



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

217 262

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 17 07 81
(21) PV 5500+81

(51) Int. Cl.³ C 07 D 295/00
(C 07 D 295/00, 295/02,
295/08),
C 07 C 87/28

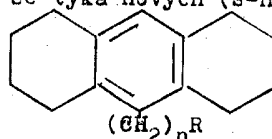
(40) Zveřejněno 26 02 82
(45) Vydáno 15 07 84

(75)
Autor vynálezu PROTIVA MIROSLAV ing. dr. DSc.,
VEJDELEK ZDENĚK ing. CSc., PRAHA

(54) (s-hydrindacen-4-yl)alkylaminy a jejich soli

Vynález se týká nových (s-hydrindacen-4-yl)alkylaminů a jejich solí, v jejichž molekulách je alkylový řetězec rovný a obsahuje 3 nebo 4 uhlíkové atomy a amino-skupina je zbytek dimethylaminu, N-methylpiperazinu nebo N-(2-hydroxyethyl)piperazinu. Tyto látky mají lokálně anestetický a spasmolytický účinek, takže jsou použitelné jako léčiva k místnímu znecitlivění při operačních výkonech v různých chirurgických oborech a dále k potlačování bolestivých stavů vyplývajících ze spasmů hladkých svalů, zejména spasmů trávicí trubice a vývodných cest močových, dále u kolik renálních a biliárních. Látky podle vynálezu lze připravit redukcí příslušných (s-hydrindacen-4-yl)alkanamidů komplexními hydridy, s výhodou hydridem lithnohlinitým. Takto se získají báze, které neutralizací farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami poskytují příslušné soli; zvláště výhodnými solemi jsou hydrochloridy.

Tento vynález se týká nových (s-hydrindacen-4-yl)alkylamiů obecného vzorce I



(I),

ve kterém n značí 3 nebo 4 a R ke zbytku dimethylamino, 4-methylpiperazino nebo 4-(2-hydroxyethyl)piperazino, a jejich farmaceuticky nezávadných solí s anorganickými nebo organickými kyselinami.

Látky podle vynálezu obecného vzorce I a jejich soli jsou význačně účinnými lokálními anestetiky a dále spasmolytiky neuretrotního i muskuloetrotního typu. Jsou tedy použitelné jako léčiva v první řadě d místnímu znecitlivění při operačních výkonech v různých chirurgických oborech. Dále jsou použitelné k potlačování bolestivých spasmů hladkých svalů, zejména spasmů trávicí trubice a vývedních cest močových, dále u kolik renálních a biliárních. Vlastnosti látek podle vynálezu lze doložit konkrétními daty :

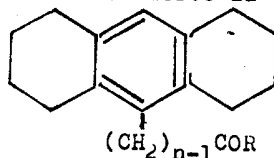
N,N-Dimethyl-3-(s-hydrindacen-4-yl)propylamin byl testován ve formě vodného roztoku hydrochloridu. Jeho intravenózní akutní toxicita u myší, $LD_{50} = 35$ mg/kg. V koncentracích 0,1 až 0,5 % vyvolává látka v testu infiltrační anestezie u králíků kompletní znecitlivění u 50 % zvířat. V koncentracích 1 až 10 ug/ml má látka spasmolytický efekt na izolovaném krysím duodenu, tj. potlačuje acetylcholinem vyvolané kontrakce na 50 %. Na tentéž preparátu potlačuje koncentrace 10 ug/ml kontrakce vyvolané chloridem barnatým na 20 %. Z hlediska lokální anestetické účinnosti tedy předčí účinek prokainu, z hlediska muskuloetrotního spasmolytické aktivity se vyrovná účinnosti papaverinu.

N,N-Dimethyl-4-(s-hydrindacen-4-yl)butylamin byl testován ve formě roztoku dihydrochloridu. Jeho intravenózní akutní toxicita u myší, LD_{50} je 40 mg/kg. V testu infiltrační anestezie u králíků je látka účinná v koncentracích 0,1 až 0,5 %. V téže koncentraci je účinná také v testu rebovkové anestezie u králíků (koncentrace působící úplné znecitlivění rebovky oka u 50 % zvířat). V koncentracích 1 až 10 um/ml projevuje spasmolytickou účinnost jak proti acetylcholinovým, tak i baryumchloridovým kontrakcím.

