



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

217947

(11)

(B1)

(22) Přihlášeno 14 08 81
(21) (PV 6103-81)

(40) Zveřejněno 28 05 82

(45) Vydáno 15 12 84

(51) Int. Cl.³
C 07 C 87/28
C 07 C 87/34

(75)

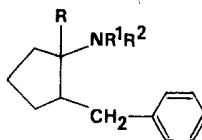
Autor vynálezu

PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc., VEJDĚLEK ZDENĚK ing. CSc., PRAHA

(54) 2-Benzylcyklopentylamin, jeho methylderiváty a soli

Vynález se týká nového 2-benzylcyklopentylaminu, jeho nových 1-metyl- a N-metyl-derivátů a jejich solí s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyseliny. Tyto látky snižují krevní tlak u pokusných zvířat na základě svého ganglioplegického účinku a jsou proto použitelné jako léčiva pro krátkodobé snižování krevního tlaku. Základní 2-benzylcyklopentylamin se získává redukcí 2-benzylcyklopentanon-oximu sodíkem a etanolem. Jeho 1-metylderivát se získá z 2-benzylcyklopentanonu přes N-(2-benzyl-1-methylcyklopentyl)formamid, který se alkalicky hydrolyzuje. N-Metyl-2-benzyl-1-methylcyklopentylamin se získá redukcí jmenovaného formamidového derivátu hydridem lithnohlinitým. Konečně N,N-dimetyl-2-benzyl-1-methylcyklopentylamin se získá metylací předěšlých dvou produktů nebo jejich směsí formaldehydem a kyselinou mravenčí. Získané báze se neutralizací kyselinami převedou na příslušné soli.

Tento vynález se týká nového 2-benzylcyklopentylaminu a jeho derivátů obecného vzorce I,



(I)

ve kterém R, R¹ a R² jsou stejné nebo různé a značí atom vodíku nebo metylovou skupinu, a jejich farmaceuticky nezávadných solí s anorganickými nebo organickými kyselinami.

Látky vzorce I a jejich soli snižují krevní tlak pokusných zvířat na základě svého ganglioplegického účinku a jsou proto použitelné jako léčiva pro krátkodobé snižování krevního tlaku. Látky byly testovány ve formě hydrochloridů na normotenzních kryších při intravenózním podání. Jako příklad jsou uvedeny toxicity několika látek podle vynálezu a jejich hypotenzivně účinné dávky.

2-Benzyl-1-methylcyklopentylamin: Akutní toxicita u myší, LD₅₀ = 35 mg/kg i. v. V i. v. dávce 7 mg/kg vykazuje mírnou a dlouhodobou hypotenzivní účinnost u normotenzních krys.

N-Metyl-2-benzyl-1-methylcyklopentylamin: Akutní toxicita u myší, LD₅₀ = 25 mg/kg i. v. V i. v. dávce 5 mg/kg vyvolává krátkodobé snížení krevního tlaku u normotenzních krys.

N,N-Dimetyl-2-benzyl-1-methylcyklopentylamin: Akutní toxicita u myší, LD₅₀ = 15 mg/kg i. v. V intravenózní dávce 3 mg/kg vyvolává dlouhodobý pokles krevního tlaku u normotenzních krys. Je zajímavé, že vykazuje pozitivně chronotropní efekt: v koncentraci 50 µg/ml zvyšuje frekvenci izolované předsíně králičího srdce o 25 %. Tato látka vykazuje dlouhodobý hypotenzivní účinek u nenarkotizovaných krys též při orálním podání. Po podání dávky 30 mg/kg p. o. je pokles za 1 h po aplikaci nepatrný (asi o 1 %), za 3 h po aplikaci je již zřetelný (asi o 5 %) a za 24 h po aplikaci je významný (o 15 %).

Látky vzorce I podle vynálezu se připravují postupy, které jsou podrobně popsány v příkladech provedení. Samotný 2-benzylcyklopentylamin se připraví redukcí 2-benzylcyklopentanon-oximu (R. Cornubert a spol., Bull. Soc. Chim. 11, 299, /1944/; Chem. Abstr. 40, 1 792, /1946/) sodíkem a etanolem. Jeho molekula vykazuje dvě centra asymetrie a ve shodě s tím lze izolovat dva hydrochloridy, z nichž výše tající byl charakterizován jako trans-isomer a níže tající jako cis-isomer, kontaminovaný asi 20 % trans-isomeru. 2-Benzyl-1-methylcyklopentylamin se připraví z 2-benzylcyklopentanonu, který se reakcí s metylmagnéziumjodidem převede na 2-benzyl-1-methylcyklopentanol a ten se buď částečně nebo úplně dehydratuje destilací na směs příslušných olefinů (2-benzyl-1-methylcyklopenten a isomery). Tato látka se podrobí Ritterově reakci s kyanovodíkem (generovaným reakcí kyanidu sodného s kyselinou sírovou v kyselině octové), čímž rezultuje N-(2-benzyl-1-methylcyklopentyl)formamid. Hydrolyzou této látky vodně alkoholickým hydroxidem sodným se získá žádaný amin. Jeho N-metyl-derivát se získá redukcí jmenovaného formamidového derivátu hydridem lithnohlinitým v tetrahydrofuranu. Konečně N,N-dimetylderivát se připraví metylací primárního aminu formaldehydem a kyselinou mravenčí.

Látky podle vynálezu jsou bazické povahy, které neutralizací farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami poskytují příslušné soli, které jsou vhodnější k provádění farmakologických testů a k přípravě lékových forem než volné báze. Ze solí jsou zvláště výhodné dobře krystalující hydrochloridy, které jsou rozpustné ve vodě.

Identita konečných produktů podle vynálezu, jakož i meziproduktů, popsaných v příkladech provedení, byla zajištěna jednak analyticky, jednak všemi běžnými spektrálními metodami.

Příklady provedení

P ř í k l a d 1

2-Benzylcyklopentylamin

Roztok 60 g 2-benzylcyklopentanon-oximu (literatura citována) ve 400 ml etanolu se během 25 min přikape k 195 g hrubě rozkrájeného kovového sodíku, který se nalézá v baňce pod zpětným chladičem. Směs se reakcí samovolně uvede do varu a po přidání sodíku se během 7 h a za stálého vaření přikape 950 ml etanolu. Po úplném rozpuštění sodíku se směs rozloží pomalým přidáním 450 ml vody a potom podrobí destilaci s vodní parou, přičemž do jímadla se předloží roztok 90 ml kyseliny chlorovodíkové ve 400 ml vody. Jímá se 6 l destilátu, který se za sníženého tlaku odpaří na objem 100 ml. Tento roztok stáním vyloučí 41,2 g (62 %) hydrochloridu A, t. t. 191 až 195 °C. Matečný loup se ve vakuu odpaří do sucha, pevný zbytek se rozmíchá v malém množství směsi etanolu a éteru. Filtrací se získá 10,0 g (15 %) hydrochloridu B s t. t. 132 až 134 °C. Rekrystalizací hydrochloridu A z etanolu se získá 21 g homogenního stereoisomeru A, t. t. 209,5 až 210 °C, kterému se na základě analogie (W. Hückel a R. Kupka, Chem. Ber. 89, 1 694, /1956/; W. Hückel a K. D. Thomas, Chem. Ber. 96, 2 514, /1963/) a na základě Skitova pravidla (F. Zymalkowski, Katalytische Hydrierungen im Organisch-Chemischen Laboratorium, str. 64, Enke, Stuttgart /1965/) přisuzuje trans-konfigurace. Z hydrochloridu uvolněná báze vře při 98 až 99 °C/67 Pa a plynovou chromatografii je charakterizována jako zcela homogenní. Také hydrochlorid B lze rozložit roztokem hydroxidu sodného a bázi izolovat éterovou extrakcí, t. v. 160 až 162 °C/2,7 kPa. Podle plynové chromatografie sestává tato báze z 80 % cis-isomeru a 20 % trans-isomeru.

P ř í k l a d 2

2-Benzyl-1-metylcyklopentylamin

2-Benzylcyklopentanon (W. Baker a W. G. Leeds, J. Chem. Soc. /1948/, 974; W. Treibs a spol., Chem. Ber. 87, 356, /1954/) (80 g) se rozpustí ve 160 ml éteru a roztok se přikape během 80 min k míchanému roztoku metylmagnéziumjodidu (přípraven reakcí 75 g metyljodidu s 12,15 g magnézia ve 140 ml éteru), který se vaří pod zpětným chladičem. Směs se vaří 3 h, ponechá přes noc při teplotě místnosti a potom se rozloží pomalým přidáním roztoku 50 g chloridu amonného ve 250 ml vody. Organická vrstva se oddělí, vysuší síranem hořečnatým a odpaří; odparek představuje surový 2-benzyl-1-metylcyklopentanol. Jeho destilací se získá 58 g směsi vroucí při 103 až 107 °C/0,13 kPa, jejíž složení lze určit plynovou chromatografií a odpovídá 80 % olefinu (1-benzyl-2-metylcyklopentenu a isomerům) a 20 % 2-benzyl-1-metylcyklopentanolu. Redestilací se získá kyslíku prostý produkt vroucí při 80 °C/67 Pa, $n_D^{20} = 1,5340$, který představuje uvedenou směs olefinů.

