



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

217945

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 87/28

(22) Přihlášeno 14 08 81
(21) (PV 6101-81)

(40) Zveřejněno 28 05 82

(45) Vydáno 15 12 84

(75)
Autor vynálezu

VEJDELEK ZDENĚK ing. CSc., PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc., PRAHA

(54) 1-(4-Cyklopentylfenyl)ethylaminy a jejich soli

Vynález se týká nových 1-(4-cyklopentylfenyl)ethylaminů s primární aminoskupinou NH_2 , sekundární aminoskupinou metylamino, terciární aminoskupinou dimethylamino, allyl-methylamino nebo metylpropargylamino a N-methyl-N-aminoacetamidoskupinou, kde aminoskupinu v glycinamidovém zbytku tvoří zbytek piperidinu, morfolinu nebo N-methylpiperazinu. Vynález se týká rovněž solí těchto látek s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami. Látky podle vynálezu jsou lokálními anestetiky a spasmolytiky a jsou použitelné k místnímu znecitlivění v chirurgii a dále jako prostředky uvolňující bolestivé stahy hladkých svalů. Základní látka podle vynálezu, tj. 1-(4-cyklopentylfenyl)ethylamin, se získá redukcí 4-cyklopentylacetofenonoximu a ostatní látky podle vynálezu se z ní připraví sledem alkylačních, acylačních, redukčních a substitučních reakcí. Soli se získají neutralizací bází příslušnými kyselinami.

Tento vynález se týká nových 1-(4-cyklopentylfenyl)etylaminů obecného vzorce I,



ve kterém R^1 značí atom vodíku nebo metyl, R^2 značí atom vodíku, metyl, allyl, propargyl, nebo aminoacetyl COCH_2X , kde X je zbytek piperidinu, morfolinu nebo N-metylpiperazinu, a jejich soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami.

Látky vzorce I a jejich soli mají lokálně anestetickou a spasmolytickou účinnost, takže jsou použitelné jako léčiva pro místní znecitlivění při menších chirurgických zákrocích a dále jako prostředky uvolňující bolestivé stahy hladkých svalů, zejména gastrointestinálního systému. Uvedená účinnost byla prověřena ve farmakologických testech na zvířatech a izolovaných orgánech, jak je to popsáno pro jednotlivé látky podle vynálezu, které byly testovány ve formě uvedených soli.

1-(4-Cyklopentylfenyl)etylamin-hydrochlorid: lokálně anestetická účinnost v testu infiltrační anestézie u morčat; účinná koncentrace je 0,25 % (koncentrace, která vyvolává úplnou anestézii u 50 % zvířat). Látka je účinná též v testu rohovkové anestézie u králíků; účinná koncentrace je 0,5 % (koncentrace vyvolávající kompletní anestézii rohovky králíčího oka u 50 % zvířat). Akutní toxicita, $\text{LD}_{50} = 50 \text{ mg/kg i. v.}$

N-Metyl-1-(4-cyklopentylfenyl)etylamin-hydrochlorid: Akutní toxicita, $\text{LD}_{50} = 50 \text{ mg/kg i. v.}$ Spasmolytický účinek vůči acetylcholinovým a baryumchloridovým kontrakcím izolovaného kryšního duodenu; účinná koncentrace 1-10 $\mu\text{g/ml}$ shodná vůči oběma spasmogenům (koncentrace způsobující snížení kontrakcí o 50 %). V dávkách 10 až 50 mg/kg p. o. vykazuje látka protikřečový účinek vůči pentetrazolu u myší.

N,N-Dimetyl-1-(4-cyklopentylfenyl)etylamin-hydrochlorid: Akutní toxicita, $\text{LD}_{50} = 50 \text{ mg/kg i. v.}$ u myší. Spasmolytický účinek vůči acetylcholinovým i baryumchloridovým kontrakcím; účinná koncentrace 10 $\mu\text{g/ml}$ vůči oběma spasmogenům.

N-Allyl-N-metyl-1-(4-cyklopentylfenyl)etylamin-hydrochlorid: Akutní toxicita u myší, $\text{LD}_{50} = 37,5 \text{ mg/kg i. v.}$ Lokálně anestetická účinnost v testu infiltrační anestézie u morčat; účinná koncentrace 0,1 až 0,5 %. Spasmolytická účinnost vůči acetylcholinovým i baryumchloridovým kontrakcím; účinná koncentrace 1 až 10 $\mu\text{g/ml}$.

