



## POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

# OPIS PATENTOWY

Nr 46183

Kl. 12 p, 2

**CIBA Société Anonyme**

Bazyleja, Szwajcaria

**Sposób wytwarzania nowych związków indenowych**

Patent trwa od dnia 21 lipca 1959 r.

Pierwszeństwo: 12 sierpnia 1958 r. dla zastrz. 2;

3 listopada 1958 r. dla zastrz. 1 i 3 (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 o 1—7 atomach węgla, R i R<sub>1</sub> oznaczają niższe grupy alkilowe 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 niższą resz-

tę alkilową, jak metylową lub etylową, następnie niższymi grupami alkoksylowymi, na przykład metoksy, etoksy albo atomami chlorowca, na przykład chlorem lub bromem, a najkorzystniej jest jednak, gdy nie jest podstawiona. Niższa grupa alkilenowa wiążąca pierścień pirydyny z rdzeniem indenu wykazuje 1—7 atomów węgla, najkorzystniej zawiera 2—3 atomów węgla, jak na przykład metylen, 1,1-etylen, 1,2-etylen, 1-metylo-1,2-etylen, 2-metylo-1,2-etylen, 1,1-propylen. Niższa grupa alkilenowa, która wiąże III-rzędową grupę aminową z rdzeniem indenu, zawiera również 1—7 atomów węgla, najkorzystniej 2—3 atomów węgla w łańcuchu prostym między rdzeniem indenu a azotem 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 N,N-alkilenoiminowa, których łańcuch alkilenowy może być przerwany przez heteroatomy, takie jak azot, tlen, siarka, na przykład grupy piperydynowe, piperazyne, morfolinowe, tiomorfolinowe, pirolidynowe lub tienylowe, przy czym pierścienie heterocykliczne mogą być także podstawione, na przykład przez grupę metylową. Grupa trzeciorzędowej aminy może jednak także zawierać resztę cykloalkilową, aryłową lub aralkilową.

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

Pierścień benzenowy indenu najkorzystniej jest niepodstawiony, może on jednak także wykazywać podstawniki na jednej lub kilku z 4 pozycji, jakimi rozporządza, na przykład reszty węglowodorowe, takie jak grupy alkilowe, na przykład metylowa, fenylowa, benzylowa, podstawione chlorowcem grupy alkilowe, jak na przykład trójfluorometylowa lub zesterylizowane lub zetyfikowane grupy hydroksylowe, na przykład atomy chlorowca, grupy alkoksylowe lub alkilomerkapto-, dalej wolne lub podstawione grupy aminowe, szczególnie grupy III-rzęd. aminowe lub grupy nitrowe.

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 metylenową, etylenową lub metylometylenową, A' oznacza nasyconą, prostą lub rozgałęzioną niższą grupę alkilenową o 2—3 atomach węgla w łańcuchu prostym między rdzeniem indenowym i azotem aminy, taką jak na przykład etylenową, metyloetylenową lub propylenową, R i R<sub>1</sub> 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 uspakajające i znajdują zatem zastosowanie, jako środek uspakajający przy nerwowości, stanach lękowych lub szokach. Dalej wykazują te związki właściwości miejscowo znieczulające, tak że 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, R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> oznaczają niższą alkilową resztę o 1—3 atomach węgla, a R<sub>4</sub> oznacza wodór lub niższą resztę alkilową o 1—3 atomach węgla, szczególnie metylową, przede wszystkim 2-(2-dwu-metyloaminoetylo)- 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 oksyalkano dwukarboksylowymi, na przykład kwasem winowym, jak i ich N-tlenkami. Wyraźnie usmierzające i uspakajające właściwości wykazują na przykład związki o wzorze 5, w którym n, R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> mają znaczenie podane wyżej i ich sole addycyjne z kwasami, na przykład mineralnymi lub niższymi alifastycznymi kwasami dwu- lub trójkarboksylowymi.

Te nowe związki można otrzymywać w ten sposób, że na 1-(pirydyloalkilideno)-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, działa się środkami redukującymi, a jeśli otrzymany związek zawiera resztę dającą się przeprowadzić w trzeciorzędową grupę aminową, to przeprowadza się ją w tę grupę i jeżeli to jest pożądane otrzymane trzeciorzędowe zasady przeprowadza w ich sole addycyjne z kwasami, w czwartorzędowe związki amoniowe lub w N-tlenki. Jako produkt wyjściowy stosuje się związki otrzymane na przykład przez kondensację 2-(Z-A')-indenu, w którym Z i A' mają znaczenie podane wyżej, z niższym pirydyloalkanolem, na przykład pirydyloformaldehydem, pirydyloacetaldehydem. W ten sposób można na przykład działać 2-(III-rzęd.-aminoalkilo)-indenem na pirydylo-(2)-formaldehyd. Redukcję przeprowadza się najkorzystniej za pomocą katalitycznie uaktywnionego wodoru. Kondensację aldehydu lub ketonu ze związkiem indenu przeprowadza się znaną metodą Claisen'a w obecności czynnika kondensującego, jak na przykład alkoholu.

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 redukcyjnie wytwarzając grupy drugo- i trzeciorzędowej aminy; grupę aminową dwuazować i według Sandmeiera przeprowadzić w chlorowiec, aromatyczną grupę hydroksylową można zetyfikować, na przykład działając dwuazoalkanem, jak na przykład dwuazometanem lub zestyfikować do grupy alkanolooksylowej, na przykład bezwodnikiem kwasu octowego do grupy acetoooksylowej.

