

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

203060
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 24 04 73
(21) (PV 6798-76)

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

(40) Zveřejněno 30 05 80

(45) Vydáno 15 09 83

(51) Int. Cl.³
C 07 C 85/00

(72)
Autor vynálezu

KORBONITS DESZÖ dr., HARSÁNYI KÁLMÁN dr., LESZKOVSKY
GYÖRGY dr., BUDAPEŠT a MOLNÁR ERZSÉBET dr., SZÓDLIGET (MLR)

(73)
Majitel patentu

CHINAIN 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.

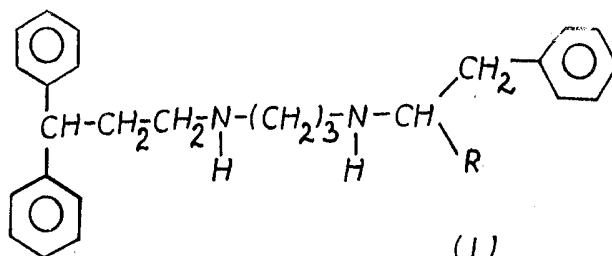
Je známo, že deriváty difenylpropylaminu mají výhodné terapeutické vlastnosti [Arzneimittel-Forschung, **10**, 569, 573, 583 (1960); Arch. Pharm. **295**, 196 (1962); J. Med. Chem.

2

mistry **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 hexobendiumdiaminu má rozšiřující účinek na koronární cévy a derivát fenetadimidihydrochloridu propylendiaminu má spasmolytický účinek.

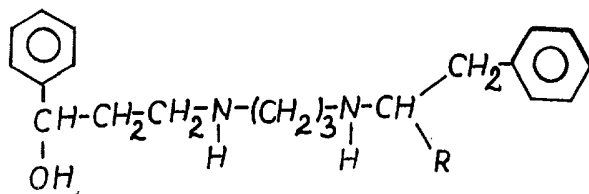
Bylo zjištěno, že nové deriváty propylendiaminu s 3,3-difenylpropylovou skupinou obecného vzorce I



kde R znamená alkyllovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a jejich adiční soli s kyselinami mají rozšiřující účinek na koronární cévy a 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 aminy obecného vzorce II



(III)

kde R má shora uvedený význam, uvede ve Friedel-Craftsovu reakcí s benzenem za teploty varu rozpouštědla a takto získané sloučeniny obecného vzorce I se popřípadě přivedou reakcí s anorganickou nebo organickou kyselinou na svou sůl.

Jako sloučeniny obecného vzorce II se použije výhodně N-(3-fenyl-3-hydroxypropyl)-N'-(1-fenyl-2-propyl)propylen-1,3-diaminohydrochloridu a jako katalyzátoru chloridu hlinitého.

Shora uvedená reakce se může provádět podle švýcarského patentu č. 438 352. Reakce se provádí pomocí Friedel-Craftsova katalyzátoru, například chloridu hlinitého, účelně za teploty varu rozpouštědla. Jako rozpouštědla lze použít samotného benzenu nebo jiného inertního rozpouštědla. Reakci je možno provádět též tak, že se vychází z derivátů 1-fenyl-1,2-alkenylaminu, které lze připravit z příslušných sloučenin obecného vzorce II odštěpením vody nebo kyseliny halogenvodíkové.

Sloučenina obecného vzorce II, jako výchozí sloučenina pro reakci, se může připravit tím způsobem, že se 1-fenyl-1-hydroxy-3-(2-kyanomethylamino)propan, získaný reakcí 3-fenyl-3-hydroxypropylaminu s akrylonitrilem, katalyticky redukuje a takto získaný propylen-diamin kondenzuje s příslušnou karbonylovou sloučeninou za současné redukce.

Ze sloučenin obecného vzorce I, připravených způsobem podle vynálezu, lze známým způsobem získat reakcí s organickými nebo anorganickými kyselinami, například s kyselinou chlorovodíkovou, sírovou, fosforečnou, vinnou, mléčnou, citrónovou, jantarovou, maleinovou, nikotinovou nebo s kyselinou 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 tablet pevných nebo s povlakem, dražé, pilulek, kapslí, kapalných suspenzí, roztoků a emulzí. Jako nosičů se může použít mastku, škrobu, želatiny, vody a propylen glykolů. Přípravky mohou popřípadě obsahovat i jiné pomocné látky, 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 je blíže objasněn

příkladem provedení, jímž se však rozsah vynálezu neomezuje.

Příklad

K 15,1 g 3-fenyl-3-hydroxypropylaminu se za míchání přidá při teplotě 40 °C 5,4 g destilovaného akrylonitrilu, načež se směs udržuje 5 hodin při teplotě 60 °C. Takto získaný surový 1-fenyl-1-hydroxy-3-(2-kyanomethylamino)propan se rozpustí ve 100 ml 2% alkoholického amoniaku a po přidání 5 g Raneyova niklu jako katalyzátoru se hydrogenuje při teplotě 60 °C a z tlaku 11 at. Po ukončení absorpce vodíku (asi po 6 hodinách) se ochlazený roztok zfiltruje a odpaří za sníženého tlaku. Zbývající N-(3-fenyl-3-hydroxypropyl)propylen-1,3-diamin se rozpustí v 50 ml benzenu a k roztoku se přidá 14,5 g fenylacetonu. Roztok se zahřívá po 1 hodinu k varu a po oddestilování benzenu se zbytek rozpustí v 50 ml metanolu. Pak se přidají 2 ml vody a směs se nechá po 2 hodiny při teplotě 30 až 40 °C za míchání reagovat s 3,5 g hydridoboritanu sodného. Rozpouštědlo se oddestiluje, zbytek se vyjme éterem a roztok zfiltruje. Okyselením alkoholickým roztokem chlorovodíku se získá krystalický dihydrochlorid N-(3-fenyl-3-hydroxypropyl)-N'-(1-fenyl-2-propyl)propylen-1,3-diaminu. Takto získaná surová sůl se suspenduje ve 100 ml benzenu a nechá za míchání po 30 minut reagovat se 40 ml thionylchloridu. Suspenze se udržuje ještě 1 hodinu při teplotě 40 °C. Zahustí se pomocí vodní vývěvy a zbytek vyjme 100 ml benzenu. Po přidání 20 g chloridu hlinitého se nechá 1 hodinu reagovat při teplotě 55 až 60 °C. Reakční směs se dále zahřívá po 2 hodiny k varu do ukončení reakce a po ochlazení se vlije na směs kyseliny chlorovodíkové a ledu. Benzenová vrstva se oddělí a benzen promyje vodou. Spojené vodné extrakty se za chlazení ledem silně zalkalizují, extrahují éterem a éterový roztok vysuší síranem sodným. Okyselením alkoholickým roztokem chlorovodíku se získá dihydrochlorid N-(3,3-difenylpropyl)-N'-(1-fenyl-2-propyl)propylen-1,3-diaminu o bodu tání 230 až 234 °C. Po překrystalování z etanolu se zvýší teplota tání na 235 až 236 °C.

Dilatační účinek získané sloučeniny (1^a), projevující se rozšířením koronárních cév in vitro na srdci morčete podle Langendorfa, 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 srovnatelné preparáty, což se jeví též v tom, že sloučenina 1^a podle vynálezu nemá škodlivý vliv na srdce jako prenylamin.

In vivo podle Nieschulze (1955) je 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 až 32,6) mg/kg s. c.; u prenylaminu: ED₅₀ =

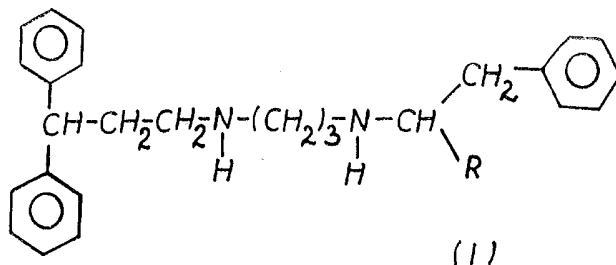
= 84,0 (61,7 — 114,3) mg/kg s. c.

Antiadrenalinový účinek u myší, zjištěný přežitím smrtelné dávky (LD₁₀₀) adrenalinu i. v. účinné dávky, je 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 s. c.

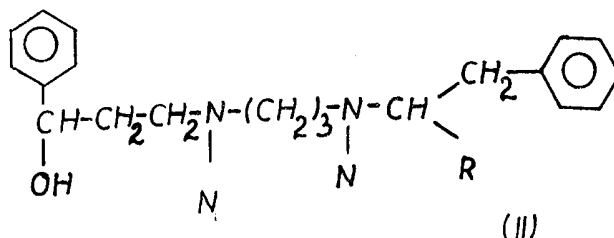
Lokálně anestetizující účinek sloučeniny 1^a se zjišťuje na rohovce morčete podle Requiera (1923). Koncentrace účinná u 50 % zvířat je 0,38 (0,31 — 0,36) % u sloučeniny 1^a. Účinná koncentrace prenylaminu, vyvolávající stejný účinek je 0,2 (0,13 — 0,32) %.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

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



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



kde R má shora uvedený význam, uvede ve Friedel-Craftsovu reakci s benzenem za teploty varu rozpouštědla a takto získané sloučeniny obecného vzorce I se popřípadě převedou reakcí s anorganickou nebo organickou kyselinou na svou sůl.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačený tím, že se jako sloučeniny obecného vzorce II používá N-(3-fenyl-3-hydroxypropyl)-N'-(1-fenyl-2-propyl)propylen-1,3-diaminu a jako katalyzátoru chloridu hlinitého.