

COFE 15/22



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 46184

Kl. 12 p, 2

Ciba Societe Anonyme

Bazyleja, Szwajcaria

Sposób wytwarzania nowych związków indenowych

Patent trwa od dnia 21 lipca 1959 r.

Pierwszeństwo: 5 maja 1959 r. dla zastrz. 1 i 2 (Stany Zjednoczone Ameryki).

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych 2-(III rząd.-aminoalkilo)-3-(pirydyloalkilo)-indenów, w których alkil oznacza grupę niższego alkilu, o ogólnym wzorze 1, w którym A i A' oznaczają nasycone, proste lub rozgałęzione niższe grupy alkilenowe, R i R₁ oznaczają niższe grupy alkilenowe albo razem z atomem azotu aminy tworzą heterocykliczny pierścień, który może posiadać także dalsze heteroatomy i w którym pierścienie A, B i C są niepodstawione lub podstawione, jak również ich soli addycyjnych z kwasami, N-tlenków i czwartorzędowych związków amoniowych, a zwłaszcza 2-(III rząd.-aminoalkilo)-3-(2-pirydylo)-alkilo/-indenów, ich soli addycyjnych z kwasami, N-tlenków i czwartorzędowych związków amoniowych.

Reszta pirydylowa oznacza resztę pirydylo-(2)-, pirydylo-(3)- lub pirydylo-(4). Może być ona podstawiona, na przykład przez resztę niższą alkilową, jak metylową lub etylową, następnie niższymi grupami alkoksylowymi, jak metoksy

lub etoksy albo atomami chlorowca, na przykład chlorem lub bromem, najkorzystniej jest jednakże, gdy jest niepodstawiona. Niższa grupa alkilenowa, wiążąca pierścień pirydynowy z rdzeniem indenu wykazuje 2-7 atomów węgla, najkorzystniej 2-3 atomy węgla, jak na przykład 1,1-etylen, 1,2-etylen, 1-metylo-1,2-etylen, 2-metylo-1,2-etylen, 1,1-propylen. Niższa grupa alkilenowa, wiążąca trzeciorzędową grupę aminową z rdzeniem indenu, zawiera również 1-7 atomów węgla, najkorzystniej 2-3 atomów węgla w łańcuchu prostym między rdzeniem indenu a atomem azotu aminy, jak na przykład 1,2-etylen, 1-metylo-1,2-etylen, 2-metylo-1,2-etylen, 1,3-propylen. Trzeciorzędowymi grupami aminowymi są najkorzystniej niższe grupy dwualkiloaminowe, jak dwumetyloaminowa, dwuetyloaminowa i grupy N,N-alkilenoiminowe, których łańcuch alkilenowy może być przerwany przez heteroatomy, takie jak azot, tlen, siarka, na przykład grupy piperydynowa, piperazynowa, morfolinowa, tiomorfolinowa, piroolidynowa lub

tienylowa, przy czym pierścienie heterocykliczne mogą być także podstawione, na przykład przez grupy metylowe. Trzeciorzędowa grupa aminowa może także jednak zawierać resztę cykloalkilowe, aryłowe lub aralkilowe.

Pozycja 1 rdzenia indenu najkorzystniej jest niepodstawiona albo podstawiona resztą węglowodorową, taką jak niższy alkil, fenyl, benzyl.

Pierścień benzenowy indenu jest najkorzystniej niepodstawiony, może on jednak wykazywać także podstawniki na jednej lub kilku z 4 pozycji, jakimi rozporządza, na przykład reszty węglowodorowe, takie jak grupy alkilowe, na przykład metylowa, fenyłowa, benzylowa, podstawione chlorowcem grupy alkilowe, jak na przykład trójfłorometylowa lub zestryfikowane albo zeteryfikowane grupy hydroksylowe, na przykład atomy chlorowca, grupy alkoksylowe albo alkilomerkapto, dalej wolne albo podstawione grupy aminowe, a zwłaszcza trzeciorzędowe grupy aminowe lub nitrogrupy.

Wynalazek dotyczy zwłaszcza wytwarzania indenów o wzorze 2, w którym A oznacza nasyconą, prostą lub rozgałęzioną niższą grupę alkilenową o 1–3 atomach węgla, taką jak metylenowa, etylenowa albo metylometylenowa, A' oznacza nasyconą, prostą lub rozgałęzioną niższą grupę alkilenową o 2–3 atomach węgla w łańcuchu prostym między rdzeniem indenu a azotem aminy, taką jak na przykład etylenowa, metyloetylenowa lub propylenowa, a R i R₁ mają znaczenie podane wyżej, ich soli addycyjnych z kwasami, N-tlenków i czwartorzędowych związków amoniowych.

Te nowe związki wykazują bardzo dobre działanie antyhistaminowe i mogą być wskutek tego stosowane, jako leki, na przykład w przypadkach alergii, spowodowanych nadmiarem histaminy, jak urticaria, katar sienny, uczulenia na środki żywnościowe, leki, rośliny. Ponadto nowe związki posiadają właściwości usmierzające i uspokajające i znajdują za tym zastosowanie, jako środek uspokajający przy nerwowości, stanach lękowych lub szokach. Dalej wykazują te związki właściwości miejscowo znieczulające, także mogą być stosowane do miejscowego znieczulenia, na przykład w drobnych operacjach.

Wyróżniają się ze względu na swoje antyhistaminowe działanie przede wszystkim związki o wzorze 3, w którym n = 2 lub 3, R₂ i R₃ oznaczają niższą resztę alkilową o 1–3 atomach węgla, a R₄ oznacza wodór lub niższą resztę alki-

lową o 1–3 atomach węgla, szczególnie metylową, przede wszystkim 2-(2-dwumetylaminoetylo)-3-/1-(2-pirydylo)-etylo/-inden, o wzorze 4, jak i jego sole addycyjne z kwasami, na przykład z kwasami chlorowcowodorowymi, kwasami alkenodwukarboksylowymi, na przykład kwasem maleinowym i kwasami oksyalkanodwukarboksylowymi, na przykład kwasem winowym, jak i ich N-tlenkami. Wyraźnie usmierzające i uspokajające właściwości wykazują na przykład związki o wzorze 5, w którym n, R₂ i R₃ mają znaczenie podane wyżej i ich sole addycyjne z kwasami, na przykład mineralnymi lub niższymi alifatycznymi kwasami dwu- lub trójkarboksylowymi.

Nowe związki otrzymuje się w ten sposób, że 2-(Z-A')-inden, którego pierścienie są niepodstawione lub podstawione i w którym A' ma znaczenie podane wyżej, a Z oznacza trzeciorzędową grupę aminową lub resztę dającą się w tę grupę przeprowadzić, kondensuje się z alkenylopirydyną, której pierścień pirydynowy może być podstawiony i jeżeli otrzymany związek zawiera resztę dającą się przeprowadzić w trzeciorzędową grupę aminową, to przeprowadza ją się w trzeciorzędową grupę aminową i jeżeli jest to pożądane otrzymane trzeciorzędowe zasady przeprowadza w ich sole addycyjne z kwasami, czwartorzędowe związki amoniowe lub N-tlenki.

W ten sposób można 2-(Z-A')-inden kondensować na przykład z 2-winylopirydyną lub 2-alilopirydynam. Kondensację prowadzi się w warunkach kondensacji Claisen'a, na przykład w obecności alkoholu, amidu lub wodoru metalu alkalicznego.

W otrzymanych związkach indenowych można grupy funkcyjne części aromatycznej indenu przeprowadzać w inne grupy funkcyjne: grupę nitrową można zredukować do grupy aminowej; grupę nitrową lub pierwszorzędową grupę aminową alkilować redukcją wytwarzając grupy drugo- i trzeciorzędowej aminy; grupę aminową dwuazować i według Sandmeira przeprowadzić w chlorowec, aromatyczną grupę hydroksylową można zeteryfikować, na przykład działając dwuazalkanem, jak na przykład dwuazometanem lub zestryfikować do grupy alkanodloksylowej, na przykład bezwodnikiem kwasu octowego do grupy acetoalksylowej.

W zależności od sposobu wytwarzania otrzymuje się nowe związki w postaci wolnych zasad lub ich soli. Z soli można w znany sposób otrzymywać wolne zasady. Z tych ostatnich

przez reakcję z kwasami odpowiednimi do wytwarzania soli mających terapeutyczne zastosowanie można otrzymywać sole. Takimi kwasami są kwasy chlorowodorowe, na przykład kwas solny lub kwas bromowodorowy, kwasy: nadchlorowy, azotowy, tiocyjanowy, siarkowy, fosforowy lub kwasy organiczne, jak kwas mrówkowy, octowy, propionowy, glikolowy, mlekowy, pirogronowy, szczawowy, maślanowy, bursztynowy, maleinowy, fumarowy, jabłkowy, winowy, cytrynowy, askorbinowy, hydroksymaleinowy, dwuhydroksymaleinowy, benzoowy, fenylowy, 4-aminobenzoowy, 4-oksobenzoowy, antranilowy, cynamonowy, migdałowy, salicylowy, 4-aminosalicylowy, 2-fenoksybenzoowy, 2-acetoksybenzoowy, metanosulfonowy, etanosulfonowy, hydroksyetanosulfonowy, kwas benzeno- lub p-toluenosulfonowy, naftalenosulfonowy, sulfamylowy, metionina, tryptofan, lizyna, arginina lub kwasy terapeutycznie czynne.

