



ŘÍDÍ PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

203851
(11) (B1)

(22) Přihlášeno 09 06 77
(21) (PV 3815-77)

(40) Zveřejněno 31 05 78

(45) Vydáno 15 11 83

(51) Int. Cl.³
C 07 C 91/23
C 07 C 97/00

(75)

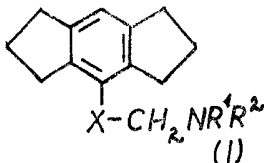
Autor vynálezu

PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc., VEJDĚLEK ZDENĚK ing. CSc.,
ČAPEK ALOIS ing. CSc., PRAHA
a BARTOŠOVÁ MARIE MUDr. CSc., PARDUBICE

(54) Aminoketony a aminoalkoholy s-hydrindacenové řady a jejich soli

1

Vynález se týká aminoketonů a aminoalkoholů s-hydrindacenové řady obecného vzorce I,



kde

X značí skupinu CO nebo CH(OH) a R¹ a R², stejné nebo různé, značí atom vodíku, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, allyl, propargyl a benzyl nebo celá skupina NR¹R² značí zbytek pyrrolidinu, piperidinu, morfolinu, 1-methylpiperazinu a 1-fenylpiperazinu, a jejich soli s anorganickými nebo organickými kyselinami.

Látky obecného vzorce I a jejich soli jsou technicky důležité v první řadě pro svou biologickou účinnost. Ta se projevuje v několika směrech a byla zjištěna v testech na pokusných zvířatech a na kulturách mikroorganismů in vitro. Z farmakodynamických účinků zjištěných na zvířatech je nejdůležitější účinek diuretický a hypoglykemický. Tyto účinky činí látky podle vynále-

2

zu použitelnými v terapii edémů při srdeční nedostatečnosti, v terapii nefrotického syndromu, hypertenzní choroby a diabetu. Antimikrobiální účinek je specificky zaměřen proti nižším houbám skupiny dermatofytů; látky podle vynálezu jsou tedy použitelné v terapii kožních mykotických infekcí.

Typickými látkami podle vynálezu jsou zejména následující:

10 601, tj. 4-(diethylaminoacetyl)-s-hydrindacen(hydrogenmaleinát);

10 595, tj. 4-(dipropylaminoacetyl)-s-hydrindacen(hydrogenmaleináthemihydrát);

10 596, tj. 4-(N-benzyl-N-methylaminoacetyl)-s-hydrindacen(hydrogenmaleinát);

10 604, tj. 4-(N-benzyl-N-isopropylaminoacetyl)-s-hydrindacen(hydrogenmaleináthemihydrát);

10 607, tj. 4-(pyrrolidinoacetyl)-s-hydrindacen(hydrogenmaleinát);

10 594, tj. 4-(morfolinoacetyl)-s-hydrindacen(hydrogenmaleinát);

10 609, tj. 1-[s-hydrindacen-4-yl]-2-diethylaminoethanol(hydrochlorid);

10 610, tj. 1-[s-hydrindacen-4-yl]-2-pyrrolidinoethanol(hydrogenmaleinát);

10 603, tj. 1-[s-hydrindacen-4-yl]-2-(isopropylamino)ethanol(hydrogenmaleinát).

Uvedené látky byly pokusným zvířatům podávány ve formě uvedených solí a to orálně nebo parenterálně. U všech látek byla určena akutní toxicita na myších, která je vyjádřena obvyklou střední smrtnou dávkou LD₅₀ v mg/kg. Zvláště při orálním podání jsou látky podle vynálezu velmi málo toxické.

Látka 10 601 vykazuje hodnotu LD₅₀ při orálním podání 500 mg/kg. Byla testována na myších a krysách na větší počet farmakodynamických efektů při podání orální dávky 100 mg/kg; projevila se přitom jako farmakodynamicky indiferentní. To je velmi výhodné z hlediska jejího možného použití jako antimykotika. Vykazuje totiž vysoký a specifický inhibiční účinek vůči růstu plísně Trichophyton mentagrophytes. Již v koncentraci 6 μg/ml působí inhibici růstu tohoto organismu v koncentraci 10 μg/ml úplnou zástavu jeho růstu. Podobný vysoký stupeň účinnosti jeví vůči příbuzným druhům Trichophyton rubrum, Trichophyton verrucosum, Microsporum gypseum, Microsporum canis a Epidermophyton floccosum.

Látka 10 595 má při orálním podání LD₅₀ = 1500 mg/kg. V dávce 100 mg/kg p. o. zvyšuje diuresu myši o 100 %, což je srovnatelné s účinkem hydrochlorothiazidu použitého jako standardu. V koncentraci 3,1 μg/ml inhibuje růst Trichophyton mentagrophytes v testu in vitro.

Látka 10 596 má při orálním podání LD₅₀ = 2000 mg/kg. V dávce 100 mg/kg p. o. zvyšuje diuresu myši o 100 %. V koncentraci 6,2 μg/ml inhibuje růst Trichophyton mentagrophytes v testu in vitro.

Látka 10 604 má při orálním podání LD₅₀ rovněž cca 2000 mg/ml. V orální dávce 300 mg/kg vyvolává pokles hladiny krevního cukru u krys o 20 %. V koncentraci 6,2 μg/ml inhibuje růst Trichophyton mentagrophytes v testu in vitro.

Látka 10 607 má při orálním podání LD₅₀ 750 mg/kg. V dávce 10 až 50 mg/kg p. o. zvyšuje diuresu u myši o 100 %, což je intenzivnější účinek, než jaký vykazuje hydrochlorthiazid a blíží se intenzitě účinku furosemidu. V koncentraci 25 μg/ml inhibuje růst Trichophyton mentagrophytes v testu in vitro.

Látka 10 594 má při orálním podání LD₅₀ cca 2000 mg/kg. V koncentraci 6,2 μg/ml inhibuje růst Trichophyton mentagrophytes v testu in vitro.

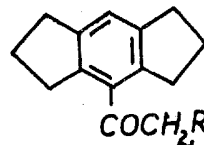
Látka 10 609 má při intravenosním podání LD₅₀ = 17,5 mg/kg. V dávce 15 mg/kg p. o. zvyšuje diuresu myši o 100 %; je to di-

uretická účinnost podobného stupně jako u furosemidu.

Látka 10 610 má při orálním podání LD₅₀ = 500 mg/kg. V dávce 10 až 50 mg/kg p. o. zvyšuje diuresu myši o 100 %.

Látka 10 603 má při orálním podání LD₅₀ = 750 mg/kg. V dávce 50 mg/kg p. o. zvyšuje diuresu myši o 100 %. V dávce 100 mg/kg p. o. vyvolává pokles hladiny krevního cukru u krys o 20 %.

Při přípravě látek podle vynálezu lze vyjít buď ze známého s-hydrindacenu (R. T. Arnold a spol., J. Amer. Chem. Soc. **66**, 960, **1944**; **67**, 1265, **1945**) nebo rovněž známého 4-acetyl-s-hydrindacenu (Z. J. Vejdělek a spol., Collect. Czech. Chem. Commun. **42**, 1992, **1977**). V prvním případě se připraví nejdříve chloracetylací s-hydrindacenu chloracetylchloridem za přítomnosti chloridu hlinitého 4-(chloracetyl-s-hydrindacen (II). V druhém případě se bromací 4-acetyl-s-hydrindacenu připraví nový 4-(bromacetyl)-s-hydrindacen (III).



