



ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ
ПРИ ГКНТ СССР

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ И ПАТЕНТУ

(21) 4202957/23-04

(22) 10.07.87

(31) 2873/86

(32) 11.07.86; 20.05.87

(33) HU

(46) 30.09.90. Бюл. № 36

(71) Хинони Дьедьсер еш Ведьесег
Термекек Дьяра РТ (HU)

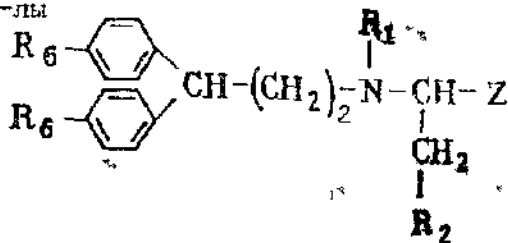
(72) Деже Корбонитш, Пал Кишш, Ласло
Секереш, Дьюла Папп, Габор Ковач,
Андреа Шанта, Шандор Вираг, Ева Уд-
вари, Имра Бата, Каталин Мармароши,
Ласло Тардош, Петер Кёрмёци, Вера
Гергели и Золтан Варган (HU)

(53) 547.233.07 (088.8)

(56) Патент Венгрии № 150534,
кл. 12 q 1/13, 1966.

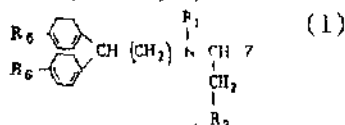
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ
ДИФЕНИЛПРОПИЛАМИНА ИЛИ ИХ ФАРМАКОЛО-
ГИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМЫХ СОЛЕЙ

(57) Изобретение относится к N-алки-
пированным аминам, в частности к по-
лучению производных дифенилпропиламин-
а ф-лы



где R_1 - H или метильная группа;
 R_2 - H, метильная или n-децильная
группа; Z - замещенная фенильная
группа $C_6H_4R_3R_5$, где R_3 - H, F, Cl, Br
нитрогруппа, C_1 - C_{12} -алкильная
группа; C_1 -o-алкильная группа,
o-фенильная или o-бензильная группа,
фенил R_4 и R_5 - H, Cl, гидроксигруп-
па, C_1 - C_4 -алкильная группа,
 C_1 -o-алкильная группа, o-бензиль-
ная группа или R_4 , R_5 - метилendioк-
сигруппа или Z - 4-метоксинафтиль-
ная или 4-этоксинафтильная группа,
 R_6 - H или F при условии, что R_1 ,
 R_2 , R_3 , R_4 , R_5 и R_6 одновременно не
могут обозначать H, или их фармако-
логически приемлемых солей, которые
обладают фармакологической актив-
ностью. Цель изобретения - разработ-
ка способа получения новых соедине-
ний, обладающих указанной актив-
ностью. Получение ведут реакцией
дифенилпропиламина с кетоном в усло-
виях восстановительной конденсации
в одну или в две стадии и полученное
соединение со значением R_1 - H при
необходимости метилируют с последую-
щим выделением целевого продукта в
виде свободного основания или фар-
макологически приемлемой соли.
2 табл.

Изобретение относится к способам
получения новых производных дифенил-
пропиламина общей формулы



и их солей, обладающих фармакологи-
ческой активностью, и пригодных к
использованию в качестве действующе-
го ингредиента для лечения ишемичес-
ких заболеваний сердца.

Цель изобретения - способ получе-
ния новых производных дифенилпропил-

амина, обладающих высокой фармакологической активностью.

Пример 1. Смесь из 3,3-дифенилпропиламина (84,5 г, 0,4 моль) и 3,4-диметоксиацетофенона (72,1 г, 0,4 моль) выдерживают при перемешивании в течение 10 ч при 90°C и под давлением 130-160 Па, причем образующуюся воду постоянно отгоняют. Масса отвердевшего после охлаждения, сырого N-(α -метил-3,4-диметоксибензильден)-3,3-дифенилпропиламида составляет 149,5 г (теоретический выход), т.пл. 97-102°C, за счет кристаллизации из этанола повышается до 105-106°C.