N-tlenki wytwarza się znany sposóbem, na przykład przez reakcję trzeciorzędowych zasad z nadtlenkiem wodoru w alkoholowym roztworze, na przykład metanolu lub absolutnego etanolu.

Czwartorzędowe związki amoniowe pochodnych indenowych według wynalazku wytwarza się w sposób znany, na przykład przez reakcję trzeciorzędowej zasady z estrem otrzymanym z alkanolu z mocnym nieorganicznym lub organicznym kwasem. Takimi kwasami są na przykład kwas chlorowodorowy, bromowodorowy, jodowodorowy, siarkowy lub p-toluenosulfonowy. Jako alkanole używa się przede wszystkim niższe alkanole o 1–6 atomach węgla. Reakcję czwartorzędowania można prowadzić w nieobecności lub w obecności rozpuszczalników. Odpowiednimi rozpuszczalnikami są przede wszystkim niższe alkanole, na przykład metanol, etanol, propanol, izopropanol, butanol lub pentanol lub niższe alkanony, na przykład aceton lub metyloetyloketon lub organiczne amidy kwasowe, na przykład formamid lub dwumetyloformamid.

Wynalazek obejmuje również każdą odmianę sposobu, przy której wychodzi się ze związku otrzymanego, jako produkt pośredni w jakimkolwiek bądź stadium procesu i przeprowadza brakujące rozwinięcie sposobu.

Nowe związki znajdują zastosowanie, jako leki, na przykład w postaci farmaceutycznych preparatów, zawierających te związki lub ich

sole w mieszaniu ze substancjami nośnikowymi odpowiednimi do stosowania doustnego, pozajelitowego lub zewnętrznego, przy czym nośnikami są substancje farmaceutyczne, organiczne lub nieorganiczne, stałe lub ciekłe. Do tworzenia tych mieszanek wchodzi w grę produkty niereagujące z nowymi związkami, takie jak na przykład woda, żelatyna, cukier mlekowy, skrobia, stearynian magnezowy, talk, oleje roślinne, alkohole benzylowe, guma, glikole wieloalkilowe, wazelina, cholesteryna lub inne znane nośniki leków. Preparaty farmaceutyczne mogą występować w postaci tabletek, drażetek, maści, kremu lub w postaci ciekłej, jako roztwory, zawiesiny lub emulsje. Niekiedy są sterylizowane i ewentualnie zawierają substancje pomocnicze, takie jak środki konserwujące, stabilizujące, zwilżające lub emulgujące, sole służące do zmiany ciśnienia osmotycznego lub środki buforowe. Mogą one również zawierać jeszcze inne terapeutycznie wartościowe produkty.

Wynalazek wyjaśnia bliżej następujący przykład. Temperatury podane są w stopniach Celsjusza.

Przykład. Do roztworu III rzęd. - butylanu potasowego utworzonego przez rozpuszczenie 4 g potasu w 300 ml bezwodnego III rzęd. - butanolu, dodaje się kroplami w atmosferze azotu 15 g 2-(2-dwumetyloaminoetylo)-indenu. Następnie dodaje 17 g świeżo przedestylowanej 2-winylopirydyny do roztworu soli potasowej i ogrzewa do wrzenia mieszaninę reakcyjną w ciągu nocy pod chłodnicą zwrotną. Większą część rozpuszczalnika usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem, dodaje wodę i ekstrahuje eterem wydzielony olej. Roztwór eterowy suszy się nad siarczanem sodowym, odparowuje rozpuszczalnik i pozostałość destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem. Nadmiar 2-winylopirydyny usuwa się pod ciśnieniem 15 mm Hg i destyluje 2-(2-dwumetyloaminoetylo)-3-/2-(2-pirydylo)-etylo/-inden w temperaturze 175–180°/0,7 mm.

Do roztworu 1 g 2-(2-dwumetyloaminoetylo)-3-/2-(2-pirydylo)-etylo/-idenu w 5 ml etanolu w temperaturze pokojowej dodaje się 1 ml jodku metylu, pozostawia mieszaninę reakcyjną na 1 godzinę, po czym odsąca kryształy. Dwumetylojodek 2-(2-dwumetyloaminoetylo)-3-/2-(2-pirydylo)-etylo/-indenu przekrystalizowany w mieszaninie etanolu i wody topnieje w temperaturze 235–237° (z rozkładem).

Produkt wyjściowy można wytwarzać w następujący sposób:

Do roztworu 35 g 2-(2-dwumetyloaminoetylo)-indan-1-onu w 100 ml etanolu dodaje się stopniowo w trakcie mieszania 10 g wodoru sodowo-borowego. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną, za pomocą destylacji usuwa się większą część etanolu i pozostałość rozcieńcza wodą. 2-(2-dwumetyloaminoetylo)-indan-1-ol ekstrahuje się eterem. Po usunięciu rozpuszczalnika otrzymuje się surową zasadę, której pikrynian topnieje w temperaturze 169–170°.

Roztwór surowej zasady w 350 ml kwasu octowego lodowatego i 125 ml stężonego kwasu solnego ogrzewa się w ciągu 1/2 godziny pod chłodnicą zwrotną i większą część rozpuszczalnika oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozcieńcza się wodą, alkalinizuje amoniakiem i ekstrahuje eterem. Po dodaniu 6-n roztworu etanolowego chlorowodoru do eterowego roztworu wytrąca się chlorowodorek 2-(2-dwumetyloaminoetylo)-indenu, który przekrystalizowuje się w etanolu. Topnieje on w temperaturze 202–205°.

Otrzymany chlorowodorek przeprowadza się przez rozpuszczenie soli w minimalnej ilości wody, dodanie wodnego amoniaku, ekstrakcję eterem, suszenie roztworu eterowego nad siarczanem sodowym i odparowanie rozpuszczalnika w wolną zasadę 2-(2-dwumetyloaminoetylo)-indenową, o temperaturze wrzenia 108–115°/1 mm.

2-(2-dwumetyloaminoetylo)-inden można zastąpić 2-(3-dwumetyloaminopropyl)-indenem, wytworzonym przez redukcję etanolowego roztworu 2-(3-dwumetyloaminopropyl)-indan-1-onu wodorkiem sodowo-borowym, odwodornienie otrzymanego 2-(3-dwumetyloaminopropyl)-indan-1-olu przez ogrzewanie roztworu tego związku w mieszaninie kwasu octowego lodowatego i stężonego kwasu solnego i przeprowadzenie otrzymanego chlorowodoru 2-(3-dwumetyloaminoetylo)-indenu w wolną zasadę. Tę zasadę przeprowadza się działając III rzęd.-butylenem potasowym

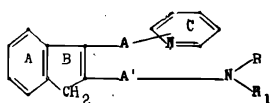
w III rzęd.-butanolu w sól potasową i wprowadza w reakcję z 2-winylopirydyną, w sposób wyżej opisany. Otrzymuje się 2-(3-dwumetyloaminopropyl)-3-/2-(2-pirydylo)-etylo/-inden.

Zastrzeżenia patentowe

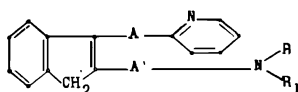
1. Sposób wytwarzania nowych związków indenowych o ogólnym wzorze 1, w którym A i A' oznaczają nasycone, proste lub rozgałęzione niższe grupy alkilenowe, R i R₁ oznaczają niższe grupy alkilowe lub razem z atomem azotu aminy tworzą pierścień heterocykliczny, który może posiadać także dalsze heteroatomy i w którym pierścienie A, B i C są niepodstawione lub podstawione, jak również ich soli addycyjnych z kwasami, czwartorzędowych związków amoniowych, znamienny tym, że 2-(Z-A')-inden, którego pierścienie są niepodstawione lub podstawione i w którym A' ma znaczenie podane wyżej, a Z oznacza trzeciorzędową grupę aminową lub resztę dającą się przeprowadzić w tę grupę, kondensuje się z alkenylopirydyną, której grupa alkenylowa jest niższym alkenylem i której pierścień pirydynowy może być podstawiony i jeżeli otrzymany związek posiada resztę dającą się przeprowadzić w trzeciorzędową grupę aminową, to przeprowadza się ją w tę grupę i jeżeli jest to pożądane otrzymane trzeciorzędowe zasady przeprowadza w ich sole addycyjne z kwasami lub czwartorzędowe związki.
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że 2-(2-dwumetyloaminoetylo)-inden kondensuje się z 2-winylopirydyną.
3. Sposób według zastrz. 1–2, znamienny tym, że otrzymane trzeciorzędowe zasady przeprowadza się w N-tlenki.

Ciba Société Anonyme

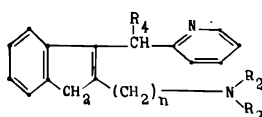
Zastępca: inż. Józef Felkner
rzecznik patentowy



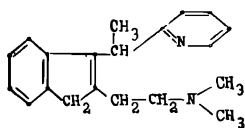
WZOR 1



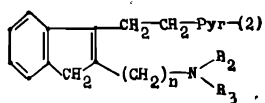
WZOR 2



WZOR 3



WZOR 4



WZOR 5