

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

49865

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 09.X.1961 (P 97 454)

Pierwszeństwo: 12.X.1960 dla zastrz. 2
Dania

Opublikowano: 18.IX.1965

Kl 12 o, 25

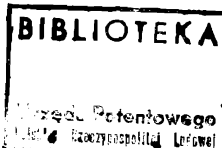
MKP 07 c

UKD

13/24

Twórca wynalazku: Torkil Holm

Właściciel patentu: Kefalas A/S, Kopenhaga (Dania)



Sposób wytwarzania dwubenzo- [a, d] -cyklohepta- [1,4] -dienów i ich soli addycyjnych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania dwubenzo- [a, d] cyklohepta- [1, 4] -dienów według wzoru 1, w którym Am oznacza niższą alkiloaminę, niższą dwualkiloaminę, rodnik aminy heterocyklicznej o nasyconym pięcioczłonowym pierścieniu lub rodnik aminy heterocyklicznej o nasyconym sześcioczłonowym pierścieniu, R natomiast oznacza wodór, chlorowiec taki jak chlor, brom lub fluor, trójfluorometyl lub niższy alkil, jak również nietoksyczne addycyjne sole z kwasem.

Związki według wzoru 1 oraz ich sole addycyjne są wysokowartościowymi lekami i są uznane za skuteczne w dziedzinie psychoterapii, zwłaszcza w leczeniu depresji endogenicznej.

Związki według wzoru 1, w których Am oznacza trzeciorzędową grupę aminową, są opisane na przykład w patencie belgijskim nr 577 057. Według metody opisanej w patencie belgijskim zastosowany dwubenzo- [a, d] cyklohepta- [1, 4] -dien-5-on reaguje ze związkiem Grignarda $\text{Am} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{MgX}$, po czym mieszaninę hydrolizuje się, a otrzymany karbinol odwadnia. Według tego znanego sposobu nie można uzyskiwać takich związków, w których Am jest niższą drugorzędową grupą aminową, gdyż brak reaktywnego wodoru w takiej grupie uniemożliwia sporządzenie odpowiedniego związku Grignarda. Poza tym znana metoda jest niedogodna i dlatego, że stosowane tu związki Grignarda nie są łatwo dostępne, zwłaszcza w skali technicznej, a ponadto reakcja nie zawsze przebiega łatwo, zaś niewielkie odchylenia w warunkach

2

reakcji powodują w rezultacie często znaczne zmniejszenie wydajności.

Sposób według wynalazku umożliwia otrzymywanie takich wysokowartościowych dwubenzo- [a, d] -cyklohepta [1,4] -dienów według wzoru 1, jakich nie można wytwarzać za pomocą znanych metod, a z drugiej strony eliminuje częściowo wyżej wspomniane niedogodności.

Jeśli związki według wzoru 1 są asymetrycznie podstawione w pierścieniach fenylowych, mogą one istnieć jako dwa izomery geometryczne typu cis-trans, które to izomery pomimo podobieństwa nie są identyczne pod względem swoich właściwości farmakodynamicznych. Izomery te można oddzielać według znanej metody.

We wzorze 1, jak również w innych wzorach termin niższy alkil odnosi się do rodnika alkilowego zawierającego do ośmiu atomów węgla, najkorzystniej zaś nie więcej niż trzy atomy węgla. Rodnik może mieć prostą lub rozgałęzioną budowę łańcucha i może go stanowić na przykład reszta metylowa, etylowa, propylowa, izopropylowa, butylowa, izobutylowa, amylowa, heksylowa, heptylowa, oktylowa itp.