Ve studené směsi 180 ml kyseliny octové a 22 ml kyseliny sírové se rozpustí 52 g jednou destilovaného předešlého produktu, směs se ochladí na 5 °C a za míchání se k ní během 70 min přidá 48 g práškovitého kyanidu sodného (teplota nepřestoupí 8 °C). Směs se míchá 10 min a během 50 min se k ní při teplotě maximálně 10 °C přikape směs 37 ml kyseliny octové a 48 ml kyseliny sírové. V míchání a chlazení se pokračuje ještě tři hodiny a směs se potom ponechá v klidu 48 h při teplotě místnosti. Nalije se do směsi 800 g ledu a 250 ml vody, neutralizuje se 20% hydroxidem sodným za chlazení (na pH 7 až 8), zředí se vodou tak, aby se rozpustil vyloučený síran sodný a extrahuje se éterem. Extrakt se vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Získá se 54 g olejovitého N-(2-benzyl-1-metylcyklopentyl)formamidu (směs stereo-isomerů), která se rozpustí v 50 ml petroléteru a roztok se vystaví krystalizaci v ledniče. Vyloučí se 17,6 g krystalického produktu, který představuje jeden homogenní racemát žádaného složení. Po rekrystalizaci ze směsi benzenu a hexanu se chová jako chemické individuum a taje při 77 až 78 °C.

K roztoku 15,0 g předešlé látky v 55 ml etanolu se přidá roztok 5,0 g hydroxidu sodného

ho ve 45 ml vody a směs se vaří 48 h pod zpětným chladičem. Po přidavku 50 ml 20% hydroxidu sodného se směs destiluje s vodní parou do roztoku 15 ml kyseliny chlorovodíkové v 80 ml vody. Jímají se 2 l destilátu, který se za sníženého tlaku odpaří na 35 ml a stáním přes noc v ledniče se vyloučí krystalický hydrochlorid žádané látky; 15,5 g (100 %) t. t. 226 až 227 °C (etanol-éter). Rozkladem hydrochloridu roztokem hydroxidu sodného a extrakcí éterem se získá olejovitá báze s t. v. 94 °C/67 Pa, $n_D^{18} = 1,5295$.

P ř í k l a d 3

N-Metyl-2-benzyl-1-metylcyklopentylamin

Roztok 17,0 g N-(2-benzyl-1-metylcyklopentyl)formamidu (viz příklad 2) v 50 ml tetrahydrofuranu se zvolna přidá k míchané suspenzi 5,0 g hydridu lithnohlinitého v 70 ml éteru a směs se vaří 3 h pod zpětným chladičem. Po ochlazení se rozloží pomalým přidáním 25 ml 20% hydroxidu sodného, vyloučená sraženina se odfiltruje, promyje éterem a filtrát se destiluje. Získá se 13,0 g (82 %) báze vroucí při 108 °C/0,13 kPa, $n_D^{21} = 1,5249$. Neutralizací chlorovodíkem ve směsi etanolu a éteru se připraví krystalický hydrochlorid tající při 208 °C (etanol-éter).

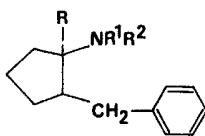
P ř í k l a d 4

N,N-Dimetyl-2-benzyl-1-metylcyklopentylamin

Směs 8,5 g 2-benzyl-1-metylcyklopentylaminu (viz příklad 2) a 5,2 g N-metyl-2-benzyl-1-metylcyklopentylaminu (viz příklad 3) se přidá ke směsi 20 ml vody, 15 ml 85% kyseliny mravenčí a 20 ml 36% vodného formaldehydu a vše se vaří 5 h pod zpětným chladičem v lázni o teplotě 120 až 130 °C. Po přidání 50 ml kyseliny chlorovodíkové se směs odpaří za sníženého tlaku do sucha. Zbytek se rozpustí v 75 ml vody, roztok se zalkalizuje 20% hydroxidem sodným a báze se extrahuje éterem. Extrakt se vysuší pevným hydroxidem draselným a zpracuje destilací. Získá se 14,6 g (93 %) báze vroucí při 122 °C/0,27 kPa, $n_D^{21} = 1,5258$. Neutralizací chlorovodíkem ve směsi etanolu a éteru poskytuje krystalický hydrochlorid tající při 214 až 215 °C.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

2-Benzylcyklopentylamin a jeho metylderiváty obecného vzorce I,



(II)

ve kterém R, R¹ a R² jsou stejné nebo různé a značí atom vodíku nebo metylovou skupinu, a jejich farmaceuticky nezávadné soli s anorganickými nebo organickými kyselinami.