1-/4-(s-Hydrindacen-4-yl)butyl-/4-methylpiperazin byl testován ve formě roztoku dihydrochloridu. Intravenózní $LD_{50} = 40$ mg/kg. V koncentracích 0,1 až 0,5 % je účinný v testu infiltrační i v testu rebovkové anestezie u králíků. V koncentraci 10 um/ml působí spasmolyticky vůči acetylcholinovým i baryumchloridovým kontrakcím izolovaného krysího duodea.

1-/4-(s-Hydrindacen-4-yl)butyl-/4-(2-hydroxyethyl)piperazin byl testován rovněž jako roztok dihydrochloridu. $LD_{50} = 50$ mg/kg i.v. V koncentracích 0,1 až 0,5 % má lokálně anestetický účinek v testu infiltrační i rebovkové anestezie. V koncentraci 1 až 10 um/ml má spasmolytický účinek vůči acetylcholinovým kontrakcím.

Postupy přípravy látek podle vynálezu jsou popsány v příkladech provedení. Jejich principem je redukce amidů obecného vzorce II



(II),

ve kterém n a R značí totéž jako ve vzorci I, hydridem lithnohlinitým. I výchozí amidy obecného vzorce II jsou látky nové a jejich příprava je rovněž popsána v příkladech provedení.

Látky obecného vzorce I jsou bázecké povahy a neutralizací kyselinami poskytují ve vodě rozpustné soli, které jsou vhodné k provádění farmakologických testů i k přípravě forem. Identita všech dále uváděných látek byla zajištěna jednak analýzami, jednak všemi typy obvyklých spekter (zejména IČ a 1H -NMR).

Příklad 1

N,N-Dimethyl-3-(s-hydrindacen-4-yl)propylamin

K roztoku 8,0 g *N,N*-dimethyl-3-(s-hydrindacen-4-yl)propionamidu ve 40 ml benzenu se za míchání zvolna přidá suspenze 3,5 g hydridu lithnohlinitého v 50 ml etheru a směs se vaří 2 hod pod zpětným chladičem. Po ochlazení se rozloží pomalým přidáním 14 ml 20% roztoku

hydroxidu sodného, vyloučená sraženina se po 30 min stání odsaje a promyje benzenem. Filtrát se odpaří za sníženého tlaku do sucha a v téměř teoretickém výtěžku 7,5 g se získá surová báze, kterou lze přechistit destilací; teplota varu 152 až 153 °C/ 0,13 kPa. Báze se rozpustí v 50 ml ethanolu a roztok se neutralizuje roztokem chlorečnicku v ethanolu. Získaný se roztok hydrochloridu se ve vakuu odpaří do sucha a zbytek se krystaluje ze směsi ethanolu a etheru. Získá se 7,9 g hydrochloridu tajícího při 223 až 224 °C.

Výchozí N,N-dimethyl-3-(s-hydrindacen-4-yl)propionamid je látkou novou, kterou lze připravit následujícím postupem: Sodík (7,0 g) se rozpustí ve 150 ml abs.ethanolu, k roztoku se při 50 °C přidá 48 g malonanu ethylnatého a potom se za míchání během 80 minut připape 62 g 4-chlořmethyl-s-hydrindacenu (Z.J.Vejdšek a spol., Collect.Czech.Chem.Comm. 42, 3094, 1977). Směs se vaří 2 hod pod zpětným chladičem, ethanol se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se rozloží vodou a produkt se extrahuje benzenem. Extrakt se suší síranem sodným a zpracuje destilací; získá se 75,6 g (77 %) (s-hydrindacen-4-ylmethyl)malonanu ethylnatého s teplotou varu 205 až 215 °C/0,35 kPa, n_D^{20} 1,5226.

