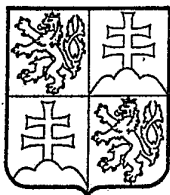


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

272 921

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl.⁶
A 61 K 31/135
A 61 K 31/065

(21) PV 181-89.B
(22) Přihlášeno 10 01 89

(40) Zveřejněno 13 06 90
(45) Vydáno 16 12 91

(75) Autor vynálezu

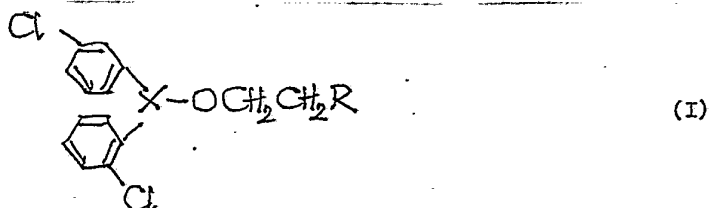
PROTIVA MIROSLAV dr. drSc. ing.,
URBAN JIŘÍ RNDr. CSc.,
METYŠ JAN MUDr. CSc.,
VALCHÁŘ MARTIN RNDr. CSc., PRAHA
WILDOT STANISLAV RNDr., PARDUBICE

(54)

Basicky substituované 2,3'-dichlordifenyl-
methanové deriváty a jejich soli

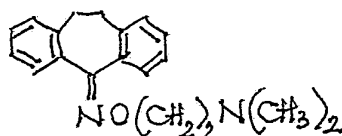
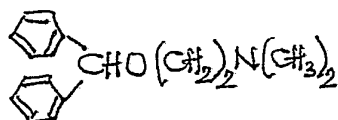
(57) Řešení spadá do oblasti syntetických léčiv. Jeho předmětem jsou basicky substituované 2,3'-dichlordifenylmethanové deriváty, konkrétně příslušné 2-aminoethylethery nebo O-(2-aminoethyl)oximy, a jejich soli. Látky podle řešení vykazují terapeuticky použitelné farmakodynamické efekty, zejména protikřečové, spasmolytické, antitusické a dále vlastnosti indikující možnost antidepressivního efektu. Jejich příprava spočívá v reakcích 2,3'-dichlorbenzhydrolu, 2,3'-dichlorbenzhydrylchloridu a 2,3'-dichlorbenzofenonoximu s příslušnými N-substituovanými 2-aminoethylchloridy nebo 2-aminoethanoly. Získané olejovité base se převádějí neutralizační kyselinami na soli.

Vynález se týká basicity substituovaných 2,3'-dichlorodifenylmethanových derivátů obecného vzorce I



ve kterém R značí zbytek dimethylamino nebo 4-methylpiperazino a X značí zbytek $>CH-$ nebo $>C=N-$; a jejich soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami.

Literatura uvádí pro benzhydryl-2-dimethylaminoethylether (difenhhydramin) vzorce II antihistaminové a antialergické účinky (US pat. 2 421 714) a pro basický oxim vzorce III (noxiptilin) antidepressivní účinky (US pat. 3 963 778).



Látky vzorce I podle vynálezu; zvláště v podobě soli, vykazují celou řadu terapeuticky použitelných, zvláště neurotropních farmakodynamických efektů, zejména účinky protikřečové, spasmolytické, antitusické a dále vlastnosti indikující možnost antidepressivního efektu u pacientů. Dále jsou uvedeny farmakodynamické vlastnosti několika látek podle vynálezu:

N,N-Dimethyl-2-(2,3'-dichlorbenzhydryloxy)ethylamin byl testován jako hydrogenoxalat. Akutní toxicita u myši, LD_{50} je 193 mg/kg orálně, respektive 30 mg/kg i.v. V testu maximálního elektrošoku u myši orální dávka 50 mg/kg plně chrání vůči letalitě, má protektivní účinek vůči křečím u 60 % zvířat. Mírně inhibuje vazbu 4 nM 3H /imipraminu (IC_{50} = 142 nM) a vazbu 4 nM 3H /desipraminu (IC_{50} = 718 nM) k příslušným receptorům v hypothalamu krysího mozku. Má spasmolytický účinek na izolovaném krysím duodenu v koncentracích 1 až 10 mg/l a to jak vůči acetylcholinovým, tak i baryumchloridovým kontrakcím. V orální dávce 30 mg/kg má signifikantní antitusický účinek na morčatech: snižuje frekvenci záchvatů kašle po aerosolu roztoku kyseliny citronové o 24 %.

1-(2-(2,3'-Dichlorbenzhydryloxy)ethyl)-4-methylpiperazin byl testován jako bis(hydrogenoxalat). Akutní toxicita u myši, LD_{50} je 388 mg/kg orálně. V orální dávce 50 mg/kg má mírný antikataleptický účinek; antagonizuje perfenazinem vyvolávanou katalepsi u krys.

O-(2-Dimethylaminoethyl)-2,3'-dichlorbenzofenonoxim byl testován ve formě hydrochloridu. Akutní toxicita u myši, LD_{50} je 315 mg/kg orálně. Má ochranný účinek v testu maximálního elektrošoku u myši (PD_{50} je 37 mg/kg orálně); počínaje orální dávkou 40 mg/kg má plný ochranný účinek vůči letálnímu působení elektrošoku. V orální dávce 50 mg/kg vykazuje mírnou antikataleptickou účinnost (vůči perfenazinové katalepsi u krys). Má mírnou afinitu k vazebným místům pro imipramin a desipramin v hypothalamu krysího mozku: inhibuje vazbu 4 nM 3H /imipraminu (IC_{50} = 1 770 nM) a také vazbu 4 nM 3H /desipraminu (IC_{50} = 1 216 nM).

Látky vzorce I podle vynálezu se připraví různými způsoby, krátce jsou popsány v příkladech. Tak N,N-dimethyl-2-(2,3'-dichlorbenzhydryloxy)ethylamin se získá nejlépe reakcí 2,3'-dichlorbenzhydrolu (Faith H.E. et al., J.Am.Chem.Soc. 77, 543 (1955) s 2-dimethylaminoethylchloridem v aprotických rozpouštědlech, s výhodou v toluenu, za přítomnosti hydri-

du sodného.

1-(2-(2,3'-Dichlorbenzhydroxy)ethyl)-4-methylpiperazin se připraví například zahříváním směsi 2,3'-dichlorbenzhydrochloridu s 2-(4-methyl-1-piperazinyl)ethanolem a uhlíčitánem draselným na teplotu 140 až 160 °C. Potřebný výchozí 2,3'-dichlorbenzhydrochlorid je látkou novou a jeho příprava je popsána v příkladu.

2-(4-Methyl-1-piperazinyl)ethanol byl v literatuře popsán (Cymerman-Craig J. et al., Aust.J.Chem. 9, 89 (1956). O-(2-Dimethylaminoethyl)-2,3'-dichlorbenzofenonoxim se získá reakcí 2,3'-dichlorbenzofenonoximu s 2-dimethylaminoethylchloridem v apratických rozpouštědlech za přítomnosti hydridu sodného. Jmenovaný oxim je látkou novou a jeho příprava ze známého 2,3'-dichlorbenzofenonu (Haller H.L. et al., J.Am.Chem.Soc. 67, 1591 (1945) je uvedena v příkladu. Uvedenými reakcemi získané base jsou olejovité, byly charakterizovány spektry a neutralizací farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami se převedou na soli, které jsou také předmětem vynálezu. Další podrobnosti o přípravě látek vzorce I uvádějí příklady, které jsou ovšem jen ilustrací možností vynálezu.

Příklad 1

N,N-Dimethyl-2-(2,3'-dichlorbenzhydroxy)ethylamin

K roztoku 10,0 g 2,3'-dichlorbenzhydroxlu v 50 ml toluenu se přidá 5,0 g 80 % (hmot. %) olejové suspence hydridu sodného a za míchání se přikape roztok 8,6 g 2-dimethylaminoethylchloridu v 15 ml toluenu. Směs se vaří 5 hodin pod zpětným chladičem a po ochlazení se rozloží vodou. Organická vrstva se promyje vodou a basický produkt se extrahuje zředěnou kyselinou chlorovodíkovou. Kyselá vodná vrstva se zalkalizuje vodným amoniakem a produkt se extrahuje diethyletherem. Odpařením extraktu se získá 11,1 g (87 %) žádané olejovité base. Hmotnostní spektrum, m/z (%): 323 (M⁺, C₁₇H₁₉Cl₂NO, 0,005), 235 (0,6), 199 (2,3), 165 (8), 111 (1), 73 (18), 58 (100). ¹H NMR spektrum (CD₃SOCD₃): 2,70 s, 6 H (N(CH₃)₂); 3,28 bt, 2 H (CH₂N); 3,68 bt, 2 H (CH₂O); 5,80 s, 1 H (Ar₂CH-O); 7,30 m, 7 H a 7,65 m, 1 H (ArH). Base se rozpustí v ethanolu a neutralizuje se roztokem 4,1 g dihydrátu kyseliny oxalové v ethanolu. Přidáním diethyletheru se vyvolá krystalizace 11,6 g hydrogenoxalatu, t.t. 116,5 až 117 °C.

Příklad 2

1-(2-(2,3'-Dichlorbenzhydroxy)ethyl)-4-methylpiperazin

Směs 26,3 g 2,3'-dichlorbenzhydrochloridu, 14,0 g 2-(4-methyl-1-piperazinyl)ethanolu a 20 g uhlíčitánu draselného se míchá a zahřívá 11 hodin na 150 °C. Po ochlazení se zředí vodou a extrahuje se diethyletherem. Basický produkt se převede třepáním do zředěné kyseliny chlorovodíkové, kyselý vodný roztok se zalkalizuje vodným amoniakem a surová olejovitá base se izoluje extrakcí diethyletherem; 4,6 g (13 %). Hmotnostní spektrum, m/z (%): 378 (M⁺, C₂₀H₂₄Cl₂N₂O, 0,1), 347 (0,4), 235 (2,5), 199 (4,2), 143 (10), 126 (18), 113 (100), 100 (10), 70 (55). Neutralizací base dihydrátem kyseliny oxalové v ethanolu se tato převede na krystalický bis(hydrogenoxalat), t.t. 187 až 189 °C (ethanol).

Potřebný výchozí 2,3'-dichlorbenzhydrochlorid se připraví takto:

Směs 20 g 2,3'-dichlorbenzhydroxlu, 40 ml toluenu a 10 g thionylchloridu se míchá a vaří 2,5 hodiny pod zpětným chladičem. Po stání přes noc se směs zpracuje destilací; získá se 18,3 g (85 %) žádaného olejovitého produktu, t.v. 104 až 106 °C/66 Pa.

Příklad 3

O-(2-Dimethylaminoethyl)-2,3'-dichlorbenzofenonoxim

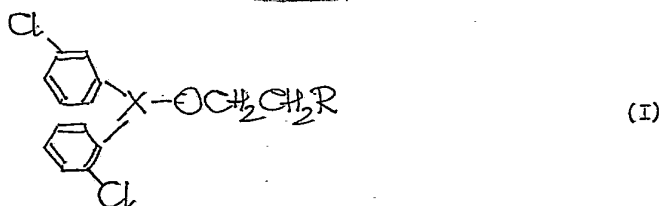
K roztoku 7,7 g 2,3'-dichlorbenzofenonoximu v 50 ml toluenu se přidá 5,0 g 80 % (hmot. 8) hydridu sodného (suspence v oleji) a za míchání se přikape roztok 6,3 g

2-dimethylaminoethylchloridu v 10 ml toluenu. Směs se vaří 4 hodiny pod zpětným chladičem. Po stání přes noc se rozloží vodou, z organické vrstvy se basický produkt vyextrahuje zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, kyselá vodná vrstva se zalkalizuje vodným amoniakem a base se izoluje extrakcí diethyletherem. Zpracováním extraktu se získá 8,1 g (83 %) žádané olejovité base. Hmotnostní spektrum, m/z (%) : 336 (M^+ , $C_{17}H_{18}Cl_2N_2O$, 0,1), 250 (2,2), 199 (0,5), 177 (0,4), 137 (0,3), 111 (5), 58 (100). Neutralisací base chlorovodíkem ve směsi ethanolu a diethyletheru poskytuje base krystalický hydrochlorid, t.t. 162 až 164 °C (ethanol-diethylether-heptan). IČ spektrum (Nujol) : 695, 740, 788, 884, 890 (ar-H); 985, 1 043 (=N-O-C); 1 475, 1 560, 1 590, 3 010, 3 055 (Ar); 1 602 (C=N); 2 430, 2 508, 2 560, 2 580 (NH^+).

Vychází 2,3'-dichlorbenzofenonoxim, který je látkou novou, se připraví takto: Směs 8,3 g 2,3'-dichlorbenzofenonu, 11,5 g hydrochloridu hydroxylaminu a 40 ml pyridinu se míchá a vaří 48 hodin pod zpětným chladičem. Po ochlazení se směs vlije do vody a extrahuje se diethyletherem. Extrakt se promyje zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, 5 % (hmot. %) roztokem hydragenuhlíčitanu sodného, vysuší se a odpaří. Zbytek se krystalizuje ze směsi acetonu a heptanu; získá se 8,1 g (92 %) žádaného oximu, t.t. 109 až 112 °C (chloroform-heptan).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Basiccky substituované 2,3'-dichlordifenylmethanové deriváty obecného vzorce I



ve kterém R značí zbytek dimethylamino nebo 4-methylpiperazino a X značí zbytek $>CH-$ nebo $>C=N-$, a jejich soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami.