



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU 226458

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 27 10 82
(21) PV 7659-82

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.¹

C 07 C 103/178,
C 07 C 103/44

(40) Zveřejněno 29 07 83
(45) Vydáno 15 11 85

(75)
Autor vynálezu

PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc.,
VALENTA VLADIMÍR ing. CSc., PRAHA,
NĚMEC JIŘÍ MUDr., PARDUBICE

(54) Aminoalkylamidy trisubstituovaných fenoxycetových kyselin a jejich hydrochloridy

1

Vynález se týká aminoalkylamidů trisubstituovaných fenoxycetových kyselin obecného vzorce I,



(I)

ve kterém

Ar značí 2,4,5-trichlorfenyl, 2,4,6-trimetylfenyl nebo 4-brom-3,5-dimetylfenyl,

n je 2 nebo 3,

R je etyl, nebo celý zbytek NR_2 je zbytkem morfolinu, N-metylpiperazinu nebo N-(2-tolyl)-piperazinu,

a jejich hydrochloridů.

Látky vzorce I a jejich hydrochloridy se vyznačují farmakologickými účinky, které z nich činí potenciální léčiva. Pro svůj lokálně anestetický účinek jsou vhodné k místnímu znecitlivění při drobnějších chirurgických zákrocích, antiarytmický účinek z nich činí léčiva upravující poruchy srdečního rytmu, hypotenzní a adrenolytické účinky z nich činí potenciální léčiva při hypertenzní nemoci. V ojedinělých případech vykazují látky podle vynálezu účinek spasmolytický vhodný k léčbě bolestivých spastických stavů gastrointestinálního a urogenitálního traktu, dále účinek hypoglykemický, případně použitelný v terapii diabetu.

Některé látky podle vynálezu mají periferně vazodilatační působení použitelné k léčbě poruch periferního prokrvení. Ve vyšších dávkách vykazují část látek podle vynálezu mírný excitační účinek, manifestovaný v jednom případě hypertermickým efektem; jiná část látek vykazují náznaky centrálně tlumivých účinků, které se projevují útlumem lokomotorické akti-

vity pokusných zvířat, dále potenciací thiopentalového spánku a účinkem hypotermickým. Dále jsou konkrétně uvedeny účinky jednotlivých látek, které byly nalezeny v testech na zvířatech:

N-(2-Dimethylaminoethyl)-2,4,5-trichlorfenoxycetamid byl testován ve formě hydrochloridu. Jeho akutní toxicita na myších při intravenózním podání (LD_{50}) je 75 mg/kg. Ve formě 1% vodného roztoku vykazuje látka lokálně anestetický účinek jak v testu infiltrační anestézie na morčatech, tak i v testu rohovkové anestézie na králíčím oku; v těchto testech je účinek látky vyšší než účinek prokainu, resp. kokainu. Intravenózní dávka 15 mg/kg vyvolává krátkodobý pokles krevního tlaku u normotenzních krys. V dávkách vyšších než 15 mg/kg i. v. se projevuje centrálně tlumivý účinek inhibicí spontánní lokomotorické aktivity myší.

N-(2-Diethylaminoethyl)-2,4,6-trimetylfenoxycetamid byl testován ve formě hemihydrátu hydrochloridu. Akutní toxicita u myší, LD_{50} = 50 mg/kg i. v. V dávce 5 mg/kg i. v. vyvolává signifikantní poklesy krevního tlaku u normotenzních krys. V dávce 10 mg/kg i. v. signifikantně prodlužuje trvání spánku u myší, vyvolaného standardní dávkou thiopentalu. V dávkách vyšších než 10 mg/kg i. v. vykazuje centrálně tlumivý účinek u myší.

N-(2-Diethylaminoethyl)-4-brom-3,5-dimetylfenoxycetamid byl testován ve formě hydrochloridu. Akutní toxicita u myší, LD_{50} = 75 mg/kg i. v. Ve formě 1% roztoku vykazuje lokálně anestetické účinky jak v testu infiltrační anestézie u morčat, tak i v testu rohovkové anestézie na králíčím oku. V dávce 7,5 mg/kg i. v. vyvolává mírné a krátkodobé poklesy krevního tlaku u normotenzních krys; též dávka blokuje presorický účinek standardní dávky adrenalinu. V koncentracích 10 μ g/ml má spasmolytický účinek vůči acetylcholinovým i baryumchloridovým kontrakcím izolovaného krysího duodenu (podobné intenzity jako papaverin). V dávkách vyšších než 15 mg/kg i. v. projevuje náznaky excitačního působení u myší.