Roztok 80 g předešlého esteru ve 110 ml ethanolu se přidá k roztoku 51 g hydroxidu draselného ve 110 ml vody a směs se vaří 2 hod pod zpětným chladičem. Potom se odpaří ve vakuu do sucha, zbytek se rozpustí v 350 ml vody při 50 °C, roztok se zfiltruje s uhlím a filtrát se po ochlazení pod 15 °C okyslí 120 ml zředěné kyseliny solné (1:1). Produkt se filtruje, promyje vodou a vysuší ve vakuu. Získá se 65,5 g (99 %) surové kyseliny (s-hydrindacenyl-4-methyl)malonové tající při 164 až 167 °C. Analytický vzorek taje při 174 až 175 °C (kapilára) po krystalizaci z vodného ethanolu.

Předešlá malonová kyselina (64,5 g) se zahřívá na teplotu 180 až 185 °C za účelem dekarboxylace. Po skončení vývoje kysličníku uhlíčitého se tavenina udržuje při uvedené teplotě ve vakuu ještě 30 minut. Po ochlazení se ztuhlá tavenina rozpouští v 700 ml vroucího cyklohexanu, roztok se zfiltruje s uhlím a filtrát se ochladí. Filtrací se získá 55,5 g (100 %) surové kyseliny 3-(s-hydrindacen-4-yl)propionové, která taje při 136 až 138 °C. Rekrytalizací z cyklohexanu se získá analyticky, 150 ml benzenu a 25 ml thionylchloridu se vaří 1 hod pod zpětným chladičem, potom se rozpouští dle a přebytek thionylchloridu odpaří ve vakuu (lázeň o teplotě 100 °C) a zbytek se užívá v surovém stavu jako 3-(s-hydrindacen-4-yl)propionylchlorid.

K roztoku 7,0 g dimethylaminu ve 150 ml benzenu se za vnějšího hydroxidu sodného a produkt se extrahuje benzenem. Extrakt se vysuší a odpaří. Získá se 9,2 g (84 %) surového olejovitého produktu, který krystaluje z hexanu a taje v čistém stavu při 80 až 81 °C.

Příklad 3 1-3-(s-Hydrindacen-4-yl)propyl/-4-(2-hydroxyethyl)piperazin.

Podobně jako v předešlém příkladu se redukuje 8,0 g 1-3-(s-hydrindacen-4-yl)propionyl/-4-(2-hydroxyethyl)piperazinu pomocí 3,5 g hydridu lithnohlinitého ve směsi benzenu a etheru. Získá se 7,5 g (97 %) olejovité báze, která neutralizací poskytuje dihydrochlorid tající při 244 až 245 °C (kapilára, vodný ethanol).

Výchozí bázeický amid je látkou novou a získá se podobně, jako analogický meziprodukt předešlého příkladu, tj. reakcí 8,7 g surového chloridu kyseliny 3-(S-hydrindacen-4-yl)propionové s 9,1 g 1-(2-hydroxyethyl)piperazinu v benzenu. Surový produkt se získá ve výtěžku 10,2 g (85 %) a krystaluje ze směsi benzenu a cyklohexanu, teplota tání 118 až 119 °C.

Příklad 4 N,N-Dimethyl-4-(s-hydrindacen-4-yl)butylamin

Jako v předešlých příkladech se provede redukce 5,3 g surového N,N-dimethyl-4-(s-hydrindacen-4-yl)butyramidu pomocí 2,5 g hydridu lithnohlinitého v etheru a získá se 5,1 g (100 %)

olejovité báze, která se neutralizací převede na krystalický hydrochlorid, teplota tání 184 až 185 °C (kapilára, ethanol-ether).

Výchozí amid je látkou novou, kterou lze připravit touto řetězovou syntézou:

Směs 27 g kyseliny 3-(s-hydrindacen-4-yl)propionové, 270 ml ethanolu a 8 ml kyseliny sírové se vaří 4 hod pod zpětným chladičem. Potom se odpaří ethanol za sníženého tlaku, zbytek se zředí vodou a produkt se extrahuje směsí benzenu a etheru. Extrakt se promyje vodou, nasyceným roztokem natriumhydrogenkarbonátu, vysuší se síranem sodným a odpaří. Získá se 30,2 g (100 %) surového olejovitého ethylesteru kyseliny 3-(s-hydrindacen-4-yl)propionové, který krystaluje z vodného ethanolu a v čistém stavu taje při 34 až 35 °C.