Sposób według wynalazku polega na wytwarzaniu związków według wzoru 1, lub ich soli addycyjnych z kwasami, przez poddanie reakcji związku o wzorze 2, w którym R ma znaczenie wyżej podane, z halogenkiem etylomagnezowym w obojętnym rozpuszczalniku organicznym np. eterze etylowym lub tetrahydrofuranie, następnie przez hy-

drolizę otrzymanego kompleksu magnezowego otrzymuje się związek o wzorze 3, który odwadnia się do związku o wzorze 4. Otrzymany w ten sposób związek poddaje się reakcji z organicznym kwasem nadtlenowym aż do uzyskania związku o wzorze 5, który po zadaniu roztworem kwasu siarkowego daje związek o wzorze 6. Związek o wzorze 6 przez reakcję z formaldehydem i solą aminy AmH, której grupa Am ma wyżej podane znaczenie, przekształca się w związek o wzorze 7, który poddany redukcji daje związek o wzorze 8. Przez odszczepienie wody od związku o wzorze 8 uzyskuje się związek o wzorze 9, który jest identyczny z wzorem 1. Utworzony przy tym procesie dwubenzo-[a, d] cyklohepta [1, 4] -dien o wzorze 1 wydziela się jako wolną zasadę lub w formie addycyjnej soli z kwasem. Otrzymany związek o wzorze 1, względnie jego sól addycyjna jest mieszaniną izomerów, których wyodrębnianie, według potrzeby, przeprowadza się według znanych metod.

Wszystkie związki według wzorów 3 — 8 były dotychczas substancjami nieznanymi.

Odwadnianie związków o wzorach 3 i 4 przebiega szczególnie łatwo, przy czym jako czynniki odwadniające, można korzystnie stosować organiczne halogenki kwasów, jak chlorek acetylu, nieorganiczne halogenki kwasów, jak chlorek tionylu lub tlenochlorek fosforu, chlorowódor w lodowatym kwasie octowym itp.

Reakcja, w wyniku której uzyskuje się ze związku o wzorze 5 związku o wzorze 6 może być przeprowadzona bez uprzedniego wydzielenia związku o wzorze 5.

Reakcja otrzymywania związku o wzorze 7 ze związku o wzorze 6 jest znana jako reakcja Manicha i przy zachowaniu warunków zazwyczaj stosowanych przy tego rodzaju reakcjach, przebiega bez przeszkód. Redukcję związku o wzorze 7 przeprowadza się przy użyciu katalizatora platynowego.

Przebieg reakcji mającej na celu odwodnienie związku o wzorze 8 do związku o wzorze 1 był nieprzewidywany, gdyż odwodnienie mogło by nastąpić również pomiędzy dwoma spośród atomów węgla łańcucha bocznego. Odwadnianie to przebiega najkorzystniej pod działaniem silnie odwadniających nieorganicznych halogenków kwasowych jak tlenochlorek fosforu lub chlorek tionylu, w obecności aminy trzeciorzędowej, jak pirydyna lub chinolina, jako czynnika wiążącego halogenowodory.

W przypadku wyodrębnienia związku o wzorze 1 w postaci soli addycyjnej, należy wybrać taki kwas, który zawiera anion nie mający właściwości toksycznych i dopuszczalny z punktu widzenia farmakologii, w granicach stosowanych w terapii. Typowymi solami addycyjnymi są chlorowodorki, bromowodorki, siarczany, fosforany, azotany, octany, mleczań, cytryniany, winiany i dwuwiniiany, bunsztyniany, szczawiany, metylosulfoniany i etylosulfoniany.

Poniżej przytoczone przykłady mają charakter objaśniający i nie ograniczają zakresu stosowania sposobu według wynalazku.

Przykład I. 5-(3'-dwumetyloaminopropylideno)-dwubenzo [a, d]-cyklohepta-[1, 4]-dien i jego chlorowodorek.