N-Metyl-N-propargyl-1-(4-cyklopentylfenyl)etylamin-hydrochlorid: Akutní toxicita u myší, $\text{LD}_{50} = 75 \text{ mg/kg i. v.}$ Spasmolytická účinnost vůči baryumchloridovým kontrakcím; účinná koncentrace je 10 $\mu\text{g/ml}$.

N-/1-(4-Cyklopentylfenyl)etyl/-N-metyl-piperidinoacetamidhydrogenmaleinát-hemihydrát: Akutní toxicita u myší, $\text{LD}_{50} = 50 \text{ mg/kg i. v.}$ Spasmolytický účinek vůči acetylcholinovým kontrakcím; účinná koncentrace 1 až 10 $\mu\text{g/ml}$.

N-/1-(4-Cyklopentylfenyl)etyl/-N-metyl-morfolinoacetamidhydrogenmaleinát: Akutní toxicita u myší, $\text{LD}_{50} = 87,5 \text{ mg/kg i. v.}$ Lokálně anestetický účinek v testu infiltrační anestézie u morčat; účinná koncentrace 0,1 až 0,5 %.

N-/1-(4-cyklopentylfenyl)etyl/-N-metyl-(4-metylpiperazino)acetamid-dihydrochlorid-monohydrát: Akutní toxicita u myší, $\text{LD}_{50} = 100 \text{ mg/kg i. v.}$ Lokálně anestetický účinek v testu rohovkové anestézie u králíků; účinná koncentrace je 1 %. Spasmolytický účinek vůči acetylcholinovým a baryumchloridovým kontrakcím; účinná koncentrace je 10 $\mu\text{g/ml}$ vůči oběma

spasmogenům. Látka má též diuretický účinek u myší v dávce 100 mg/kg p. o. (dávka, která zvyšuje diurézu o 100 % vůči kontrolní skupině).

Látky vzorce I se připraví několika metodami, které jsou podrobně popsány v příkladech provedení. Tak základní látka vzorce I, kde $R^1 = R^2 = H$, se získá redukcí 4-cyklopentylacetofenonoximu (P. V. Hai a spol., J. Org. Chem. 23, 39, /1958/) sodíkem v etanolu. Formylaci tohoto základního primárního aminu zahříváním s etylformiátem v autoklávu na 110 až 120 °C se získá příslušný N-formylderivát, který poskytuje redukcí hydridem lithnohlinitým metylaminoderivát vzorce I, kde $R^1 = H$ a $R^2 = CH_3$. Metylace primárního aminu formaldehydem a kyselinou mravenčí poskytuje dimethylaminoderivát vzorce I, kde $R^1 = R^2 = CH_3$. Alkylací sekundárního aminu allylbromidem a propargylbromidem v 2-butanonu za přítomnosti uhličitanu draselného se získají terciární aminy vzorce I, kde $R^1 = CH_3$ a $R^2 = \text{allyl}$ nebo propargyl. Reakcí sekundárního aminu s chloracetylchloridem se získá chloracetamidový derivát vzorce II,



který se podrobí substitučním reakcím s piperidinem, morfolinem a 1-methylpiperazinem v 2-butanonu za přítomnosti uhličitanu draselného; získají se substituované glycinamidy vzorce I, kde $R^1 = \text{metyl}$ a $R^2 = COCH_2X$, přičemž X je zbytek piperidinu, morfolinu nebo N-methylpiperazinu.

Součástí vynálezu jsou farmaceuticky nezávadné soli látek vzorce I s anorganickými nebo organickými kyselinami, které jsou vhodnější než volné báze k farmakologickým testům i k přípravě lékových forem. Zvláště vhodnými solemi byly shledány krystalické a ve vodě výborně rozpustné hydrochloridy a dále ve vodě mírně rozpustné hydrogenmaleináty. První jsou vhodné k přípravě injekčních lékových forem, druhé k přípravě orálních lékových forem.

Identita všech produktů podle vynálezu byla zajištěna jednak analyticky, jednak běžnými spektrálními metodami.

