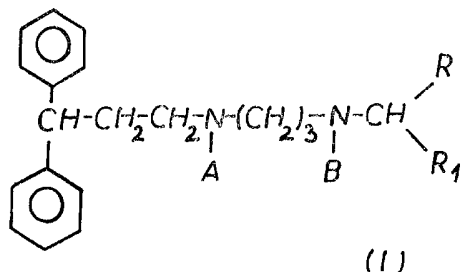
řat: 0,38 (0,31 — 0,36) % sloučeniny 1^a, účinná koncentrace prenylaminu, vyvolávající stejný účinek je 0,2 (0,13 — 0,32) procent.

Příklad 2

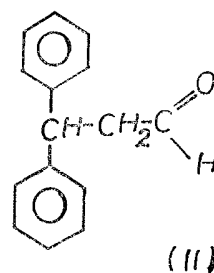
21 g 3,3-difenylpropionaldehydu a 23,4 g N-(1-fenyl-2-propyl)-N-acetylpropylen-1,3-diaminu se rozpustí ve 180 ml ethanolu a zahřívá 40 minut k varu. Po přidání 2 ml vody se za míchání hydrogenuje 4 hodiny při 30 až 35 °C 4 g hydridoboritanu sodného. Alkohol se oddestiluje a zbývající N-(3,3-difenylpropyl)-N'-(1-fenyl-2-propyl)-N'-acetylpropylen-1,3-diamin se zahřívá s 200 ml 10% kyseliny chlorovodíkové 16 hodin k varu. Kyselina chlorovodíková se oddestiluje za varu a zbytek se překrystaluje z ethanolu. Získá se dihydrochlorid N-(3,3-difenylpropyl)-N'-(1-fenyl-2-propyl) propylen-1,3-diaminu o teplotě tání 234 až 235 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

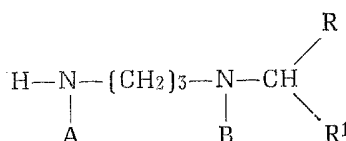
1. Způsob výroby nových derivátů N-(3,3-difenylpropyl)propylen-diaminu obecného vzorce I



kde A a B znamenají atom vodíku nebo acetylovou skupinu, R a R¹ znamenají na sobě nezávisle methylovou, fenylovou nebo benzylovou skupinu, nebo společně s atomem uhlíku, na nějž jsou vázány, tvoří cyklohexylovou skupinu, a jejich adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se difenylpropionaldehyd vzorce II



redukčně kondenzuje s diaminy obecného vzorce III



kde A znamená atom vodíku, B, R a R¹ mají shora uvedený význam, v přítomnosti orga-

nického rozpouštědla a takto získané sloučeniny obecného vzorce I se popřípadě převedou anorganickými nebo organickými kyselinami na své soli.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačený tím, že se jako sloučeniny obecného vzorce III použije výhodně N-(1-fenyl-2-propyl)propylen-1,3-diaminu nebo N-(1-fenyl-2-propyl)-N-acetylpropylen-1,3-diaminu.

3. Způsob podle bodu 1 vyznačený tím, že

se redukční kondenzace provádí v přítomnosti paládiových, platinových nebo niklových katalyzátorů nebo vodíkem ve stavu zrodu, výhodně hydroboritanem sodným popřípadě hydridohlinitanem lithným, amalgamem hliníku nebo sodíku.

4. Způsob podle bodu 1 vyznačený tím, že se redukční kondenzace provádí v přítomnosti ethylalkoholu jako organického rozpouštědla.