(II, R=Cl)

(III, R=Br)

Substitučními reakcemi těchto reaktivních halogenketonů s primárními nebo sekundárními aminy lze získat aminoketony I (X=CO). Aminy se při těchto reakcích používají v přebytku nejméně 100%, takže slouží tedy současně jako kondenzační činidla. Reakce lze provést v benzenu při teplotě místnosti až při teplotě bodu varu reakční směsi, popřípadě v éteru za podobných podmínek. Podrobnosti izolace produktů jsou uvedeny v příkladech provedení. Aminoketony I (X=CO) lze dále redukovat na aminoalkoholy I (X=CHOH) s výhodou hydridovými činidly. Tak např. výborných výsledků se dosáhne za použití hydridu lithnohlinitého v éteru nebo ve směsi éteru a benzenu. Lze však použít též borohydridu sodného ve vodném ethanolu nebo vodném di-oxanu, popřípadě dihydridobis(2-methoxyethoxy)aluminátu v aromatických uhlovodících. Pokud je jeden ze substituentů R¹, R² benzylovou skupinou, lze tuto odstranit katalytickou hydrogenací na paládium, přičemž resultují aminoalkoholy I (X=CHOH) se sekundární aminoskupinou -NHR¹.

Všechny připravené aminoketony a aminoalkoholy jsou bazické povahy, což umožňuje jejich převedení neutralizací anorganickými nebo organickými kyselinami na příslušné soli. Pokud se k tomu použije farmaceuticky nezávadných kyselin, s výhodou kyseliny chlorovodíkové nebo kyseliny maleinové, resultují krystalické soli, které jsou

výhodnější než volné báze k provádění farmakologických testů i k přípravě lékových forem.

Podrobnosti možností přípravy látek podle vynálezu vyplývají z následujících příkladů provedení, které jsou ovšem pouze ilustrací těchto možností a není jejich účelem vyčerpávajícím způsobem popsat všechny alternativy použitelných preparativních metod.

Příklad 1

4-(Diethylaminoacetyl)-s-hydrindacen

K roztoku 7,3 g bezvodého diethylaminu ve 40 ml benzenu se přidá roztok 10,0 g 4-(chloracetyl)-s-hydrindacenu v dalších 40 ml benzenu a směs se ponechá 4 dny při teplotě místnosti za občasného promíchání. Potom se odsátím odstraní vyloučený hydrochlorid diethylaminu a filtrát se protřepe se 120 ml 1 : 4 zředěné kyseliny solné. Oddělený kyselý vodný podíl se zalkalizuje koncentrovaným hydroxidem amonným a produkt se izoluje extrakcí směsí éteru a benzenu. Extrakt se vysuší síranem sodným a odpaří. Takto se získá žádaná surová báze 4-(diethylaminoacetyl)-s-hydrindacenu ve výtěžku 4,0 g. Neutralizací báze kyselinou maleinovou ve směsi ethanolu a éteru se získá krystalický hydrogenmaleinát, který je po rekrystalizaci ze směsi ethanolu a éteru čistý a taje při 106 až 107 °C.

Potřebný 4-(chloracetyl)-s-hydrindacen zatím nebyl v literatuře popsán. Získá se ze známého s-hydrindacenu (lit. cit.) např. tímto způsobem:

K roztoku 20,0 g s-hydrindacenu v 80 ml benzenu se přidá 15,5 g chloracetylchloridu a při +5 °C se během 40 minut za míchání přidá 20,0 g bezvodého chloridu hlinitého. Vnější chlazením se směs udržuje při maximální teplotě 8 °C. Směs se míchá za chlazení ještě 20 minut a potom se ponechá v klidu 5 hodin při teplotě místnosti. Potom se nalije do směsi 150 g ledu a 40 ml koncentrované kyseliny solné, organická fáze se oddělí, vodná vyextrahuje benzenem a benzenové podíly se spojí. Promyje se vodou, koncentrovanou kyselinou solnou a znovu vodou, vysuší síranem sodným, benzen se odpaří a zbytek se podrobí destilaci. Jako žádaný produkt se jímá frakce vroucí při 187 až 190 °C/400 až 533 Pa. Získá se jako nažloutlý olej ve výtěžku 18,0 g, tj. 60 % teorie. Produkt státním tuhne na krystalickou hmotu; rekrystalizací vzorku z hexanu se získá v čisté formě jako bezbarvé jehlice s b. t. 67 až 68 °C.

Příklad 2

4-(Diethylaminoacetyl)-s-hydrindacen

K roztoku 61,4 g surového 4-(bromacetyl)-s-hydrindacenu ve 300 ml benzenu se

přikape při teplotě místnosti během 90 minut roztok 34 g diethylaminu ve 200 ml benzenu a směs se míchá ještě 3 hodiny. Potom se ponechá 48 hodin v klidu, vyloučený hydrobromid diethylaminu se odsaje a filtrát se protřepe směsí 50 ml koncentrované kyseliny solné a 200 ml vody. Oddělený kyselý vodný roztok se za chlazení zalkalizuje 120 ml 20% roztoku hydroxidu sodného a vyloučená báze se izoluje extrakcí benzenem. Extrakt se promyje 10% roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a benzen se odpaří za sníženého tlaku při teplotě lázně do 45 °C. Získá se 44 g (74 %) surové báze jako načervenalého oleje. Neutralizací pomocí 19 g kyseliny maleinové ve 115 ml ethanolu se získá roztok hydrogenmaleinátu, ze kterého se část ethanolu odpaří za sníženého tlaku a produkt se vyloučí přidáním 200 ml éteru za míchání. Odsátím a vysušením na vzduchu se získá 56 g surového hydrogenmaleinátu, který se přečistí rozpuštěním ve 100 ml ethanolu, filtrací roztoku a přidávkou 560 ml éteru k filtrátu. Znovu se odsaje, promyje éterem a vysuší; získá se 51 g hydrogenmaleinátu s b. t. 103 až 104 °C.

Potřebný výchozí 4-(bromacetyl)-s-hydrindacen nebyl zatím v literatuře popsán. Lze jej připravit ze známého 4-acetyl-s-hydrindacenu (lit. cit.) např. následujícím způsobem:

K roztoku 44 g 4-acetyl-s-hydrindacenu ve 270 ml éteru se přidá 0,5 g bezvodého chloridu hlinitého a po ochlazení na +3 °C se za míchání během 90 minut přikape 35,3 g bromu. Směs se přitom udržuje vnějším chlazením na uvedené teplotě. Míchá se ještě 30 minut při teplotě místnosti, potom se zfiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí ve 120 ml benzenu, roztok se promyje ledovou vodou a zředěným roztokem natriumhydrogenkarbonátu, vysuší se síranem sodným a benzen se odpaří za sníženého tlaku. Žádaný produkt se získá jako nahnědlý olej ve výtěžku 61,4 g (teoretické množství). V této formě jej lze používat k substitučním reakcím s aminy. Vzorek lze pro charakterizaci předeštilovat ve vakuu; vykazuje b. v. 170 až 172 stupňů C/133 Pa za částečného rozkladu.

Příklad 3

4-(Di-n-propylaminoacetyl)-s-hydrindacen

Analogicky jako v předešlém případě se provede reakce 12,5 g 4-(bromacetyl)-s-hydrindacenu a 9,3 g di-n-propylaminu ve 140 ml benzenu při 40 až 50 °C. Analogickým zpracováním se získá 7,9 g (60 %) olejovité báze, která se převede neutralizací kyselinou maleinovou ve směsi ethanolu a éteru na krystalický hydrogenmaleinát (8,0 g, b. t. 92 až 94 °C). Rekrystalizací ze směsi 96 % ethanolu a éteru se získá jako hemihydrát s b. t. 96 až 97 °C.

Příklad 4

4-(Allylaminoacetyl)-s-hydrindacen

Podobně jako v předešlých případech se provede reakce 8,0 g 4-(bromacetyl)-s-hydrindacenu a 3,5 g allylaminu v 70 ml benzenu při 35 až 40 °C. Při protřepávání vzniklého benzenového roztoku s přebytkovou zředěnou kyselinou solnou se přímo vylučuje surový hydrochlorid produktu, který se odsátím a vysušením získá ve výtěžku 3,5 g; krystalizací ze směsi ethanolu a éteru se získá v čisté formě tající při 198 až 199 °C.

Příklad 5

4-(Diallylaminoacetyl)-s-hydrindacen

Podobně jako v předešlých případech se provede reakce 8,0 g 4-(bromacetyl)-s-hydrindacenu a 5,6 g diallylaminu v 90 ml benzenu při 35 až 40 °C. Získá se 4,8 g (57 %) olejovité báze, která se neutralizuje kyselinou maleinovou ve směsi ethanolu a éteru. Získá se 5,8 g krystalického hydrogenmaleinátu, který po rekrystalizaci ze směsi ethanolu a éteru je zcela čistý a taje při 94 až 95 °C.

Příklad 6

4-(N-Benzyl-N-methylaminoacetyl)-s-hydrindacen

Podobně jako v předešlých případech se provede reakce 28 g 4-(bromacetyl)-s-hydrindacenu a 24,2 g N-benzyl-methylaminu ve 450 ml benzenu při 40 °C. Získá se 16,6 g surové báze, která obsahuje malé množství výchozího benzylmethylaminu. Přechází se chromatografií na sloupci 400 g kysličníku hlinitého (akt. II); takto se získá 15,1 g olejovité homogenní báze. Neutralizací kyselinou maleinovou ve směsi ethanolu a éteru se získá 16,6 g krystalického hydrogenmaleinátu, který krystaluje z ethanolu a v čistém stavu taje při 141 až 142 °C.

Příklad 7

4-(N-Benzyl-N-isopropylaminoacetyl)-s-hydrindacen

Podobně jako v předešlých případech se provede reakce 28 g 4-(bromacetyl)-s-hydrindacenu a 30 g N-benzyl-isopropylaminu v 250 ml benzenu při 40 až 50 °C. Po chromatografickém přečištění se získá 16,3 g (47 procent) olejovité homogenní báze, která se převede neutralizací kyselinou maleinovou na hydrogenmaleinát. Tento krystaluje ze směsi 96% ethanolu a éteru jako hemihydrát a v čistém stavu má b. t. 107 až 108 °C.

Příklad 8

4-(N-Benzyl-N-propargylaminoacetyl)-s-hydrindacen

Podobně jako v předešlých případech se připraví reakcí 14,0 g 4-(bromacetyl)-s-hydrindacenu s 14,5 g N-benzylpropargylaminu (viz W. B. Martin, U. S. pat. 3 155 584; Chem. Abstr. 62, 5228, 1965) v 80 ml benzenu při 40 °C 18,4 g olejovité nehomogenní báze, z které stáním krystaluje báze žádaného produktu (8,0 g). Tato je po rekrystalizaci ze 70% ethanolu čistá a taje při 88 až 89 °C. Neutralizací kyselinou maleinovou ve směsi ethanolu, benzenu a éteru se získá krystalický hydrogenmaleinát s b. t. 128 až 129 stupňů C (ethanol-éter).

Příklad 9

4-(Pyrrolidinoacetyl)-s-hydrindacen

Jako v předešlých případech se provede reakce 10,0 g 4-(bromacetyl)-s-hydrindacenu s 5,4 g pyrrolidinu ve 110 ml benzenu při 40 až 50 °C. Získá se 7,5 g (77 %) homogenního olejovitého produktu (báze), který se neutralizací převede na hydrogenmaleinát s b. t. 126 až 127 °C (ethanol-éter).

Příklad 10

4-(Piperidinoacetyl)-s-hydrindacen

Jako v předešlých případech se provede reakce 10,0 g 4-(bromacetyl)-s-hydrindacenu a 6,2 g piperidinu ve 150 ml benzenu při 40 °C. Získá se 6,9 g (68 %) homogenní olejovité báze, která se převede neutralizací na krystalický hydrogenmaleinát s b. t. 152 až 153 °C (ethanol).

Příklad 11

4-(Morfolinoacetyl)-s-hydrindacen

Jako v předešlých případech se provede reakce 10,0 g 4-(bromacetyl)-s-hydrindacenu s 6,5 g morfolinu ve 150 ml benzenu při 40 °C. Získá se 6,6 g (61 %) homogenní olejovité báze, která poskytuje neutralizací krystalický hydrogenmaleinát s b. t. 177 až 178 °C (ethanol).

Příklad 12

4-[(4-Methylpiperazino)acetyl]-s-hydrindacen

Jako v předešlých případech se provede reakce 14,0 g 4-(bromacetyl)-s-hydrindacenu s 10,5 g 1-methylpiperazinu ve 140 ml vroucího éteru. Získá se 13,7 g (92 %) ho-

mogenní olejovité báze, která se převede neutralizací chlorovodíkem na krystalický dihydrochlorid, který krystaluje z 90% ethanolu jako hemihydrát a taje při 223 až 225 stupních C.

Příklad 13

4-[(4-Fenylpiperazino)acetyl]-s-hydrindacen

K roztoku 23,3 g 1-fenylpiperazinu v 70 ml éteru se za míchání přikape roztok 20,0 g 4-(bromacetyl)-s-hydrindacenu v 70 ml éteru a směs se míchá 7 hodin při teplotě místnosti. Potom se odsaje vyloučený hydrobromid 1-fenylpiperazinu s částí žádaného produktu; odsátý produkt se extrahuje dvakrát 50 ml horkého benzenu, čímž se žádaná báze přivede opět do roztoku. Původní éterický filtrát se spojí se získaným benzenovým roztokem a odpaří se za sníženého tlaku. Zbytek se smísí s 200 ml 30% vodného ethanolu, odsaje se a pevný produkt na filtru se promyje 50 ml hexanu. Získá se 15,8 g (62 %) homogenní žádané báze, která krystaluje ve dvou modifikacích. Ze směsi benzenu a hexanu (nebo petroletheru) se vylučuje modifikace s b. t. 102 až 103 °C, z ethanolu krystaluje modifikace s b. t. 114 až 115 °C. Obě poskytují neutralizací chlorovodíkem ve směsi benzenu a éteru krystalický monohydrochlorid s b. t. 226 až 228 stupňů C (vodný ethanol).

Příklad 14

1-(s-Hydrindacen-4-yl)-2-diethylaminoethanol

Roztok 4,6 g 4-(diethylaminoacetyl)-s-hydrindacenu v 60 ml éteru se za míchání přikape k suspensi 2,0 g hydridu lithnohlinitého v dalších 50 ml éteru a směs se za míchání vaří 3 hodiny pod zpětným chladičem. Po ochlazení se rozloží za míchání přikapáním 8 ml 20% roztoku hydroxidu sodného, po 30 minutách míchání se vyloučená látka odsaje a promyje éterem a filtrát se odpaří do sucha. Získá se 4,6 g (téměř teoretické množství) homogenní olejovité báze, která se neutralizuje bezvodým chlorovodíkem v éterickém roztoku. Získá se 4,0 g krystalického hydrochloridu, který po rekrystalizaci taje při 164 až 165 °C (ethanol-éter).

Příklad 15

N-Benzyl-N-methyl-1-(s-hydrindacen-4-yl)-2-aminoethanol

Podobně jako v předešlém případě se provede redukce 9,5 g 4-[N-benzylmethylaminoacetyl]-s-hydrindacenu pomocí 3,0 g hydridu lithnohlinitého ve 150 ml vroucího éteru. Získá se 8,8 g (93 %) homogenní olejovité

báze, která neutralizací kyselinou maleinovou ve směsi ethanolu a éteru poskytuje krystalický hydrogenmaleinát s b. t. 135 až 136 °C (ethanol-éter).

Příklad 16

N-Benzyl-N-isopropyl-1-(s-hydrindacen-4-yl)-2-aminoethanol

Podobně jako v předešlých případech se provede redukce 5,3 g 4-(N-benzylisopropylaminoacetyl)-s-hydrindacenu pomocí 2,0 g hydridu lithnohlinitého ve 135 ml vroucího éteru. Získá se 5,3 g nehomogenní báze, kterou je nutno separovat chromatografií na kysličníku hlinitém (80 g). Hexanem byl eluován pouze žádaný produkt ve výťažku 3,4 g. Neutralizací kyselinou maleinovou ve směsi ethanolu a éteru poskytuje krystalický hydrogenmaleinát s b. t. 127 až 128 °C (ethanol-ether).