Příklady provedení

P ř í k l a d 1

1-(4-Cyklopentylfenyl)etylamin

Roztok 64 g 4-cyklopentylacetofenonoximu (P. V. Hai a spol., citováno) ve 400 ml etanolu se přidává po kapkách k 195 g sodíku a k směsi, vroucí pod zpětným chladičem, se zvolna přidává 1 400 ml etanolu, což umožní úplné rozpuštění sodíku. Směs se ponechá přes noc při teplotě místnosti, potom se rozloží pomalým přidáním 300 ml vody, etanol se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se zředí dalšími 500 ml vody a extrahuje se směsí benzenu a éteru. Vysušením a odpařením extraktu se získá 58,5 g (98 %) žádané olejovité báze, jejíž vzorek destiluje při 130 až 132 °C/0,33 kPa, $n_D^{19} = 1,5322$. Neutralizací chlorovodíkem ve směsi etanolu a éteru se získá hydrochlorid tající v čistém stavu při 225 až 226 °C (etanol-éter).

P ř í k l a d 2

N-Metyl-1-(4-cyklopentylfenyl)etylamin

Směs 42,8 g 1-(4-cyklopentylfenyl)etylaminu (viz příklad 1) a 75 ml mravenčanu etyl-natého se zahřívá 6 h v autoklávu na 110 až 120 °C. Po ochlazení se směs zředí benzenem, roztok se promyje 1:4 zředěnou chlorovodíkovou kyselinou a 8% roztokem natriumhydrogenkarbonátu, vysuší se síranem sodným a odpaří. Získá se 47,0 g (96 %) surového N-1-(4-cyklopentylfenyl)etylformamidu tajícího při 78 až 80 °C. Krystalizací ze směsi benzenu a hexanu se získá čistý meziprodukt tající při 100 až 101 °C.

Roztok 46 g předešlého derivátu formamidu v 250 ml benzenu se přikape k míchané suspenzi 16 g hydridu lithnohlinitého ve 200 ml éteru a směs se vaří 5 h pod zpětným chladičem. Po ochlazení se rozloží pomalým přidavkem 64 ml 20% hydroxidu sodného, směs se míchá 30 min, pevná látka se odfiltruje, promyje benzenem a filtrát se zpracuje destilací. Získá se 41 g (95 %) žádané báze s t. v. 133 °C/0,4 kPa, $n_D^{20} = 1,5232$. Neutralizací získaný hydrochlorid krystaluje ze směsi etanolu a éteru a taje při 161 až 162 °C.

P ř í k l a d 3

N,N-Dimetyl-1-(4-cyklopentylfenyl)etylamin

Směs 7,5 g surového 1-(4-cyklopentylfenyl)etylaminu (viz příklad 1), 10 ml vody, 8 ml 85% kyseliny mravenčí a 15 ml 28% vodného formaldehydu se vaří 8 h pod zpětným chladičem v lázni o teplotě 120 °C. Po ochlazení se směs rozloží 25 ml chlorovodíkové kyseliny a odpaří se za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v 60 ml vody za přidavku 2 ml kyseliny chlorovodíkové, roztok se promyje éterem, zalkalizuje se 20% hydroxidem sodným a extrahuje se éterem. Zpracováním extraktu a destilací zbytku se získá 7,9 g (92 %) žádané báze, t. v. 136 až 138 °C/0,4 kPa, $n_D^{20} = 1,5154$. Jako v předešlých případech získaný hydrochlorid krystaluje ze směsi etanolu a éteru a v čistém stavu taje při 243 až 244 °C.

P ř í k l a d 4

N-Allyl-N-metyl-1-(4-cyklopentylfenyl)etylamin

Směs 6,5 g N-metyl-1-(4-cyklopentylfenyl)etylaminu (viz příklad 2), 5,8 g allylbromidu, 6,6 g uhličitanu draselného a 60 ml 2-butanonu se míchá a zahřívá 8 h na teplotu 60 až 70 °C. Po ochlazení se vyloučené soli odfiltrují, promyjí se acetonem a filtrát se odpaří. Zbytek se rozpustí ve směsi 1:1 benzenu a éteru a báze se extrahuje do roztoku 15 ml kyseliny chlorovodíkové v 65 ml vody. Oddělená vodná vrstva se promyje éterem, zalkalizuje se 20% NaOH a extrahuje směsí benzenu a éteru. Zpracováním extraktu se získá 6,80 g (88 %) surové olejovité báze, která se rozpustí v 70 ml éteru a převede působením roztoku chlorovodíku v éteru na hydrochlorid (6,7 g), t. t. 145 až 146 °C (etanol-éter).