67 g dwubenzo-[a, d]-cyklohepta-[1, 4]-dien-5-on rozpuszcza się w 200 ml bezwodnego eteru i dodaje się roztwór 0,6 mola bromku etylomagnezowego w eterze przy równoczesnym mieszaniu pod chłodnicą zwrotną. Następnie dodaje się do mieszaniny reagującej wodę i kwas octowy w nadmiarze, po czym oddziela się warstwę eterową, przemywa się wodą i eter odparowuje z łaźni parowej. Otrzymany w ten sposób 5-etylo-dwubenzo-[a, d]-cyklohepta-[1, 4]-dien-5-ol traktuje się mieszaniną 50 ml chlorku acetylu i 50 ml bezwodnika octowego i ogrzewa przez 10 minut w temperaturze 50 °C, po czym wylewa się mieszaninę reakcyjną na 300 g drobno kruszonego lodu i pozostawia w temperaturze pokojowej dopóki nadmiar bezwodnika octowego nie ulegnie hydrolizie. Następnie mieszaninę ekstrahuje się 300 ml eteru w rozdzielaczu, po czym fazę eterową oddziela się, suszy i odparowuje eter z łaźni parowej. Po przedestylowaniu pozostałości w próżni otrzymuje się 5-etylideno-dwubenzo-[a, d]-cyklohepta-[1, 4]-dien o temperaturze wrzenia 160 °C, przy 2 mm Hg. Wydajność wynosi 63 g. 63 g pochodnej etylidenowej rozpuszcza się w 315 ml bezwodnego kwasu mrówkowego i w temperaturze 60 °C przy jednoczesnym mieszanii wkrapla roztwór 40 ml 35%-owego perhydrolu. Mieszaninę tę utrzymuje się przez dwie godziny w temperaturze 70 °C, po czym studzi ją, rozcieńcza jednym litrem wody i ekstrahuje za pomocą eteru. Warstwę eterową oddziela się, przemywa wodą i rozcieńczonym roztworem wodorotlenku sodowego, eter zaś odparowuje się z łaźni parowej. Do pozostałości, która zawiera 5-(1'-hydroksyetylo)-dwubenzo-[a, d]-cyklohepta-[1, 4]-dien-5-ol dodaje się 140 ml 25%-owego (‰ obj.) kwasu siarkowego i mieszaninę tę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną przez dwie godziny. Po ostudzeniu mieszaniny poddaje się ją ekstrakcji za pomocą eteru, a warstwę eteru suszy się i odparowuje z łaźni parowej. Pozostałość destyluje się w próżni, a frakcję o temperaturze wrzenia 165—175 °C przy 1 mm Hg oddziela się i krystalizuje powtórnie z eteru naftowego. Otrzymany w tym procesie 5-aceto-dwubenzo-[a, d]-cyklohepta-[1, 4]-dien ma postać bezbarwnych kryształów i temperaturę topnienia 71—72 °C, przy czym uzyskuje się go w ilości 55 g.

Mieszaninę 12 g 5-aceto-dwubenzo-[a, d]-cyklohepta [1, 4] -dienu, 2,5 g paraformaldehydu, 6,5 g chlorowodoru dwumetyloaminy, 30 ml etanolu i 0,3 ml stężonego kwasu solnego ogrzewa się do wrzenia przez 19 godzin pod chłodnicą zwrotną na łaźni parowej. Następnie odparowuje się rozpuszczalnik a pozostałość wytrząsa się z wodą i eterem. Po oddzieleniu warstwy wodnej dodaje się do niej roztwór amoniaku w nadmiarze, co powoduje wydzielenie się oleju, który ekstrahuje się eterem. Warstwę eterową suszy się i eter odparowuje w próżni. Pozostałość rozpuszcza się w 50 ml acetonu i dodaje się roztwór chlorowodoru w eterze aż do odczynu słabo kwaśnego. Powoduje to krystalizację 10 g chlorowodoru 5-(3'-dwumetyloaminopropionilo)-dwubenzo-[a, d]-cyklohepta-[1, 4] -dienu w postaci białych kryształów o temperaturze topnienia 175—176 °C.

Otrzymany chlorowodorek rozpuszcza się w 250 ml

metanolu i uwodarnia się wodorem w temperaturze 25 °C pod ciśnieniem 3 atmosfer przy równoczesnym wytrząsaniu przez 4 godziny, przy czym dodaje się jako katalizator 0,5 g tlenku platyny. Po odsączeniu katalizatora, filtrat odparowuje się do sucha z łaźni parowej, po czym zadaje się pozostałość 50 ml acetonu. Otrzymuje się 9,5 g chlorowodoru 5-(1'-hydroksy-3'-dwumetyloaminopropyl)-dwubenz-[a, d]-cyklohepta-[1,4]-dienu w postaci białej substancji krystalicznej o temperaturze topnienia 191—193 °C.