N-(2-Morfolinoethyl)-2,4,5-trichlorfenoxycetamid byl testován jako hydrochlorid. Akutní toxicita u myší, LD_{50} = 75 mg/kg i. v. Ve formě 1% roztoku vykazuje lokálně anestetickou účinnost jak v testu infiltrační anestézie u morčat, tak i v testu rohovkové anestézie na králíčím oku (jeví se být rovnocenná nebo účinnější než standardy, tj. prokain a kokain). V dávce 15 mg/kg i. v. vykazuje nevýrazné a krátkodobé poklesy krevního tlaku u normotenzních krys. V dávkách vyšších než 15 mg/kg i. v. se projevují známky centrálního útlumu u myší.

N-(3-Morfolinopropyl)-2,4,5-trichlorfenoxycetamid byl testován ve formě hydrochloridu. Akutní toxicita u myší, LD_{50} = 125 mg/kg i. v. Ve formě 1% roztoku má lokálně anestetické účinky jak v testu infiltrační anestézie u morčat, tak i v testu rohovkové anestézie na králíčím oku (v obou směrech podobné intenzity jako standardy, tj. prokain a kokain). V dávce 25 mg/kg i. v. vyvolává krátkodobé poklesy krevního tlaku u normotenzních krys. V téže dávce má signifikantní antiarytmický účinek vůči chloroformem vyvolaným arytmii myšího srdce. V dávkách vyšších než 25 mg/kg i. v. se objevují náznaky centrálního útlumu u myší.

N-(3-Morfolinopropyl)-2,4,6-trimetylfenoxycetamid byl testován ve formě monohydrátu hydrochloridu. Akutní toxicita u myší, LD_{50} = 100 mg/kg i. v. V dávce 20 mg/kg i. v. vykazuje signifikantní periferně vazodilatační účinek hodnocený zvýšením teploty morčecího ucha. V dávce 10 mg/kg i. v. vyvolává hluboké a krátkodobé poklesy krevního tlaku u normotenzních krys.

N-/3-(4-Metylpiperazino)propyl/-2,4,5-trichlorfenoxycetamid byl testován ve formě dihydrátu dihydrochloridu. Akutní toxicita u myší LD_{50} = 100 mg/kg i. v. V dávkách vyšších než 20 mg/kg i. v. vyvolává látka známky centrálního útlumu u myší.

N-/3-(4-Metylpiperazino)propyl/-2,4,6-trimetylfenoxycetamid byl testován ve formě dihydrátu dihydrochloridu. Akutní toxicita u myší, LD_{50} = 100 mg/kg i. v. V dávce 10 mg/kg i. v. vyvolává krátkodobé poklesy krevního tlaku u normotenzních krys. V dávce 20 mg/kg i. v. snižuje signifikantně hladinu krevního cukru u krys, což bylo potvrzeno též při orál-

ním, podání; orální dávka 100 mg/kg snižuje hladinu cukru o 20 %. V dávkách vyšších než 20 mg/kg i. v. projevuje náznaky centrálního útlumu u myši.

N-(3-(4-Methylpiperazino)propyl)-4-brom-3,5-dimethylfenoxycetamid byl testován jako monohydrát dihydrochloridu. Akutní toxicita u myši, $LD_{50} = 150$ mg/kg i. v. V dávce 15 mg/kg i. v. vyvolává krátkodobé poklesy krevního tlaku u normotenzních krys a blokuje presorickou reakci na standardní dávku adrenalinu.

N-(3-(4-(2-Tolyl)piperazino/propyl)-2,4,5-trichlorfenoxycetamid byl testován ve formě monohydrochloridu. Akutní toxicita u myši při orálním podání, $LD_{50} = 750$ až 1 000 mg/kg. V orální dávce 150 mg/kg byl prokázán periferní vazodilatační účinek na základě zvýšení teploty morčecího ucha. V téže dávce signifikantně snižuje krevní tlak normotenzních krys. Rovněž v téže dávce mírně snižuje tělesnou teplotu u krys a potencuje thiopentalový spánek u myši.

N-(3-(4-(2-Tolyl)piperazino/propyl)-2,4,6-trimethylfenoxycetamid byl testován jako monohydrát dihydrochloridu. Akutní toxicita u myši, $LD_{50} = 62,5$ mg/kg i. v. Ve formě 1% roztoku má lokálně anestetický účinek jak v testu infiltrační anestézie u morčat, tak i v testu rohovkové anestézie na králičím oku. V dávce 6 mg/kg i. v. vyvolává hluboké a krátkodobé poklesy krevního tlaku u normotenzních krys; blokuje presorickou reakci na standardní dávku adrenalinu. V koncentraci 10 μ g/ml působí spasmolyticky vůči acetylcholinovým i baryumchloridovým kontrakcím izolovaného krysího duodenu (intenzita jako u papaverinu). V dávkách vyšších než 12 mg/kg i. v. vyvolává mírnou excitaci u myši.

N-(3-(4-(2-Tolyl)piperazino/propyl)-4-brom-3,5-dimethylfenoxycetamid byl testován jako dihydrochlorid. Akutní toxicita u myši, $LD_{50} = 15$ 000 mg/kg i. v. V dávce 300 mg/kg p. o. vykazuje periferní vazodilatační účinek hodnocený zvýšením teploty morčecího ucha. V téže dávce signifikantně potencuje thiopentalový spánek u myši a mírně snižuje rektální teplotu u krys. V dávkách vyšších než 300 mg/kg p. o. se projevují náznaky centrálního útlumu u myši.

Látky vzorce I lze připravit reakcí metylesterů obecného vzorce II,



ve kterém

Ar značí totéž, jako ve vzorci I,

s primárními aminy obecného vzorce III,



ve kterém n, R, resp. NR_2 značí rovněž totéž jako ve vzorci I, ve vroucím etanolu. Přitom je výhodné používat ve vodě rozpustné aminy vzorce III v mírném přebytku a přebytek aminu po provedení reakce odstranit promytím vodou. V případě, že amin vzorce III je ve vodě nerozpustný, je vhodnější použít jen ekvimolekulární množství, nebo dokonce mírný přebytek esteru a produkty vyloučit z etanolicých roztoků přímo jako hydrochloridy přidávkou roztoku chlorovodíku v éteru.

Látky podle vynálezu vzorce I jsou látky nové. Rovněž nové jsou metylestery vzorce II, jejichž příprava je popsána v příkladech. Použité aminy vzorce III jsou vesměs látky známé a literární odkazy na ně jsou uvedeny v příkladech. Identita nových látek byla zajištěna analýzami a spektry.

P ř í k l a d 1

N-(2-Diethylaminoethyl)-2,4,5-trichlorfenoxycetamid

Směs 8,9 g metylesteru kyseliny 2,4,5-trichlorfenoxycetové, 4,2 g 2-diethylaminoethylaminu (komerční produkt) a 20 ml etanolu se vaří 20 h pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se zředí vodou a extrahuje benzenem. Extrakt se promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v 60 ml etanolu a k roztoku se přidá slabý přebytek éterického roztoku chlorovodíku. Po stání přes noc se vyloučený hydrochlorid produktu odsaje a vysuší ve vakuu. Výtěžek činí 9,3 g (72 %). Po rekrystalizaci ze směsi etanolu a éteru je látka čistá a taje při 138,5 až 140,5 °C.

Použitý metylester kyseliny 2,4,5-trichlorfenoxycetové je látkou novou a připraví se ze známé kyseliny 2,4,5-trichlorfenoxycetové (Pokorný R., J. Amer. Chem. Soc. 63, 1 768, 1951; Galat A., J. Amer. Chem. Soc. 74, 3 890, 1952) tímto způsobem:

K míchané směsi 51 g kyseliny 2,4,5-trichlorfenoxycetové, 600 ml acetonu, 60 ml vody a 26,6 g dimethylsulfátu se za varu pod zpětným chladičem po malých dávkách přidá 29 g uhlíčitanu draselného. Směs se vaří ještě 8 h a ponechá se přes noc v klidu. Vyloučená pevná látka se odfiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se spojí s odfiltrovanou pevnou substancí, míchá se s 250 ml 5% roztoku natriumhydrogenkarbonátu a směs se extrahuje chloroformem. Extrakt se promyje vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří. Získá se 36,6 g (68 %) surového esteru, který se překrystaluje s 230 ml metanolu; taje při 91 až 92 °C.

P ř í k l a d 2

N-(2-Diethylaminoethyl)-2,4,6-trimetylfenoxycetamid.

Podobně jako v příkladu 1 se provede reakce, 5,75 g metylesteru kyseliny 2,4,6-trimetylfenoxycetové se 3,5 g 2-diethylaminoethylaminu v 15 ml etanolu. Obdobným zpracováním se získá 7,8 g (84 %) hydrochloridu žádaného produktu, který krystaluje ze směsi 95% etanolu a éteru jako hemihydrát a taje při 148 až 151 °C.

Výchozí metylester kyseliny 2,4,6-trimetylfenoxycetové je látkou novou a připraví se ze známé kyseliny 2,4,6-trimetylfenoxycetové (Steinkopf W., Höpner T., J. Prakt. Chem./2/ 113, 137, 1926) analogicky, jako je to v příkladu 1 popsáno pro podobný ester kyseliny 2,4,5-trichlorfenoxycetové, tj. reakcí 29 g kyseliny 2,4,6-trimetylfenoxycetové s 28,5 g dimethylsulfátu a 32 g uhlíčitanu draselného ve směsi 375 ml acetonu a 50 ml vody. Získá se ve výťažku 21 g (68 %) jako olej vroucí při 135 až 138 °C/1,3 kPa.

P ř í k l a d 3

N-(2-Diethylaminoethyl)-4-brom-3,5-dimetylfenoxycetamid.

Podobně jako v příkladu 1 se provede reakce 6,9 g metylesteru kyseliny 4-brom-3,5-dimetylfenoxycetové s 2,9 g 2-diethylaminoethylaminu v 15 ml etanolu. Analogickým zpracováním se získá 8,0 g (82 %) hydrochloridu žádaného produktu, který krystaluje ze směsi etanolu a éteru a taje při 179 až 180 °C.

Výchozí metylester kyseliny 4-brom-3,5-dimetylfenoxycetové je látkou novou a připraví se ze známého 4-brom-3,5-dimetylfenolu (Auwers K. v., Borsche E., Ber. Deut. Chem. Ges. 48, 1968, 1915; Reid W. B., U. S. patent 2 719 851) tímto způsobem:

Míchaný roztok 20,1 g 4-brom-3,5-dimetylfenolu a 11,2 g hydroxidu sodného ve 40 ml vody se zahřeje na 90 °C a během 1 h se k němu přikape roztok 13,2 g kyseliny chloroctové

ve 20 ml vody. Směs se míchá 4 h v lázni o teplotě 105 °C, tavenina se zředí 50 ml horké vody, míchá se 1 h při 80 °C a po ochlazení se vyloučený 4-brom-3,5-dimetylfenoxyoctan sodný odsaje a vysuší; 26,6 g (95 %), t. t. nad 250 °C. Směs 20 g této soli, 200 ml metanolu a 20 g dimetylsulfátu se vaří 10 h pod zpětným chladičem a odpaří se ve vakuu. Zbytek se rozdělí třepáním mezi 250 ml chloroformu a 100 ml 2,5 M NaOH, chloroformový roztok se vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Zbýlý olej se přečistí destilací (t. v. 128 °C/70 kPa) a destilát stáním krystaluje; 11,0 g (58 %), t. t. 62 až 65 °C (vodný metanol)

P ř í k l a d 4

N-(2-Morfolinoethyl)-2,4,5-trichlorfenoxyacetamid.

Podobně jako v příkladu 1 se provede reakce 8,9 g metylesteru kyseliny 2,4,5-trichlorfenoxyoctové s 4,1 g 2-morfolinoethylaminu (komerční produkt) v 18 ml etanolu. Analogickým zpracováním se získá 9,3 g (70 %) hydrochloridu žádané látky, který krystaluje z 95% etanolu a taje při 221 až 222 °C.

P ř í k l a d 5

N-(3-Morfolinopropyl)-2,4,5-trichlorfenoxyacetamid.

Analogicky jako v příkladu 1 se provede reakce 8,9 g metylesteru kyseliny 2,4,5-trichlorfenoxyoctové s 4,5 g 3-morfolinopropylaminu (Ueda T., Ishizaki K., Chem. Pharm. Bull. 15, 228, 1967) ve 20 ml etanolu. Analogickým zpracováním se získá 9,8 g (71 %) hydrochloridu žádané látky, který krystaluje z etanolu a taje při 194 až 197 °C.

P ř í k l a d 6

N-(3-Morfolinopropyl)-2,4,6-trimetylfenoxyacetamid.

Podobně jako v příkladu 1 se provede reakce 6,3 g metylesteru kyseliny 2,4,6-trimetylfenoxyoctové s 3,6 g 3-morfolinopropylaminu v 15 ml etanolu. Analogickým zpracováním se získá 6,4 g (89 %) hydrochloridu žádané látky, který krystaluje ze směsi 95% etanolu a éteru ve formě monohydrátu a taje při 195 až 198 °C.

P ř í k l a d 7

N-/3-(4-Metylpiperazino)propyl/-2,4,5-trichlorfenoxyacetamid.

Podobně jako v příkladu 1 se provede reakce 8,9 g metylesteru kyseliny 2,4,5-trichlorfenoxyoctové s 4,9 g 3-(4-metylpiperazino)propylaminu (Rice L. M., Grogan Ch. H., J. Org. Chem. 20, 1687, 1955) ve 20 ml etanolu. Analogickým zpracováním se získá 12,6 g (90 %) dihydrochloridu žádané látky, který krystaluje z 95% etanolu jako monohydrát tající při 211 až 213 °C.

P ř í k l a d 8

N-/3-(4-Metylpiperazino)propyl/-2,4,6-trimetylfenoxyacetamid.

Podobně jako v příkladu 1 se provede reakce 6,3 g metylesteru kyseliny 2,4,6-trimetylfenoxyoctové s 3,95 g 3-(4-metylpiperazino)propylaminu v 15 ml etanolu. Analogickým zpracováním se získá 9,5 g (89 %) dihydrochloridu žádané látky, který krystaluje ze směsi 95% etanolu a éteru jako dihydrát a taje při 173 až 176 °C.

P ř í k l a d 9

N-(3-(4-Metylpiperazino)propyl)-4-brom-3,5-dimetylfenoxyacetamid.

Podobně jako v příkladu 1 se provede reakce 6,9 g metylesteru kyseliny 4-brom-3,5-dimetylfenoxyoctové s 3,15 g 3-(4-metylpiperazino)propylaminu v 15 ml etanolu. Analogickým zpracováním se získá 7,0 g (74 %) dihydrochloridu žádané látky, který krystaluje z 95% etanolu ve formě monohydrátu a taje při 216 až 219 °C.

P ř í k l a d 10

N-(3-/4-(2-Tolyl)piperazino/propyl)-4-brom-3,5-dimetylfenoxyacetamid.

Směs 6,9 g metylesteru kyseliny 4-brom-3,5-dimetylfenoxyoctové, 4,7 g 3-/4-(2-tolyl)-piperazino/propylaminu (Protiva M. a spol., Collect. Czech. Chem. Commun. 42, 3 628, 1977) a 15 ml etanolu se vaří 20 h pod zpětným chladičem. Potom se zředí 20 ml etanolu, roztok se zfiltruje s karborafinem a k filtrátu se přidá malý přebytek roztoku chlorovodíku v éteru. Stáním přes noc se vyloučí 9,1 g (83 %) dihydrochloridu žádané látky, který krystaluje ze směsi etanolu a éteru a taje při 204 až 208 °C.

P ř í k l a d 11

N-(3-/4-(2-Tolyl)piperazino/propyl)-2,4,5-trichlorfenoxyacetamid.

Podobně jako v příkladu 10 se provede reakce 8,9 g metylesteru kyseliny 2,4,5-trichlorfenoxyoctové s 7,25 g 3-/4-(2-tolyl)piperazino/propylaminu ve 20 ml etanolu. Analogickým zpracováním se získá 15,8 g (94 %) monohydrochloridu žádané látky, který krystaluje z etanolu a taje při 192 až 194 °C.

P ř í k l a d 12

N-(3-/4-(2-Tolyl)piperazino/propyl)-2,4,6-trimetylfenoxyacetamid.

Podobně jako v příkladu 10 se provede reakce 5,75 g metylesteru kyseliny 2,4,6-trimetylfenoxyoctové s 5,85 g 3-/4-(2-tolyl)piperazino/propylaminu v 15 ml etanolu. Analogickým zpracováním se získá 9,5 g (79 %) dihydrochloridu žádané látky, který krystaluje ze směsi 95% etanolu a éteru a taje při 98 až 100 °C.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U .

Aminoalkylamidy trisubstituovaných fenoxyoctových kyselin obecného vzorce I,



ve kterém

Ar značí 2,4,5-trichlorfenyl, 2,4,6-trimetylfenyl nebo 4-brom-3,5-dimetylfenyl,

n je 2 nebo 3,

R je etyl, nebo celý zbytek NR₂ je zbytkem morfolinu, N-metylpiperazinu nebo N-(2-tolyl)-piperazinu,

a jejich hydrochloridy.