К 1000 см³ метанольной суспензии полученного сырого шиффа основания при перемешивании в течение 40 мин добавляют тетрагидроборат натрия (37,8 г, 1,0 моль). Затем смесь перемешивают 3 ч. При пониженном давлении отгоняют растворитель. К остатку добавляют 800 мл воды, трижды экстрагируют хлороформом по 200 мл. Объединенные органические фазы выпаривают. Путем подкисления с помощью солянокислого этилацетата до pH 1 получают соль.

Получают 145,0 г (88%) 2-(3,4-диметоксифенил)-6,6-дифенил-3-азагексангидрохлорида, причем R₁ = R₂ = H, Z = 3,4-диметоксифенил (KNL-8430), т.пл. 171-173°C (из водного этанола).

Смесь из 112,04 г (0,3 моль) перекристаллизованного шиффа основания, 500 см³ этанола и 16 г 10%-ного палладия на активном угле гидрируют при 25°C и атмосферном давлении вплоть до прекращения поглощения водорода. После фильтрации и выпаривания остаток подкисляют 30 см³ соляной кислоты (37%-ной) вплоть до pH 1. Образовавшуюся соль смешивают с 140 см³ воды.

Получают 119 г (96,3%) KNL-8430, т.пл. 171-173°C.

Смесь из 3,3-дифенилпропиламина (21,1 г, 0,1 моль), 3,4-диметоксиацетофенона (18,0 г, 0,1 моль) и 200 см³ ксилола нагревают с водоотделительной насадкой вплоть до прекращения отделения воды. Растворитель отгоняют при пониженном давлении, остаточное шиффово основание (75 г) гидрируют с помощью смеси из 250 мл этанола и 2 г 10%-ного палладия на активном угле и обрабатывают.

Получают 31,5 г (84%) KNL-8430.

Смесь из 3,3-дифенилпропиламина (21,1 г, 0,1 моль), 3,4-диметоксиацетофенона (18,0 г, 0,1 моль), 200 см³ этанола и 2 г 10%-ного палладия на активном угле гидрируют под давлением 1,0 МПа. После фильтрации, выпаривания, солеобразования с солянокислым этилацетатом и кристаллизации из этанола получают 27,2 г (73 %) KNL-8430, т.пл. 171-173°C.

Полученный из 2-(3,4-диметоксифенил)-6,6-дифенил-3-азагексанового основания в этанольной среде с помощью 1/2 моль-эквивалента 2н. серной кислоты сульфат плавится при 195-198°C; т.пл. HBr-соли 176-178°C; т.пл. нитрата 150-152°C; т.пл. никотината 105-106°C.

Смесь из сырого шиффа основания, 1000 см³ этанола и 4 г никеля Ренея гидрируют при атмосферном давлении и 20°C. После фильтрации и выпаривания получают соль с солянокислым этилацетатом или солянокислым этанолом.

Получают 145,0 г (88%) KNL-8430, который плавится при 171-173°C.

Пример 2. К 15,8 г основания 2,6,6-трифенил-3-азагексана (фендилин) при охлаждении добавляют 5,9 г 98-100%-ной муравьиной кислоты, затем добавляют к таким образом полученному густому маслу в течение 5 мин 5,7 г 30%-ного водного раствора формальдегида. Смесь выдерживают при 40°C вплоть до начала газовыделения, затем нагревание прекращают на 30 минут. После этого смесь перемешивают в течение 12 ч при 80°C и выпаривают, остаток растирают с 100 см³ 5%-ного раствора соляной кислоты, нагревают в течение 10 мин на водяной бане, при охлаждении подщелачивают. Основание экстрагируют хлороформом, высушивают, отфильтровывают и выпаривают, остаток растворяют в эфире. С солянокислым эфиром получают соль.

Получают 14,2 г 3-метил-2,6,6-трифенил-3-азагексангидрохлорида, т.пл. 96°C.

Пример 3. Аналогично примеру 1 получают соединения общей формулы (I), R₁ - атом водорода, приведенные в табл. 1.