5 g otrzymanego ostatnio chlorowodoru rozpuszcza się w 10 ml pirydyny i chłodząc wkrapla się do niego roztwór 10 ml tlenochloru fosforu w 25 ml pirydyny, utrzymując temperaturę reakcji powyżej 30 °C. Następnie utrzymuje się mieszaninę przez 15 minut w temperaturze 30 °C i przez 40 minut w temperaturze 95 °C. Po ostudzeniu wylewa się mieszaninę do 200 g drobno pokruszonego lodu i alkaliczuje wodorotlenkiem sodowym. Mieszaninę tę ekstrahuje się eterem, warstwę eterową oddziela, suszy i odparowuje eter w próżni z łaźni parowej. Pozostałość rozpuszcza się w małej ilości acetonu, po czym dodaje się do mieszaniny kroplami eterowy roztwór chlorowodoru aż do odczynu słabo kwaśnego. Wykryształowuje 3,6 g chlorowodoru 5-(3'-dwumetyloaminopropylideno)-dwubenz-[a, d]-cyklohepta-[1,4]-dienu w postaci białej substancji krystalicznej o temperaturze topnienia 197—198 °C.

Przykład II. 5-(3'-metyloaminopropylideno)-dwubenz-[a, d]-cyklohepta-[1,4]-dien i jego chlorowodorek.

Jeśli proces według przykładu I przeprowadzi się używając 4,5 g metyloaminy zamiast dwumetyloaminy, wówczas otrzymuje się chlorowodorek 5-(3'-metyloaminopropionilo)-dwubenz-[a, d]-cyklohepta-[1,4]-dienu jako białą substancję krystaliczną o temperaturze topnienia 170—172 °C. Przez redukcję chlorowodoru według przykładu I otrzymuje się chlorowodorek 5-(1'-hydroksy-3'-metyloaminopropyl)-dwubenz-[a, d]-cyklohepta-[1,4]-dienu w postaci białej substancji krystalicznej o temperaturze topnienia 182—185 °C. Po odwodnieniu tegoż chlorowodoru według sposobu opisanego w przykładzie I, jedynie z tą różnicą, że mieszanina po zakalizowaniu za pomocą wodorotlenku sodowego jest ogrzewana przez 5 minut w temperaturze 90 °C. Otrzymuje się chlorowodorek 5-(3'-metyloaminopropylideno)-dwubenz-[a, d]-cyklohepta-[1,4]-dienu w postaci białej substancji krystalicznej o temperaturze topnienia 215—216 °C.

Przykład III. 5-(3'-morfolinopropylideno)-dwubenz-[a, d]-cyklohepta-[1,4]-dien i jego chlorowodorek.

Jeśli przeprowadza się proces według przykładu I używając 13 g morfoliny zamiast dwumetyloaminy, otrzymuje się chlorowodorek 5-(3'-morfolinopropionilo)-dwubenz-[a, d]-cyklohepta-[1,4]-dienu w postaci białej substancji krystalicznej o temperaturze topnienia 175—177 °C. Przez redukcję tegoż chlorowodoru sposobem opisanym w przykładzie I, otrzymuje się chlorowodorek 5-(1'-hydroksy-3'-morfolinopropyl)-dwubenz-[a, d]-cyklohepta-[1,4]-dienu w formie białej substan-

cji krystalicznej o temperaturze topnienia 180—182 °C. Przez odwodnienie tego chlorowodoru, jak opisano w przykładzie I, otrzymuje się chlorowodorek 5-(3'-morfolinopropylideno)-dwubenz-[a, d]-cyklohepta-[1,4]-dienu w postaci białej substancji krystalicznej o temperaturze topnienia 231—233 °C.

Przykład IV. 5-(3'-piperydynopropylideno)-dwubenz-[a, d]-cyklohepta-[1,4]-dien i jego chlorowodorek.

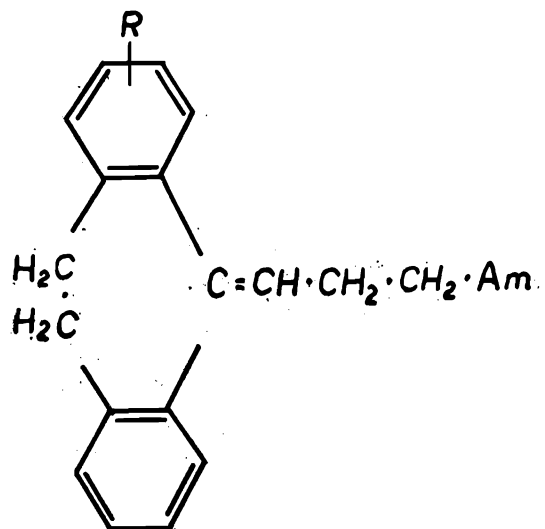
Jeśli przeprowadza się proces według przykładu I używając 12,5 g piperydyny zamiast dwumetyloaminy, otrzymuje się chlorowodorek 5-(3'-piperydynopropylideno)-dwubenz-[a, d]-cyklohepta-[1,4]-dienu jako bezbarwne kryształy o temperaturze topnienia 217—218 °C.

Przykład V. 3-chloro-5-(3'-dwumetyloaminopropylideno)-dwubenz-[a, d]-cyklohepta-[1,4]-dien i jego chlorowodorek.

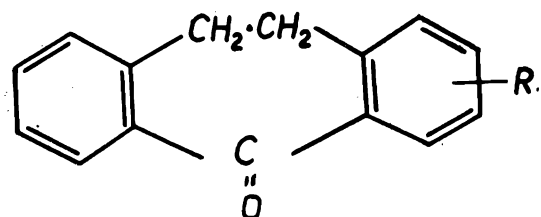
Jeśli przeprowadza się proces według przykładu I używając 78 g 3-chloro-dwubenz-[a, d]-cyklohepta-[1,4]-dien-5-onu zamiast dwubenz-[a, d]-cyklohepta-[1,4]-dien-5-onu wówczas otrzymuje się chlorowodorek 3-chloro-5-(3'-dwumetyloaminopropylideno)-dwubenz-[a, d]-cyklohepta-[1,4]-dienu w postaci białych kryształów o temperaturze topnienia 210—212 °C.

Zastrzeżenia patentowe

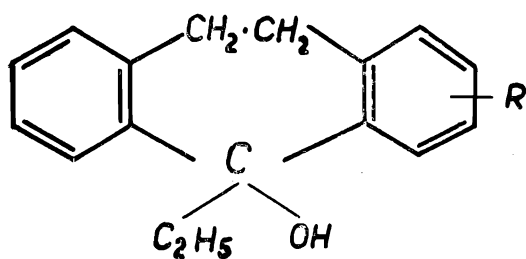
1. Sposób wytwarzania dwubenz-[a, d]-cyklohepta-[1,4]-dienów i ich soli addycyjnych o wzorze 1, w którym Am oznacza niższą alkilaminę, niższą dwualkylaminę, rodnik aminy heterocyklicznej o nasyconym pięcioczłonowym pierścieniu, względnie rodnik aminy heterocyklicznej o nasyconym sześcioczłonowym pierścieniu, R zaś oznacza wodór, halogen, trójfluorometyl lub niższy alkil, oraz nietoksyczne addycyjne sole z kwasem, znamienny tym, że związek o wzorze 2, w którym R zdefiniowano wyżej, poddaje się reakcji z halogenkiem etylomagnezowym w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, otrzymany kompleks magnezowy hydrolizuje się i wytworzony w ten sposób związek o wzorze 3 odwadnia się do związku o wzorze 4, który następnie poddaje się reakcji z organicznym kwasem nadtlennym, a otrzymany związek o wzorze 5 traktuje się roztworem kwasu siarkowego, w celu wytworzenia związku o wzorze 6, który z kolei poddaje się reakcji z formaldehydem i solą aminy AmH, w której Am ma znaczenie wyżej podane, po czym otrzymany w ten sposób związek o wzorze 7 redukuje się do związku o wzorze 8, który odwadnia się do dwubenz-[a, d]-cyklohepta-[1,4]-dienu o wzorze 1, wydzielając jako wolną zasadę, względnie w postaci soli addycyjnej, po czym związek o wzorze 1 względnie jego sól addycyjną, stanowiące mieszaninę izomerów, ewentualnie rozdziela się znanymi metodami na poszczególne izomery.
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że stosuje się związek o wzorze 2, w którym R oznacza wodór, zaś Am dwumetyloaminę.



