

(19)



(10) **LT 3440 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patento numeris: **3440**

(51) Int.Cl.⁵: **C07C 211/06,
C07C 211/36,
A61K 31/135**

(21) Paraiškos numeris: **IP770**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 07 08**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 01 31**

(45) Patento paskelbimo data: **1995 10 25**

(72) Išradėjas:

**Algirdas Brukštus, LT
Vitas Daukšas, LT
Povilas Gaidelis, LT
Vincas Lapinskas, LT**

(73) Patento savininkas:

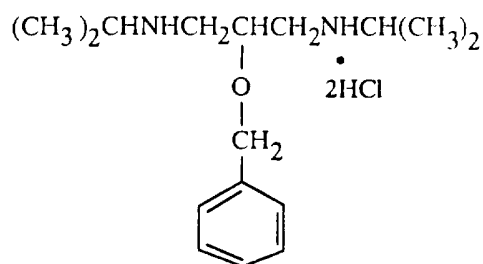
**Algirdas Brukštus, Gabijos g. 47-84, 2022 Vilnius, LT
Vitas Daukšas, Tauro g. 10-5, 2001 Vilnius, LT
Povilas Gaidelis, Kalvarijų g. 293-5, 2021 Vilnius, LT
Vincas Lapinskas, Architektų g. 77-39, 2049 Vilnius, LT**

(54) Pavadinimas:

**2-Benziloksi-1,3-bisizopropilaminopropano dihidrochloridas, pasižymintis vietiniai
anestezuojančiu ir antiaritminiu veikimais**

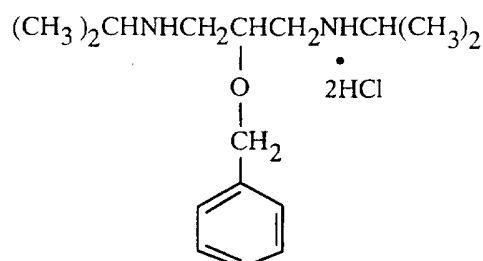
(57) Referatas:

2-Benziloksi-1,3-bisizopropilaminopropano dihidrochloridas, kurio struktūrinė formulė yra:



pasižymintis vietiniai anestezuojančiu ir antiaritminiu veikimais.

Išradimas priklauso biologiškai aktyviems organiniams junginiams, konkrečiai 2-benziloksi-1,3-bisizopropil-amino dihidrochloridui, kurio struktūrinė formulė:



5

Junginys pasižymi vietiniai anestezuojančiu ir antiaritminiu aktyvumais. Šios savybės duoda galimybę minėtą junginį taikyti medicinoje.

- 10 Yra žinoma ir daugiau šio tipo t. y. 1,3-diamino-2-propanolio, darinių. Jo benzilo eteriai (žiūr. Даукшас В. К., Раманаускас Ю.Ю. Брукштус А.Б., Дундене Г.В. и др. Синтез и местноанестезирующая активность 2-арилметокси-1,3-ди-(диалкиламино)пропанов// Хим.- фарм. журн. - 1990. - No. 10.
- 15 - С. 39 - 41.) bei fenilkarbamino rūgščių esteriai (žiūr. Csollei J., Borovansky A., Čizmarik J. et. al. Študium lokalnych enestetic. LXXXVII. 1,3-Dipiperidino-2-propylestery alkoksifenyلكarbamonych kyselin// Čs. farm. - 1987. - T. 36. - N. 10. - P. 444 - 447.), kurie pasižymi
- 20 vietiniai anestazuojančiu aktyvumu. 1,3-Diamino-2-propanolio ir fenilkarbamido rūgščių esteriai taip pat pasižymi ir antiaritminiu aktyvumu (žiūr. CS A.1. 186109). Minėtų junginių struktūra nesutampa su mūsų paten-
- 25 tuojamu junginio, o minėtų junginių vietiniai anestezuojantis bei antiaritminis aktyvumai yra mažesni už mūsų junginio to paties tipo aktyvumus.

2-Benziloksi-1,3-bisizopropilaminopropano dihidrochloridas yra naujas junginys, jo gavimo būdas, biologinis

30 aktyvumas literatūroje neskelbti ir iš kitų literatūros šaltinių nežinomi.

Išradimo tikslas - susintetinti naują biologiškai naują
aktyvų junginį, kurį toliau būtų galima naudoti medi-
cinoje. Tikslas pasiekiamas sintezuojant 2-benziloksi-
1,3-bisizopropilaminopropano dihidrochloridą pasižy-
5 minti vietiniai anestezuojančių ir antiaritminių akty-
vumais.

2-Benziloksi-1,3-bisizopropilaminopropano dihidrochlo-
rido sintezė.

10

5,5 g (0,025 mol) 2-benziloksi-1,3-dichloropropano
(Дундене Г.В. Бобров А.И., Даукшас В.К. // Научн. труды высш.
учеб. заведений Лит. ССР. Химия и хим. технология.- 1975. - т. 17.
- С. 127 - 133). ir 5,9 g (0,1 mol) izopropilamino mišinys
15 kaitinamas ampulėje 150-160°C temperatūroje 24 valan-
das. Reakcijos mišinys atšaldomas, tirpinamas vande-
nyje, šarminamas KOH vandeniniu tirpalu iki šarminės
terpės, išsiskyrusi bazė ekstrahuojama eteriu, džio-
vinama bevandeniu Na₂SO₄, eteris nudistiliuojamas, o
20 liekana perdistiliuojama vakuumu. Išeiga 4,5 g (67%),
T. t. 145-150°C/2mm, n_D²⁰ 1,4890.

BMR (CDCl₃, δ, m.d.): 1,00/d, 12 H, J = 6 Hz/CH₃, 1,3/s,
2 H/NH, 2,71/kv, 2 H, J = 5 Hz/CH, 2,74/d, 4 H, J =
25 6 Hz/CH₂, 3,68/t, 1 H, J = 6 Hz/OCH, 4,58/s, 2 H/OCH₂,
7,30/s, 5 H/C₆H₅.

Bazė tirpinama 75 ml acetono ir pripilama iki neutra-
lios reakcijos koncentruotos druskos rūgšties. Susida-
ręs dihidrochloridas filtruojamas, kristalinamas iš 2-pro-
panolio. L.t. 180-181°C. UV: 210, 259, lg ε 3,88; 2,27.

Rasta, %: C 57,42; H 8,52; N 8,33.

35 C₁₆H₂₈NO.2HCl Išskaičiuota, %: C 56,97; H 8,96; N 8,31.

2-Benziloksi-1,3-bisizopropilaminopropano dihidrochloridas - baltos spalvos, negigroskopiška, kristalinė medžiaga, gerai tirpi vandenyje, mažai - etanolyje, netirpi eteriye, heksane.

5

2-Benziloksi-1,3-bisizopropilaminopropano dihidrochlorido ūminis toksiškumas buvo tirtas Lichtfield metodu (Lichtfield J.T., Wilcoxon F. // J. Pharmacol. Exp. Terap. - 1949. - Vol. 106. - P.99-113.), naudojant baltąsias peles ir kitus laboratorinius gyvulius. Tiriamų junginių vandeniniai tirpalai buvo leidžiami gyvuliams po oda (ir kitais būdais). LD₅₀ ir jos ribos buvo nustatytos Z. Roth metodu (Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. - Л.1963. - C.81-106). Junginio vietiniai dirginantis veikimas buvo tirtas Hoppe, Aleksander ir Miller metodu (Hoppe J.O., Alexander E.B., Miller L.C. // L..Am.Pharm. Ass. Sci. ed. - 1950. -Vol.39. P.147-151.) Koelzer ir Wehr modifikacijoje (Koelcer P.P. Wehr. K?H. // Arzneimitttel Forsch. - 1958.-Bd. 8.-S. 181-190). Tyrimams naudotos baltosios žiurkės, leidžiant joms junginio tirpalus po oda. Vietiniai anestezuojantis aktyvumas buvo tirtas terminalinės (Regnier-Volette (Regnier J. // Compt. rend.hebd. Scances Asad. Sci.-1923.-Vol.177.-N.13.-P.588-560.), infiltracinės (Biulbring - Wajda (Bülbring E., Wajda J. // J. Pharmacol. exp. Ther. - 1945.-Vol. 85.-P.78-84) ir laidinės anestezijos (registruojant motorinio paralyžiaus trukmę baltosioms pelėms) metodus. 2-Benziloksi-1,3-diizopropilaminopropano dihidrochlorido ūminis toksiškumas, vietinis dirginantis veikimas ir vietiniai anestezuojantis aktyvumas buvo lyginti su standartinių preparatų-trimekaino, lidokaino, novokaino ir dikaino atitinkamais poveikiais. Siūlomo junginio antiaritminis veikimas buvo tirtas Pavek ir Salecky metodu (Pavek K., Salecky F. // Bratisl. lek. listy. -1960. -T. 7.-S.481.), naudojant jūrų kiaulytes, bei Lavson metodu (James W. Lawson // J. Phar-

10

15

20

25

30

35

macol. Exp. Therap. - 1968. - Vol. 160. - P. 22-31.),
naudojant baltąsias peles. Minėto junginio antiarit-
minis aktyvumas eksperimento sąlygomis buvo ekviva-
lentiškas Lidokaino antiaritminiam aktyvumui, naudojant
5 minėtas metodikas. Junginio lėtinis toksiškumas buvo
tirtas bandymuose su triušiais ir baltosiomis
žiurkėmis. Tiriamo junginio tirpalas buvo leidžiamas
kasdien laboratoriniams gyvuliams po oda. Labora-
toriniai kraujo, šlapimo, kepenų ir inkstų funkcijos
10 tyrimai, atlikti prieš eksperimentą ir jam pasibaigus,
parodė, kad patentuojamas junginys tirtose dozėse
neturėjo bent kiek žymesnio poveikio minėtiems rodik-
liams. Patanatominiai ir patohistologiniai tyrimai taip
pat neparodė bent kiek žymesnio junginio toksinio
15 poveikio audiniams.

Junginio (I) vietiniai anestezuojančio aktyvumo
duomenys pateikiami 1 lentelėje.

20 1 Lentelė

Junginys	TA	IA	LA	
			MEC (mμ)	t ₁ /2 (min)
I	0,03	2,53	4,2	29,0
Lidoksinas	0,03	1,9	7,4	16,4
Tirmekainas	-	1,7	5,0	10,8
Novokainas	-	1,00	7,1	9,3
(Prokainas)				
Dikainas	1,00	3,00	0,3	13,4
(Tetrakainas)				

25 TA - terminalinė anestezija (lyginant su dikainu)
IA - infiltracinė anestezija (lyginant su novokainu)
LA - laidinė anestezija
MEC - minimali blokuojanti koncentracija
t₁/2 - eliminacijos pusperiodis

2-Benziloksi-1,3-bisizopropilaminopropano dihidrochloridas infiltracinės ir laidinės anestezijos sąlygomis anestezuojančiai veikia stipriau, negu kiti šiuo metu Lietuvoje vartojami vietiniai anestetikai (trimekainas, lidokainas, novokainas). Lyginant su standartiniais preparatais, jo anestezuojančio poveikio trukmė yra žymiai ilgesnė - nuo 1,5 iki 3 kartų, be to, jisai yra žymiai mažiau (nuo 2 iki 5 kartų) toksiškas (2 lentelė) už minėtus preparatus.

2 Lentelė

Junginys	Įvedimo būdas	Eksperimentinių gyvulių rūšis	LD ₅₀
I	po oda	baltosios pelės	1350 (1080÷1687)
I	į pilvo ertmę	baltosios pelės	300 (246÷366)
I	po oda	jūrų kiaulytės	420 (300÷588)
Lidokainas	po oda	baltosios pelės	270 (204÷356)
Trimekainas	po oda	baltosios pelės	391 (370÷410)
Novokainas	po oda	baltosios pelės	570 (539÷602)
(Prokainas)			
Dikainas	po oda	baltosios pelės	44 (34,9÷55,4)
(Tetrakainas)			

Patentuojamo junginio vietiniai dirginantis poveikis pavaizduotas 3 lentelėje.

3 Lentelė

Junginys	Vietinių audinių sudirginimą atspindintys rodikliai		
	P _o (%)	P _m (%)	r ₁
I	1,7	10,6	0,0
Lidokainas	0,7	6,9	0,3
Trimekainas	0,15	3,6	1,2
Novokainas	1,9	6,6	0,0
(Prokainas)			

P_o - slenkstinė audinius dirginanti koncentracija
 P_m - vidutinė audinius dirginanti koncentracija
 r_1 - sudirginimo laipsnis, sukeltas 1 % junginio tirpalo

5 Iš lentelės matosi, kad vietiniai dirginantis poveikis yra labai silpnas - net silpnesnis už novokaino poveikį.

Minėtas junginys taip pat pasižymi stipriu anti-aritminiu veikimu (4 lentelė).

10

4 Lentelė

Junginys	Aritmogeniškumo antagonizmas		Fibrilacijos antagonizmas		letališkumo antagonizmas	
	ED	PAA	ED	PAA	ED	PAA
I	3,31	0,8	1,03	1,2	0,52	1,34
Lidokainas	2,24	1,0	1,05	1,0	0,59	1,0

ED - efektyvios dozės (mg/kg)

15

PAA - palyginamasis antiaritminis aktyvumas

Iš lentelės matosi, kad strofantinės aritmijos sąlygomis antiaritminiu poveikiu prilygsta lidokainui, kuris klinikoje plačiai vartojamas įvairiems širdies ritmo sutrikimams gydyti.

20

Visi anksčiau išdėstyti faktai leidžia tvirtinti, kad patentuojamas junginys yra lengvai sintetinamas, stiprus, nedirginantis audinių, mažai toksiškas vietinis anestetikas, ypač tinkamas laidinei ir infiltracinei anestezijai, taip pat pasižymintis ir išreikštu antiaritminiu veikimu.

25

2-Benziloksi-1,3-bisizopropilaminopropano dihidrochlorido siūlomos vaistinės formos:

30

2-Benziloksi-1,3-bisizopropilaminopropano dihidrochlorido siūlomos vaistinės formos:

5 1. Infiltracinei anestezijai - injekcijoms 0,25 % tirpalas (fiziologiniame tirpale). Reikalingas tirpalo kiekis gali būti ruošiamas ex tempore vaistinėse.

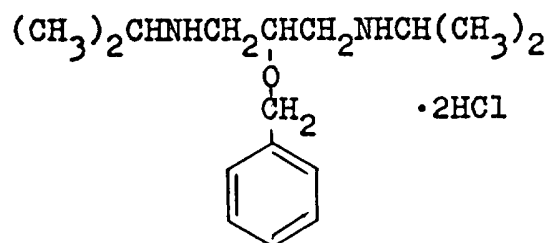
10 2. Laidinei anestezijai - injekcijoms 1 - 2% tirpalas (fiziologiniame tirpale) ampulėse po 2, 5 ir 10 ml.

15 3. Antiaritminiam - injekcijoms 2% tirpalas (fiziologiniame tirpale) ampulėse po 2, 5 ir 10 ml infuzijai į veną.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginys 2-benziloksi-1,3-bisizopropilaminopropano dihidrochloridas, kurio struktūrinė formulė yra:

5



2. Junginys pagal 1 punktą, skirtas naudoti anestezijai.

3. Junginys pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
10 tuo, kad skirtas naudoti laidinei ir infiltracinei anestezijai.

4. Junginys pagal 1 punktą, skirtas naudoti aritmijų
15 gydymui.

5. Kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad
apima efektyvų kiekį aktyvaus junginio pagal 1 punktą
ir fiziologiškai tinkamą skiediklį injekcijų formoje,
skirta naudoti anestezijai.

20 6. Kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad
apima efektyvų kiekį aktyvaus junginio pagal 1 punktą
ir fiziologiškai tinkamą skiediklį injekcijų formoje,
skirta naudoti aritmijų gydymui.

25