Пример 4. Аналогично примеру 2 из 2-(3,4-диметоксифенил)-6,6-

дифенил-3-азагексана с помощью муравьиной кислоты и формальдегида (выход 86%) получают 2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-6,6-дифенил-3-азагексангидрохлорид, т.пл. 180-182°C.

Пример 5. 5,68 г (0,02 моль) 3,3-ди(4-фторфенил)-пропиламингидрохлорида смешивают с 20 см³ 1 н раствора гидроксида натрия, затем экстрагируют эфиром и выпаривают. Полученное основание вводят во взаимодействие с 3,6 г (0,02 моль) 3,4-диметоксифенона. Из полученного шиффова основания (т.пл. 94-97°C) получают 2-(3,4-диметоксифенил)-6,6-ди-(4-фторфенил)-3-азагексангидрохлорид, выход 56%, т.пл. 174-176°C.

Соединения, полученные по предлагаемому способу, обладают антиангинозным действием. Так, действие 2-(4-хлорфенил)-6,6-дифенил-3-азагексангидрохлорида при вызванной вазопрессинном острой коронарной недостаточности у крыс чрезвычайно сильное. При внутривенном введении за 2 мин до возбуждения ангины за счет вазопрессина ЭД для этого соединения составляет 0,054 мг/кг. По сравнению с этим измеренное ЭД₅₀-значение фендилина (известного структурного аналога) в подобных условиях составляет 2,30 мг/кг. Таким образом, испытуемое соединение в этих условиях примерно в 42 раза активнее, чем фендилин, антиангинозное действие его сильнее и продолжительнее.

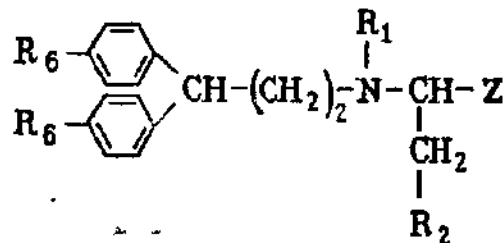
2-(3,4-Диметоксифенил)-6,6-дифенил-3-азагексан (KHL-8430) при вызванной вазопрессинном ангине у крыс, при вызванных закупоркой коронарных сосудов (коронарной окклюзией) ишемических состояниях у собак превышает фендилин по силе и продолжительности лечебного действия, а также при внутривенном и пероральном введении менее токсичен, чем стандартное вещество.

В случае вызванной вазопрессинном ангины у крыс измеренная спустя 2 мин после внутривенного введения, спустя 60 мин после перорального введения антиангинозная активность (ангина вызвана у крыс вазопрессинном) значения острой токсичности, терапевтические индексы и соотношение терапевтических индексов KHL-8430 и фендилина указаны в табл.2.

Соединения общей формулы (I) в отличие от фендилина и других антиангинозных кальция не обладают кардио-депрессивным действием.

Формула изобретения

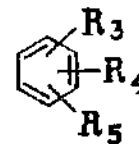
Способ получения производных дифенилпропиламина общей формулы



где R₁ - водород, или метильная группа;

R₂ - водород, метильная или n-децильная группа;

Z - замещенная R₃, R₄ и R₅-фенильная группа общей формулы

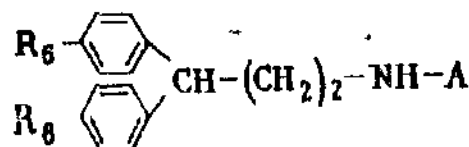


где R₃ - водород, фтор, хлор или бром, нитрогруппа, C₁-C₁₂-алкильная группа, C₁-C₄-o-алкильная группа, o-фенильная или o-бензильная группа, фенил;

R₄ и R₅ - водород, хлор, гидроксигруппа, C₁-C₄-алкильная группа, C₁-C₄-o-алкильная группа, o-бензильная группа, или R₄ и R₅ вместе образуют метилendioксигруппу, или Z - 4-метокси-нафтильная или 4-этокси-нафтильная группа;

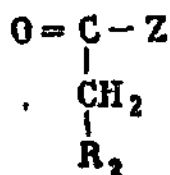
R₆ - водород или фтор при условии, что R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ и R₆ одновременно не могут обозначать водород,

а также их фармакологически приемлемых солей, отличающийся тем, что дифенилпропиламин общей формулы



где A - водород;

R_1 имеет указанное значение, вводят во взаимодействие с кетоном формулы



где R_2 и Z имеют указанные значения, в условиях восстановительной



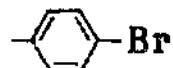
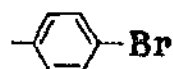
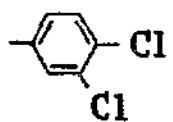
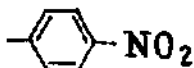
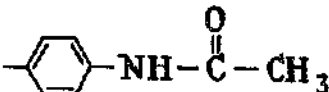
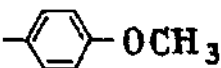
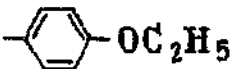
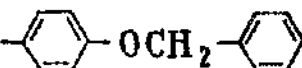
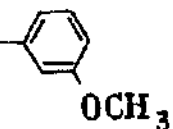
конденсации в одну стадию или в две стадии и полученное соединение при R_1 - водород при необходимости метилируют с последующим выделением целевого продукта в виде свободного основания или фармакологически приемлемой соли.

Приоритет по признакам:

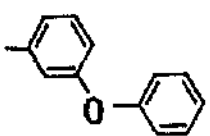
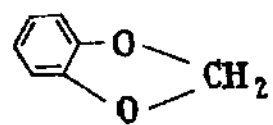
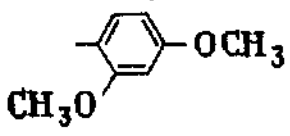
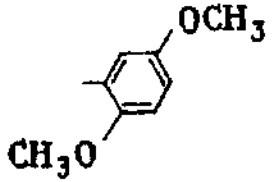
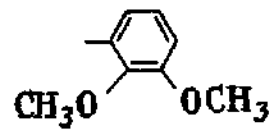
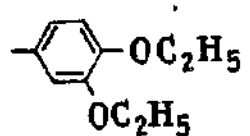
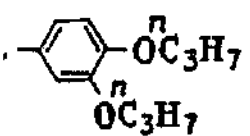
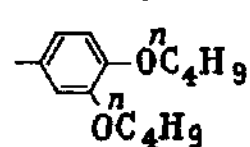
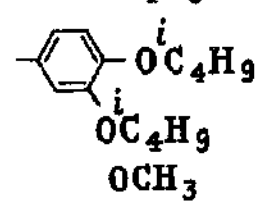
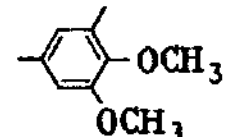
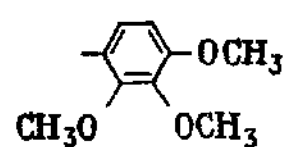
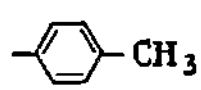
20.05.87 при R_1 - фтор.

11.07.86 при R_1 - водород.

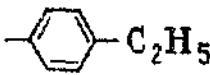
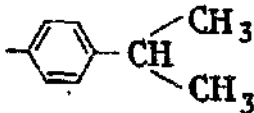
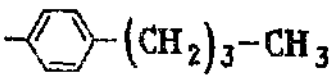
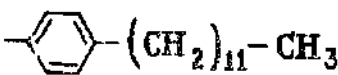
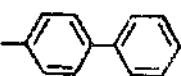
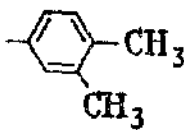
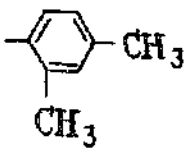
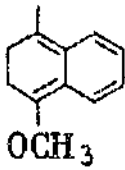
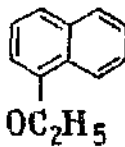
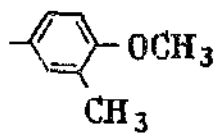
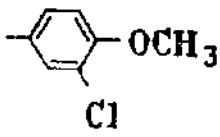
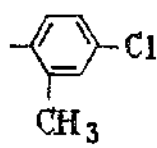
Т а б л и ц а 1