Roztok 29 g předešlého esteru ve 130 ml benzenu se přidá po kapkách během 30 min k míchané suspenzi 7,0 g hydridu lithnohlinitého ve 120 ml etheru a směs se vaří 2,5 h pod zpětným chladičem. Po ochlazení se rozloží pomalým přidávkem 28 ml 20 % roztoku hydroxidu sodného, pevná látka se odfiltruje a filtrát se odpaří. Získá se 24,3 g (100 %) krystalického zbytku tajícího při 65 až 67 °C. Krystalizací z cyklohexanu se získá čistý 3-(s-hydrindacen-4-yl)-propanol tající při 82 °C.

K míchané suspenzi 23 g předešlého alkoholu v 50 ml chloroformu se během 1 hod přidá po kapkách roztok 50 g thionylchloridu v 50 ml chloroformu, směs se míchá 8 h při teplotě místnosti a vaří 3 hod pod zpětným chladičem. Chloroform a přebytek thionylchloridu se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se rozpustí v benzenu, roztok se promyje vodou a nasyceným roztokem natriumhydrogenkarbonátu, vysuší se a zpracuje destilací. Získá se 19,5 g (80 %) 3-s-hydrindacen-4-yl)propylchloridu vroucího při 160 °C/0,27 kPa, n_D^{23} 1,5590.

Suspenze 5,5 g kyanidu sodného ve 28 ml dimethyl sulfoxidu se zahřeje na 90 °C a za míchání se k ní během 7 h přikapá 19,0 g předešlého chloridu. Směs se míchá a zahřívá na 120 °C 15 min a po částečném ochlazení se vlije do 200 ml vody. Vyloučený olejovitý produkt krystaluje stáním; izoluje se filtrací, promyje se vodou a vysuší. Získá se 17,5 (96 %) 4-(s-hydrindacen-4-yl)butyronitrilu tajícího při 52 až 55 °C. Krystalizací z hexanu se získá čistá látka s teplotou tání 59 až 60 °C.

Směs 17,3 g surového předešlého nitrilu, 15 ml kyseliny octové, 15 ml vody a 15 ml kyseliny sírové se vaří 2 hod pod zpětným chladičem (teplota lázně 160 až 170 °C). Po ochlazení se zředí 160 ml vody, ponechá se přes noc v klidu, pevný produkt se izoluje filtrací a promyje se vodou. Rozpustí se ve směsi 40 ml 20% roztoku hydroxidu sodného a 500 ml vody, malé množství nerozpustěné látky se odfiltruje a filtrát se okyslí směsí 20 ml kyseliny solné a 80 ml vody. Vyloučený produkt se zfiltruje, rozpustí ve směsi 300 ml benzenu a 100 ml etheru, roztok se vysuší síranem sodným, zfiltruje s uhlím a odpaří. Získá se 14,7 g (79 %) kyseliny 4-(s-hydrindacen-4-yl)maselné tající při 124 až 127 °C. Krystalizací z cyklohexanu se získá čistá látka s teplotou tání 134 až 135 °C.

Směs 14,4 g předešlé kyseliny, 80 ml benzenu a 14 ml thionylchloridu se vaří 80 min pod zpětným chladičem a potom se rozpouští do i přebytek thionylchloridu pečlivě odpaří za sníženého tlaku. Jako destilační zbytek se získá 15,5 (100 %) surového olejovitého 4-(s-hydrindacen-4-yl)butyrylchloridu, který se v tomto stavu použije dále.

Roztok 5,5 g předešlého surového chloridu kyseliny ve 40 ml benzenu se za míchání a chlazení ledem a vodou přikapá během 20 min k roztoku 6,0 g dimethylaminu v 50 ml benzenu.

Směs se míchá ještě 15 min za chlazení, potom 30 min při teplotě místnosti a 75 min při 60 °C. Po ochlazení se promyje reakční směs vodou, zředěnou kyselinou chlorovodíkovou 1:9, dále 5% roztokem uhličitanu sodného a znovu vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří. Získá se 5,3 g (93 %) surového olejovitého N,N-dimethyl-4-(s-hydrindacen-4-yl)-butyramidu, který se v tomto stavu použije k závěrečné redukci.

Příklad 5 1-4-(s-Hydrindacen-4-yl)butyl/-4-methylpiperazin

Podobně jako v předešlém příkladu se provede redukce 5,2 g surového 1-4-(s-Hydrindacen-4-yl)butyryl/-4-methylpiperazinu pomocí 2,5 g hydridu lithnohlinitého ve směsi 50 ml etheru a 50 ml benzenu. Surová báze se získá jako olejovitý odparek ve výtěžku 4,8 g (96 %). Neutralizací chlorovodíkem v ethanelu a přidávkou etheru se získá krystalický dihydrochlorid, který krystaluje ze směsi vodného ethanelu a etheru a v čistém stavu taje při 214 až 215 °C (Koflerův blok).

Výchozí 1-2-(s-hydrindacen-4-yl)butyryl/-4-methylpiperazin je látkou novou a připraví se takto:

K roztoku 3,9 g 1-methylpiperazinu v 30 ml benzenu se za míchání přikape roztok 5,0 g 4-(s-hydrindacen-4-yl)butyrylchloridu (viz příklad 8.4) v 60 ml benzenu a směs se potom zahřívá 90 min na 60 °C. Po ochlazení se reakční směs promyje vodou a báze se potom z benzenového roztoku vyextrahuje roztokem 15 ml kyseliny chlorovodíkové v 85 ml vody. Kyselý vodný roztok se oddělí, zalkalizuje 20% roztokem hydroxidu sodného a uvolněný báze se izoluje extrakcí směsí etheru a benzenu. Extrakt se vysuší síranem sodným a odpaří. Získá se 5,2 g (84 %) surového olejovitého 1-4-(s-hydrindacen-4-yl)butyryl-4-methylpiperazinu, který se v tomto stavu použije k redukci.

Příklad 6 1-4-(s-Hydrindacen-4-yl)butyl/-4-(2-hydroxyethyl)piperazin

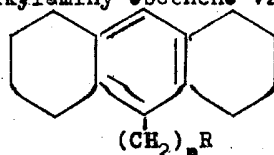
Podobně jako v předešlých příkladech se provede redukce 5,7 g surového 1-4-(s-hydrindacen-4-yl)butyryl/-4-(2-hydroxyethyl)piperazinu pomocí 2,5 g hydridu lithnohlinitého ve směsi 50 ml etheru a 40 ml benzenu. Získá se 5,2 g (95 %) olejovité báze, která se podobně jako v předešlých případech převede na krystalický dihydrochlorid, teplota tání 210 až 211 °C (vodný ethanel).

Výchozí 1-4-(s-hydrindacen-4-yl)butyryl/-4-(2-hydroxyethyl)-piperazin je látkou novou a připraví se takto:

K roztoku 4,95 g 1-(2-hydroxyethyl)piperazinu ve 40 ml benzenu se za míchání přikape roztok 5,0 g 4-(s-hydrindacen-4-yl)butyrylchloridu (viz příklad 8.4) ve 30 ml benzenu a směs se zahřívá 90 min na 60 °C. Po ochlazení se reakční směs promyje 500 ml vody a potom se z organické fáze báze vyextrahuje do směsi 15 ml kyseliny chlorovodíkové a 85 ml vody. Kyselý roztok se oddělí, zalkalizuje 20% roztokem hydroxidu draselného a uvolněný báze se izoluje extrakcí směsí benzenu a etheru. Extrakt se vysuší síranem sodným a odpaří. Získá se 5,7 g (85 %) olejovitého 1-4-(s-hydrindacen-4-yl)butyryl/-4-(2-hydroxyethyl)-piperazinu, který se v této surové formě použije k redukci.

P R E D M Ě T V Y N Á L E Z U

(s-Hydrindacen-4-yl)alkylaminy obecného vzorce I



(I),

ve kterém n značí 3 nebo 4 a R je zbytek dimethylamino, 4-methylpiperazino nebo 4-(2-hydroxyethyl piperazino, a jejich farmaceuticky nezávadné soli s anorganickými nebo organickými kyselinami.