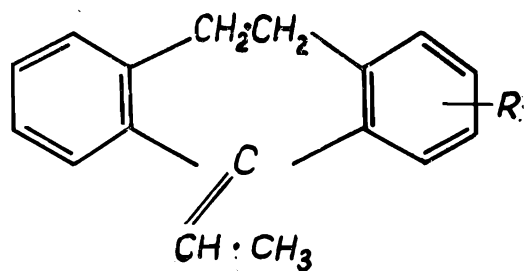
Wzór 1



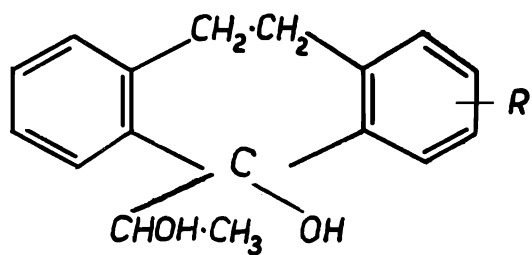
Wzór 2



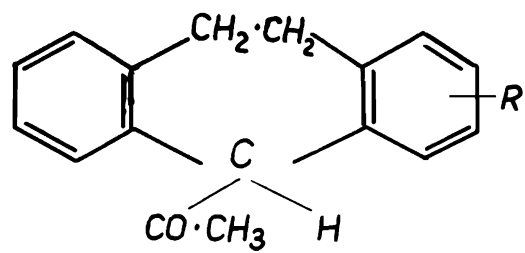
Wzór 3



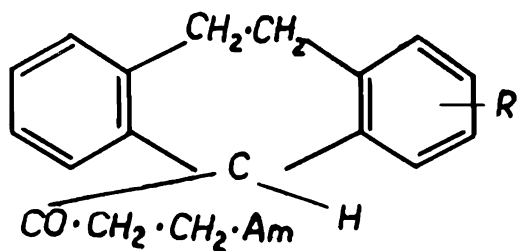
Wzór 4



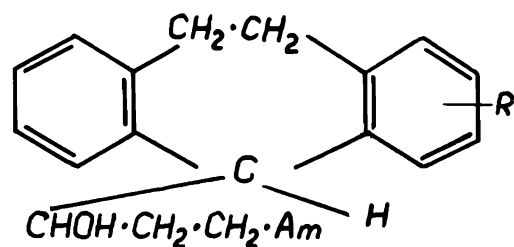
Wzór 5



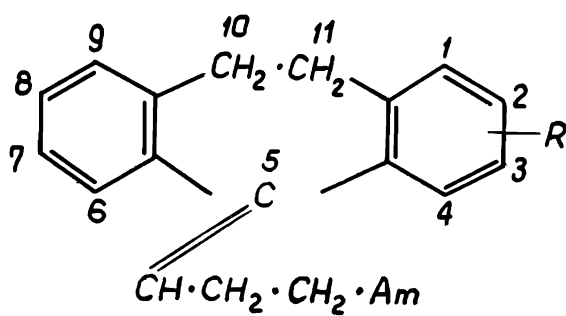
Wzór 6



Wzór 7



Wzór 8



Wzór 9