| Пример № | R_2 | Z | Кислота | Т.пл., °C |
|----------|-------|---|------------|-----------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 6 | H |  | HCl | 176-8 |
| 7 | H |  | HCl | 178 |
| 8 | H |  | HCl | 168 |
| 9 | H |  | малеиновая | 142 |
| 10 | H |  | HCl | 188 |
| 11 | H |  | HCl | 197-8 |
| 12 | H |  | HCl | 227-8 |
| 13 | H |  | HCl | 194-6 |
| 14 | H |  | HCl | 186-8 |
| 15 | H |  | HCl | 208-9 |
| 16 | H |  | HCl | 160-2 |

Продолжение табл. 1

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|----|---|---|-----|---------|
| 17 | H |  | HCl | 175 |
| 18 | H |  | HCl | 215-220 |
| 19 | H |  | HCl | 186-8 |
| 20 | H |  | HCl | 187-9 |
| 21 | H |  | HCl | 178-182 |
| 22 | H |  | HCl | 171-2 |
| 23 | H |  | HCl | 149-151 |
| 24 | H |  | HCl | 129-132 |
| 25 | H |  | HCl | 182-184 |
| 26 | H |  | HCl | 201-3 |
| 27 | H |  | HCl | 198-200 |
| 28 | H |  | HCl | 180-1 |

Продолжение табл. 1

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|----|---|---|-----|---------|
| 29 | H |  | HCl | 188-9 |
| 30 | H |  | HCl | 181-3 |
| 31 | H |  | HCl | 124-7 |
| 32 | H |  | HCl | 103-112 |
| 33 | H |  | HCl | 202-5 |
| 34 | H |  | HCl | 199-201 |
| 35 | H |  | HCl | 236-8 |
| 36 | H |  | HCl | 226-7 |
| 37 | H |  | HCl | 212-4 |
| 38 | H |  | HCl | 181-3 |
| 39 | H |  | HCl | 192-194 |
| 40 | H |  | HCl | 228-9 |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|----|---------------------------------|--|-----------------|--------|
| 41 | H | $\begin{array}{c} \text{OCH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{Cl} \\ \\ \text{HO} \end{array}$ | HCl | 197-9 |
| 42 | CH ₃ | $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ | Малеи- новая | 141-3 |
| 43 | CH ₃ | $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ | HCl | 200 |
| 44 | CH ₃ | $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ | Малеи- новая | 124-6 |
| 45 | CH ₃ | $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$ | HCl | 217-8 |
| 46 | CH ₃ | $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$ | HCl | 213 |
| 47 | CH ₃ | $\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2 \end{array}$ | HCl | 140-2 |
| 48 | C ₁₀ H ₂₁ | C_6H_5 | HCl | 98-101 |

Т а б л и ц а 2

| Соеди- нение | Внутривенно | | | | Орально | | | |
|-----------------|-----------------------------|-----------------------------|--|---|-----------------------------|-----------------------------|--|--|
| | ЭД ₅₀ , мг/кг | ЛД ₅₀ , мг/кг | ЛД ₅₀ / ЭД ₅₀ | Соотношение индексов КНЛ-8430 фендилин | ЭД ₅₀ , мг/кг | ЛД ₅₀ , мг/кг | ЛД ₅₀ / ЭД ₅₀ | Относи- тельность индексов КНЛ-8430 фендилин |
| КНЛ-8430 | 0,34 | 16,0 | 47,1 | 8,89 | 8,4 | 1400 | 166,7 | 4,17 |
| Фендилин | 2,30 | 12,2 | 5,3 | | 20,0 | 800 | 40,0 | |

Составитель Л.Июффе

Редактор Л.Пчолинская

Техред М.Дидык

Корректор Т.Палий

Заказ 2919

Тираж 344

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г.Ужгород, ул. Гагарина, 101