Příklad 17

1-(s-Hydrindacen-4-yl)-2-pyrrolidinoethanol

Podobně jako v předešlých případech se provede redukce 4,4 g 4-(pyrrolidinoacetyl)-s-hydrindacenu pomocí 2,0 g hydridu lithnohlinitého ve směsi 20 ml benzenu a 50 ml éteru. V teoretickém množství (4,4 g) se získá homogenní olejovitá báze, která se převede neutralizací kyselinou maleinovou na krystalický hydrogenmaleinát s b. t. 166 až 167 °C (ethanol-éter).

Příklad 18

1-(s-Hydrindacen-4-yl)-2-4-methylpiperazinoethanol

Podobně jako v předešlých případech se provede redukce 5,3 g 4-[(4-methylpiperazino)acetyl]-s-hydrindacenu pomocí 2,5 g hydridu lithnohlinitého ve směsi 50 ml éteru a 50 ml benzenu. Získá se 5,0 g homogenní olejovité báze, která neutralizací chlorovodíkem v éteru poskytuje 6,3 g krystalického dihydrochloridu, který krystaluje z 96% ethanolu jako hemihydrát a taje při 232 až 233 °C.

Příklad 19

1-(s-Hydrindacen-4-yl)-2-(4-fenylpiperazino)ethanol

Podobně jako v předešlých případech se provede redukce 7,5 g 4-[(4-fenylpiperazino)acetyl]-s-hydrindacenu pomocí 3,0 g hydridu lithnohlinitého ve směsi 50 ml benzenu a 50 ml éteru. Získá se 7,5 g homogenní olejovité báze, která stáním krystaluje; jehlice s b. t. 109 až 110 °C (benzen-hexan). Neutralizací chlorovodíkem ve směsi benzenu a éteru poskytuje krystalický monohydrochlorid s b. t. 242 až 244 °C (60% ethanol).

Příklad 20

1-(s-Hydrindacen-4-yl)-2-methylamino-ethanol

K roztoku 4,8 g N-benzyl-N-methyl-1-(s-hydrindacen-4-yl)-2-aminoethanolu v 80 ml čistého 96% ethanolu se přidá v množství 2,0 g 10% paládiový katalyzátor na uhlí a směs se hydrogenuje za normálních podmínek (teplota místnosti, atmosférický tlak) na třepačce. Během 8 hodin třepání se dosáhne teoretické spotřeby vodíku. Po odfiltrování katalyzátoru se filtrát odpaří za sníženého tlaku. Získá se 3,3 g (96 %) homogenní olejovité báze, která neutralizací kyselinou maleinovou ve směsi ethanolu a éteru poskytuje krystalický hydrogenmaleinát s b. t. 159 až 160 °C (ethanol).

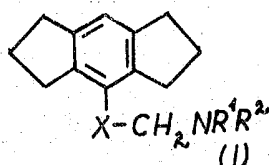
Příklad 21

1-(s-Hydrindacen-4-yl)-2-isopropylamino-ethanol

Podobně jako v předešlém případě se hydrogenuje 5,4 g N-benzyl-N-isopropyl-1-(s-hydrindacen-4-yl)-2-aminoethanolu ve 100 ml ethanolu za přítomnosti 2 g 10% paládiového katalyzátoru na uhlí. Po 7 hodinách třepání se dosáhne teoretické spotřeby vodíku a získá se 4,0 g (100 %) homogenního olejovitého produktu. Neutralizací kyselinou maleinovou v éteru se získá hydrogenmaleinát, který se vyčistí krystalizací z ethanolu; b. t. 198 až 199 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Aminoketony a aminoalkoholy s-hydrindacenové řady obecného vzorce I,



kde X značí skupinu CO nebo CH(OH) a R¹ a R², stejné nebo různé, značí atom vodíku, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, allyl, propargyl a benzyl, nebo celá skupina NR¹R² značí zbytek pyrrolidinu, piperidinu, morfolinu, 1-methylpiperazinu a 1-fenylpiperazinu, a jejich soli s anorganickými nebo organickými kyselinami.