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 farmaceutycznie dopuszczalnymi można otrzymywać sole. Takimi kwasami są kwasy chlorowcowodorowe, na przykład kwas solny lub kwas bromowodorowy, kwasy: nadchlorowy, azotowy, tiocyjanowy, siarkowy, fosforowy lub kwasy organiczne, jak kwas mrówkowy, octowy, propionowy, glikolowy, mlekowy, pirogronowy, szczawiowy, malonowy, bursztynowy, maleinowy, fumarowy, jabłkowy, winowy, cytrynowy, askorbinowy, hydroksymaleinowy, dwuhydroksymaleinowy, benzoesowy, fenylloctowy, 4-aminobenzoesowy, 4-oksybenzoesowy, antranilowy, cynamonowy, migdałowy, salicylowy, 4-aminosalicylowy, 2-fenoksybenzoesowy, 2-acetoksybenzoesowy, 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 nadtlaniem wodoru w alkoholowym roztworze, na przykład metanolu lub absolutnego etanolu.

Czwartorzędowe związki amniowe pochodnych indenowych według wynalazku wytwarza się w sposób znany, na przykład przez reakcję trzeciorzędowej zasady z eestrem 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 mieszaninie 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 wieloalkilenowe, 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 3 g wodorotlenku potasowego w 100 ml metanolu dodaje się 7 g chlorowodoru 2-(2-dwumetyloaminoetylo)-indenu, a następnie 7 ml 3-pirydyloformaldehydu w trakcie mieszania i oziębiania do temperatury pokojowej. Mieszaninę pozostawia się w temperaturze pokojowej na noc, po czym usuwa się większą część rozpuszczalnika przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem, dodaje wody i ekstrahuje eterem surowy 2-(2-dwumetyloaminoetylo)-1-(3-pirydylo)-metylidyno-inden.

Rozpuszczalnik odpędza się przez destylację, pozostałość rozpuszcza w 50 ml etanolu i uwo-

darnia w obecności 0,5 g palladu osadzonego na węglu drzewnym (10%), aż do zaabsorbowania 1 mola wodoru w ciągu około godziny. Mieszaninę reakcyjną przesącza się, rozpuszczalnik odpędza pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość rozpuszcza się w 10 ml benzenu. Roztwór benzenowy poddaje się chromatografii na 100 g zasadowego tlenku glinowego (aktywność 1). Eluuje się cykloheksanem żądany 2-(2-dwumetyloaminoetylo)-3-(3-pirydylo)-metylo/-inden, który destyluje się w temperaturze 160—170°/0,5 mm.

Produkt wyjściowy wytwarza się w następujący sposób:

Do roztworu 35 g 2-(2-dwumetyloaminoetylo)-indanonu-1 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 większą część etanolu i pozostałość rozcieńcza wodą. 2-(2-dwumetyloaminoetylo)-indanol-1 ekstrahuje się eterem. Po usunięciu rozpuszczalnika otrzymuje się surową zasadę, której pikrynian topnieje w temperaturze 169—170°.

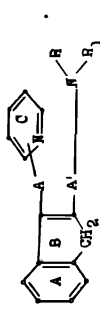
Roztwór surowej zasady w 350 ml kwasu octowego lodowatego i 125 ml stężonego kwasu solnego ogrzewa się w ciągu 1/2 godziny pod chłodnicą zwrotną i większą część rozpuszczalnika oddestylowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozcieńcza się wodą, alkalinizuje amoniakiem i ekstrahuje eterem. Po 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°.

## Zastrzeżenia patentowe

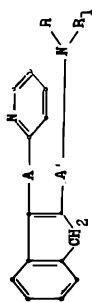
1. Sposób wytwarzania nowych związków indenowych o ogólnym wzorze 1, w którym A i A' oznaczają nasycone, proste lub rozgałęzione niższe grupy alkilenowe o 1—7 atomach, R i R<sub>1</sub> oznaczają niższe grupy alkilowe lub razem z atomem azotu aminy tworzą heterocykliczny pierścień, który może posiadać także dalsze heteroatomy i w którym pierścienie A, B i C są niepodstawione lub podstawione, jak również ich soli addycyjnych z kwasami i czwartorzędowych związków amoniowych, znamieny tym, że na 1-(pirydyloalkilideno)-2-(Z-A')-inden, w którym alkiliden oznacza grupę niższego alkilidenu i 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 taką grupę, działła się środkami redukującymi i jeżeli otrzymany związek zawiera resztę dającą się przeprowadzić w trzeciorzędową grupę aminową, to przeprowadza ją się w trzeciorzędową grupę aminową i jeżeli to jest pożądane, otrzymane trzeciorzędowe zasady przeprowadza w ich sole addycyjne z kwasami lub czwartorzędowe związki amoniowe.
2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że jako produkt wyjściowy stosuje się związki 1-pirydylo-(2)-alkilideno-2-(Z-A')-indenowe.
3. Sposób według zastrz. 1 i 2, znamieny tym, że 2-(2-dwumetyloaminoetylo)-1-(pirydylo)-metylideno-inden redukuje się katalitycznie.
4. Sposób według zastrz. 1—3, znamieny tym, że otrzymane trzeciorzędowe zasady przeprowadza się w N-tlenki.

CIBA Société Anonyme

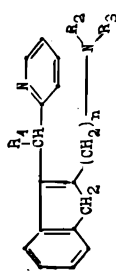
Zastępca: inż. Józef Felkner  
rzecznik patentowy



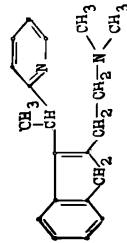
WZÓR 1



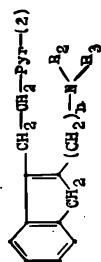
WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4



WZÓR 5