P ř í k l a d 5

N-Metyl-N-propargyl-1-(4-cyklopentylfenyl)etylamin

Směs 7,3 g N-metyl-1-(4-cyklopentylfenyl)etylaminu (viz příklad 2), 6,4 g propargylbromidu, 7,4 g uhličitanu draselného a 60 ml 2-butanonu se míchá a zahřívá 8 h na 60 až 70 °C. Podobným zpracováním směsi jako v předešlém příkladu se získá 6,8 g surové báze, která se destiluje; 5,90 g (68 %), t. v. 158 °C/0,4 kPa, $n_D^{22} = 1,5302$. Neutralizací báze se získá hydrochlorid, který krystaluje ze směsi etanolu a éteru a taje při 191 až 192 °C.

P ř í k l a d 6

N-/1-(4-Cyklopentylfenyl)etyl/-N-metyl-piperidinoacetamid

K roztoku 20,3 g N-metyl-1-(4-cyklopentylfenyl)etylaminu (viz příklad 2) ve 100 ml chloroformu se přidá 16,6 g uhličitanu draselného, ke směsi se za míchání během 40 min přikape roztok 15 g chloracetylchloridu v 50 ml chloroformu a směs se vaří 2 h pod zpětným chladičem. Po ochlazení se rozloží přidáním 150 ml vody, míchá se 10 min, organická vrstva se oddělí, vysuší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek je 28,8 g (100 %) surového olejovitého N-/1-(4-cyklopentylfenyl)etyl/-N-metylchloracetamidu, který nekrystaluje ani po chromatografii a používá se dále v surovém stavu.

Směs 6,0 g předchozího derivátu chloracetamidu, 1,9 g piperidinu, 3,0 g uhličitanu draselného a 60 ml 2-butanonu se míchá a vaří 8 h pod zpětným chladičem. Po ochlazení se vyloučené soli odfiltrují, promyje acetone, filtrát se odpaří ve vakuu a zbytek rozpustí ve směsi benzenu a éteru. Báze se extrahuje do roztoku 15 ml kyseliny chlorovodíkové v 70 ml vody, oddělená kyselá vrstva se zalkalizuje 20% hydroxidem sodným a uvolněná báze se izoluje extrakcí směsí benzenu a éteru. Extrakt se promyje vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku. Získá se 5,2 g (74 %) surové olejovité báze, která se rozpustí v 70 ml éteru a roztok se neutralizuje přidáním roztoku 1,9 g kyseliny maleinové ve 4 ml 95% etanolu. Získá se 5,8 g krystalického hemihydrátu hydrogenmaleinátu, který taje při 126 až 127 °C (95% etanol-éter).

P ř í k l a d 7

N-/1-(4-cyklopentylfenyl)etyl/-N-metyl-morfolinoacetamid

Směs 6,0 g surového N-/1-(4-cyklopentylfenyl)etyl/-N-metylchloracetamidu (viz příklad 6), 1,9 g morfolinu, 3,0 g uhličitanu draselného a 60 ml 2-butanonu se zpracuje podobně jako v předešlém příkladu. Získá se 5,60 g (80 %) surové olejovité báze, která se převede neutralizací kyselinou maleinovou na krystalický hydrogenmaleinát, t. t. 116 až 117 °C (etanol-éter).

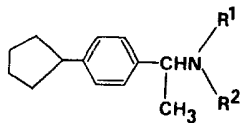
P ř í k l a d 8

N-/1-(4-Cyklopentylfenyl)etyl/-N-metyl-(4-metylpiperazino)-acetamid

Směs 6,0 g surového N-/1-(4-cyklopentylfenyl)etyl/-N-metylchloracetamidu, 2,2 g 1-metylpiperazinu, 3,0 g uhličitanu draselného a 60 ml chloroformu se míchá a zahřívá 7 h na 60 °C. Po ochlazení se pevná látka odfiltruje, filtrát se promyje vodou a báze se extrahuje do roztoku 15 ml kyseliny chlorovodíkové v 70 ml vody. Vodný roztok hydrochloridu se zpracuje podobně jako v předešlém příkladu. Získá se 5,0 g (68 %) surové olejovité báze, která se převede neutralizací roztokem chlorovodíku v éteru na dihydrochlorid (5,8 g), který krystaluje ze směsi 95% etanolu a éteru jako monohydrát, t. t. 186 až 187 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1-(4-Cyklopentylfenyl)etylaminu obecného vzorce I,



(I)

ve kterém R¹ značí atom vodíku nebo metyl, R² značí atom vodíku, metyl, allyl, propargyl nebo aminoacetyl COCH₂X, kde X je zbytek piperidinu, morfolinu nebo N-metylpiperazinu, a jejich soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami.