



СОЮЗ СОВЕТСКИХ  
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ  
РЕСПУБЛИК

(SU) 1053749 A

3(50) С 07 D 213/82//A 61 К 31/455

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР  
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

РПФК

(21) 3009644/23-04

(22) 21.11.80

(31) 150674/79

(32) 22.11.79

(33) Япония

(46) 07.11.83. Бюл. № 41

(72) Такаси Мори, Сакае Такаку, Фумиаки Мацуура, Ясуси Мураками, Юкифуми Нода, Тамоцу Ямазаки, Томохиро Неити, Хироси Накакимура, Сигеюки Катаока, Такаси Мацуно, Сун-Ти Хата и Сигеру Таканаси (Япония)

(71) Чугаи Сейяку Кабусики Кайся (Япония)

(53) 547.826.1.07(088.8)

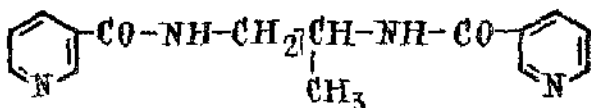
(56) 1. Бюлер К., Пирсон Д. Органические синтезы. М., 1973, т. 2, с. 384.

2. Grudrinski S., Mislak M. Реакции циаиметилового эфира карбоновых кислот с этилендиамином. - "Acta Chem", 1962, 8, 119.

3. Heijiro Ojima. Синтезы N,N'-бис-пиколиноило-этилендиамина... - "Nippon Kagaku Zasshi", 1967, 88 (3), 333, С.А. 67, 7591 К.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 1,2-БИС-(НИКОТИНАМИДО)-ПРОПАНА ИЛИ ЕГО СОЛЕЙ С ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМОЙ КИСЛОТОЙ

(57) 1. Способ получения 1,2-бис-(никотинамидо)-пропана формулы



или его солей с фармацевтически приемлемой кислотой, отличающийся тем, что никотиновую кис-

лоту, ее ангидрид, смешанный ангидрид, галоидангидрид или алкиловый сложный эфир подвергают взаимодействию с 1,2-диаминопропаном и целевой продукт выделяют в свободном виде или в виде соли с фармацевтически приемлемой кислотой.

2. Способ по п. 1, отличающийся в том, что реакцию проводят при температуре от -10 до 150°C.

3. Способ по п. 2, отличающийся тем, что взаимодействие никотиновой кислоты или ее галоидангидрида с 1,2-диаминопропаном проводят в инертном органическом растворителе, таком, как пиридин, тетрагидрофуран, диоксан.

4. Способ по п. 3, отличающийся тем, что реакцию осуществляют при температуре от -5 до 10°C.

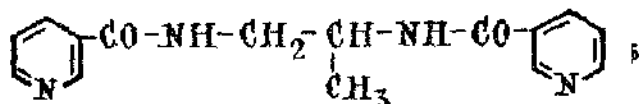
5. Способ по п. 4, отличающийся тем, что реакцию проводят в присутствии неорганического или органического основания, например триэтиламина или пиридина.

6. Способ по п. 2, отличающийся тем, что взаимодействие алкилового сложного эфира никотиновой кислоты с 1,2-диаминопропаном осуществляют при 100-130°C.

7. Способ по п. 2, отличающийся тем, что молярное соотношение 1,2-диаминопропана и никотиновой кислоты или ее галоидангидрида или ее алкилового сложного эфира равно 1:(2,3-5).

(SU) 1053749 A

Изобретение относится к способу получения нового 1,2-бис-(никотинамидо)-пропана формулы



или его солей с фармацевтически приемлемой кислотой, которые обладают ценными фармацевтическими свойствами и могут быть использованы в медицине.

Известно ацилирование аминов ангидридами кислот, галоидангидридами, сложными эфирами кислот, а также кислотами в присутствии катализаторов. Реакцию проводят обычно в инертном растворителе как при охлаждении, так и при нагревании, по необходимости в присутствии основания [1].

Цель изобретения - разработка способа получения нового 1,2-бис-(никотинамидо)-пропана или его солей с фармацевтически приемлемой кислотой, обладающих свойством снимать или предотвращать спазмы головного мозга, предотвращать кровоизлияния в мозг и снижать содержание липоперекисей в крови.

Указанная цель достигается предлагаемым способом получения 1,2-бис-(никотинамидо)-пропана или его солей с фармацевтически приемлемой кислотой, заключающимся в том, что никотиновую кислоту ее ангидрид, смешанный ангидрид, галоидангидрид или алкиловый сложный эфир подвергают взаимодействию с 1,2-диаминопропаном и целевой продукт выделяют в свободном виде или в виде соли с фармацевтически приемлемой кислотой.

При этом предпочтительно реакцию проводят при температуре от -10 до 150°C.

Кроме того, взаимодействие никотиновой кислоты или ее галоидангидрида с 1,2-диаминопропаном предпочтительно проводят в инертном органическом растворителе, таком как пиридин, тетрагидрофуран, диоксан.

При этом реакцию осуществляют при температуре от -5 до 10°C, в присутствии неорганического или органического основания, например триэтиламина или пиридина.

Кроме того, взаимодействие алкилового сложного эфира никотиновой кислоты с 1,2-диаминопропаном осуществляют при 100-130°C.

Молярное соотношение 1,2-диаминопропана и никотиновой кислоты или ее галоидангидрида или ее алкилового сложного эфира предпочтительно равно 1:(2,3-5).

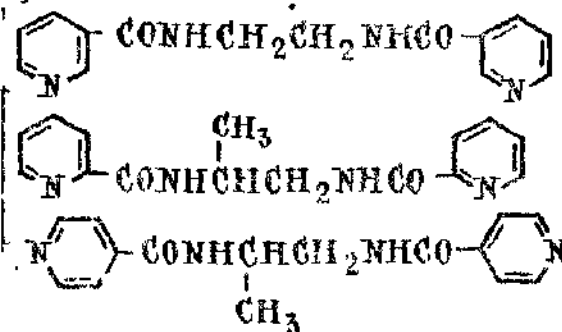
Синтезированный 1,2-бис-(никотинамидо)-пропан используется для предотвращения или снятия сосудистых спазмов, вызванных различными причинами. Даже небольшая доза указанного соединения предотвращает смерть от кровоизлияния в головной мозг, экспериментально вызванного введением арахидоновой кислоты, и снижает концентрацию липоперекисей в крови.

Кроме того, предлагаемое соединение обладает необходимой физиологической активностью в отношении системы, синтезирующих простагландин *in vivo*, заключающейся в том, что увеличивается отношение образуемого простагландина  $J_2$  к тромбоксану  $A_2(J_2/A_2)$ .

Предлагаемое соединение обладает низкой токсичностью, величина острой токсичности при проведении стандартных опытов по определению острой токсичности на мышах превышает 1000 мг/кг.

Предлагаемое соединение с помощью обычных фармацевтических средств формуется в виде таблеток, гранул, порошка, капсул для перорального введения или в виде инъектируемых составов при парентеральном введении. Суточная дозировка обычно находится в пределах 0,1-2000 мг, более предпочтительно 5-500 мг.

Для сравнения физиологической активности изучались соединения формул



Близкие по структуре к предлагаемому соединению. Для соединений формул (I) и (II) биологическая активность неизвестна и не указана возможность их использования в медицине.

Соединение формулы (III) обладает исключительно плохой фармакологической активностью.

Опыт 1. Мужским особям крыс вида Спрагью Доули (вес 200-250 г) перорально каждой вводили испытываемые соединения и спустя 30 мин после введения инъектировали при анестезии в левую сонную артерию арахидоновую кислоту, каждой в дозе 20 мг/кг спустя 1 ч после инъекции подсчитывали умерших крыс.

Результаты представлены в табл. 1.

Т а б л и ц а 1

Соединение	Доза, мг/кг	Количество умерших подопытных крыс
Контроль	-	6/6
Предлагаемое соединение	200	0/5
Предлагаемое соединение	100	0/5
Соединение формулы (I)	200	3/5
Соединение формулы (II)	200	1/5
Соединение формулы (II)	100	4/5
Соединение формулы (III)	200	3/5

Опыт 2. К 1 мл смеси, содержащей 0,9 мг микросом аорты свиней и  $9 \cdot 10^8$  тромбоцитов крыс, добавляли 10 мкл раствора испытуемого соединения и полученную смесь выдерживали в течение 3 мин при 23°C. Затем к смеси добавляли 10 мкл арахидоновой кислоты (80 нМ; 4,8 Кю/моль) в 0,1 М водном растворе бикарбоната натрия, чтобы инициировать реакцию при 23°C в течение 3 мин, после чего реакцию обрывали добавлением 50 мкл 0,5 М водного раствора лимонной кислоты. Смесь экстрагировали 8 мл этилацетата. Органический слой отделяли и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток растворяли в 100 мкл этилацетата и подвергали тонкослойной хроматографии, применяя силикагельную пластинку на стекле и в качестве проявляющего растворителя смесь изоктана, этилацетата, ук-

сусной кислоты и воды (5:11:2:10, верхняя фаза).

После проявления примененную пластинку сканировали на радиоактивность и участки, соответствующие радиоактивным полосам тромбоксана  $B_2$  (TXB<sub>2</sub>) и 6-кето-простангландина F<sub>1α</sub> (6-кето-ПГФ<sub>1α</sub>), соскабливали для извлечения силикагеля и измерения на жидкостном сцинтилляционном счетчике. Вычисляли превращение арахидоновой кислоты в TXB<sub>2</sub> и 6-кето-ПГФ<sub>1α</sub> и определяли количество каждой TXB<sub>2</sub> и 6-кето-ПГФ<sub>1α</sub>.

При описанных условиях все TXA<sub>2</sub> и ПГГ<sub>2</sub> превратились в TXB<sub>2</sub> и 6-кето-ПГФ<sub>1α</sub>, соответственно. Таким образом, можно предположить, что все количество TXB<sub>2</sub> и 6-кето-ПГФ<sub>1α</sub> равно количеству TXA<sub>2</sub> и ПГГ<sub>2</sub>, которое образовалось в реакционной системе.

В табл. 2 показано отношение ПГГ<sub>2</sub> к TXA<sub>2</sub> для каждого испытуемого соединения. Во всех опытах конечную концентрацию испытуемого соединения доводили до  $5 \cdot 10^{-4}$  М.

Т а б л и ц а 2

Соединение	/A
Контроль	0,27
Предлагаемое соединение	1,10
Соединение формулы (I)	0,87
Соединение формулы (II)	0,54
Соединение формулы (III)	0,88

Опыт 3. Сиамскую кошку весом 2-2,5 кг анестезировали и ее голову закрепляли в специальном пространственном аппарате, фиксируя кошку на спине. На шее делали разрез и трахею, пищевод и череп удаляли, чтобы добраться до артерий основания головного мозга. 1 мл артериальной крови, ранее взятой у той же кошки и выдержанной при 37°C в течение недели, вливали в базилярные артерии. Спустя 10 мин кровь отсасывали и 1 мл водного раствора (рН 7,5-8,0), содержащего 0,5 мг испытуемого соединения, вливали в ту же часть. Через 10 мин после вливания раствора испытуемого соединения раствор отса-

сывали и измеряли процент спазмолиза артерий, которые находились в состоянии спазма.

Результаты эксперимента показывают, что предлагаемое соединение дает 82%-ный спазмолиз, в то время как соединение формулы (I) вызывает только 30% спазмолиз.

Опыт 4. Мужских особей крыс делили на группы по 10 животных в каждой и не кормили в течение 16 ч. Затем через хвостовую вену внутривенно вводили водный аллоксан в количестве 75 мг/кг в расчете на аллоксан. Животным дважды через 24 и 30 ч после введения аллоксана давали перорально предлагаемое соединение или соединение формулы (II), каждый раз по 200 мг/кг, и спустя 48 ч после введения брали кровь на анализ и определяли содержание липоперексидов в плазме крови на приборе Липопероксид-Тест Вако, с тем, чтобы получить значение ТВА.

Среднее значение ТВА в каждой из испытываемых групп сравнивали со средним значением в контрольных группах, животным которых испытуемого соединения не давали. Соединение формулы (II) вызывало 20%-ное снижение ТВА, в то время как предлагаемое соединение приводило к 40%-ному снижению.

Пример 1. 25 г хлоргидрата никотинилхлорида добавляют к смеси 4,7 г 1,2-диаминопропана, 200 мл пиридина и 50 мл триэтиламина, осуществляя при этом охлаждение льдом при перемешивании до 5-10°C. После перемешивания в течение 1 ч к смеси добавляют 400 мл воды, массу концентрируют при пониженном давлении. К остатку добавляют воду и затем карбонат калия, чтобы высолить остаток при экстракции тетрагидрофураном. Отделенный тетрагидрофурановый слой сушат над карбонатом калия и затем концентрируют. Для очистки маслянистый остаток пропускают через колонку, заполненную силикагелем. Перекристаллизацией из этилацетата получают 11 г 1,2-бис-(никотинамидо)-пропана с т.пл. 156-157°C (основание).

Элементный анализ для  $C_{15}H_{16}N_4O_2$ :  
Найдено, %: C 63,2; H 5,9; N 19,5  
Вычислено, %: C 63,4; H 5,7;  
N 19,7.

Пример 2. К смеси 15,4 г никотиновой кислоты, 12,6 г триэтиламина и 500 мл тетрагидрофурана при охлаждении льдом до 2-5°C и перемешивании добавляют по каплям 12,5 г этилхлорформиата и после перемешивания смеси последующие 30 мин моментно добавляют 3,7 г 1,2-диаминопропан. Смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. К смеси добавляют 300 мл воды и при высадке карбонатом калия экстрагировали тетрагидрофураном.

Экстракт обрабатывают аналогично методике примера 1 и получают 10 г целевого продукта, который не вызывает никакого падения точки плавления при смешении с продуктом по примеру 1 и имеет тот же элементный состав, что и продукт по примеру 1.

Пример 3. В течение 3-5 ч смесь 2 г 1,2-диаминопропана и 12 г метилникотината выдерживают при 100-120°C, отгоняя получаемый метанол из реакционной системы. Затем после охлаждения смесь выдерживают и продукт очищают, пропуская через хроматографическую колонку с силикагелем и кристаллизуя из этилацетата. В результате получают 3 г целевого продукта.

Полученный продукт не вызывает депрессию точки плавления при смешении его с продуктом по примеру 1. Данные элементного анализа совпадают с данными для продукта по примеру 1.

Пример 4. К раствору 1,2-бис-(никотинамидо)-пропана (15 г) в этаноле (225 мл) добавляют 35%-ную соляную кислоту (10,5 мл) при перемешивании, а затем ацетон (400 мл). Полученные кристаллы отфильтровывают и получают 18 г сырых кристаллов. Кристаллы растворяют в 180 мл метанола и добавляют 180 мл ацетона. Полученные кристаллы вновь отфильтровывают и получают 15 г 1,2-бис-(никотинамидо)-пропан-гидрохлорида (т. пл. 246°C).

Пример 5. Смесь 7,4 г 1,2-пропандиамина, 10,1 триэтиламина и 100 мл хлороформа охлаждают на ледяной бане и к смеси добавляют по каплям смесь 45,6 г ангидрида никотиновой кислоты и 200 мл хлороформа при температуре ниже 15°C и перемешивании. Затем смесь медленно нагре-

вают с обратным холодильником в течение 30 мин.

После охлаждения к реакционной смеси добавляют 35%-ную соляную кислоту, а затем насыщенный водный раствор хлористого натрия. Смесь сушат над безводным сульфатом натрия и перегоняют под вакуумом. Остаток обрабатывают по методике примера 4 и получают 4,5 г 1,2-бис-(никотинамидо)-пропана.

При смешении с продуктом примера 1 снижения точки плавления этого продукта не наблюдают.

Пример 6. Смесь 120 г безводного карбоната калия, 150 мл воды, 250 мл хлороформа и 15 г 1,2-пропандиамина охлаждают на ледяной бане

и к смеси добавляют при перемешивании 77 г хлоридрата никотинилхлорида. Затем смесь перемешивают при 15-18°C в течение 1 ч.

Осадок отфильтровывают и отделяют слой хлороформа. Остаточный водный слой экстрагируют хлороформом и экстракт объединяют с первоначальным слоем хлороформа. Объединенный слой обрабатывают по методике примера 4 и получают 29 г 1,2-бис-(никотинамидо)-пропана.

При смешивании с продуктом примера 4 снижения точки плавления этого продукта не наблюдают.

Получающийся по предложенному способу 1,2-бис-(никотинамидо)-пропан может быть использован в медицине.

Составитель Ж. Сергеева

Редактор Г. Безвершенко

Техред М.Надь

Корректор О. Тигор

Заказ 8912/60

Тираж 418

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР  
по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ППП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4

