



URZĄD
PATENTOWY
PRL

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu nr

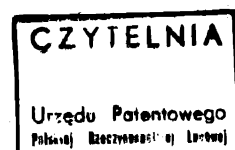
Int. Cl.³ C07D 209/56
C07D 209/94

Zgłoszono: 04.10.77 (P. 226542)

Pierwszeństwo:

Zgłoszenie ogłoszono: 24.03.80

Opis patentowy opublikowano: 30.06.1983



Twórcy wynalazku: Wojciech Szalecki, Witold Hahn, Waldemar T. Kałczyński

Uprawniony z patentu tymczasowego: Uniwersytet Łódzki Instytut Chemii,
Łódź (Polska)

Sposób otrzymywania nowych pochodnych 1,3,3a,6,7,7a-heksahydrodibenzo(4,5:8,9)-3a,6-etenozindolu

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania nowych pochodnych 1,3,3a,6,7,7a-heksahydrodibenzo(4,5:8,9)-3a,6-etenozindolu o ogólnym wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową. Związki te wywierają korzystne działanie terapeutyczne i mogą znaleźć zastosowanie w lecznictwie, a także służyć do wytwarzania innych cennych połączeń.

Sposobem według wynalazku poddaje się 9-alkiloaminometyloantracen reakcji z kwasem akrylowym lub jego estrem metylowym albo etylowym, ewentualnie w obecności katalizatorów, jak chlorek glinowy lub cynkowy, po czym redukuje się wytworzony 1-okso-2-alkilo-1,3,3a,6,7,7a-heksahydrodibenzo(4,5:8,9)-3a,6-etenozindol wodorkiem litowoglinowym. W przypadku otrzymania związku o wzorze, w którym R oznacza grupę metylową, związek ten można w razie potrzeby poddać reakcji demetylowania, np za pomocą fosgeny lub cyjanku bromu.

Otrzymane sposobem według wynalazku nowe pochodne 1,3,3a,6,7,7a-heksahydrodibenzo(4,5:8,9)-3a,6-etenozindolu uzyskuje się w zależności od sposobu ich wydzielania, w wolnej postaci lub w postaci ich soli z kwasem nieorganicznym albo organicznym.

Badania farmakologiczne związków otrzymywanych sposobem według wynalazku wykazały, iż związki te powodują uspokojenie u zwierząt, zmniejszenie wrażliwości na dotyk, zmniejszenie ruchliwości, wydłużenie czasu trwania narkozy, obniżenie ciśnienia krwi i zwolnienie akcji serca, zwiększenie amplitudy oddychania oraz pogłębienie hipotermii rezerpinowej.

Sposób według wynalazku ilustrują następujące przykłady, w których procenty oznaczają procenty wagowe, a stopnie temperatury podano w stopniach Celsjusza:

Przykład I. Do roztworu 22 g 9-metyloaminometylantracenu w 250 cm³ ksyleny dodaje się 10,7 g kwasu akrylowego i ogrzewa całość do wrzenia przez 20 godzin, dodając co kilka godzin porcjami dalsze 10,7 g kwasu akrylowego. Następnie dodaje się 2 g sproszkowanego bezwodnego chlorku cynku i ogrzewa do wrzenia przez dalsze 20 godzin. Po ochłodzeniu roztwór przemywa się wodą, a następnie 5% ługiem sodowym i znowu wodą. Po oddestylowaniu ksyleny pozostałość krystalizuje się z benzyny, otrzymując z wydajnością 72% 1-okso-2-metylo-1,3,3a,6,7,7a-heksahydrodibenzo(4,5:8,9)-3a,6-etenozindol w postaci przezroczystych kryształów o temperaturze topnienia 135–136°.

Do zawiesiny 2,3 g wodorku litowoglinowego w 50 cm³ tetrahydrofuranu wkrapla się w ciągu 30 minut roztwór 5,2 g 1-okso-2-metylo-1,3,3a,6,7,7a-heksahydrodibenzo(4,5:8,9)-3a,6-etenozindolu w 30 cm³ tetrahydrofuranu. Wytworzoną mieszaninę ogrzewa się do wrzenia w ciągu 12 godzin. Następnie nadmiar

wodorku litowoglinowego rozkłada się wodą, nieorganiczny osad odsąca i przemywa eterem. Roztwór odparowuje się na wyparce do sucha, a pozostałość oczyszcza na kolumnie wypełnionej zasadowym tlenkiem glinu, eluując toluenem. Otrzymany produkt krystalizuje się z metanolu, otrzymując z wydajnością 73% 2-metylo-1,3,3a,6,7,7a-heksahydrodibenzo(4,5:8,9)-3a,6-etenoizindol o temperaturze topnienia 97–98,5°.

Przykład II. Do roztworu 11,8 g etyloaminometyloantracenu w 100 cm³ dekaliny dodaje się 4 g kwasu akrylowego i ogrzewa całość do wrzenia przez 30 godzin, dodając w ciągu kilku pierwszych godzin jeszcze 3,5 g kwasu akrylowego. Produkt wydziela się sposobem opisanym w przykładzie I, otrzymując po krystalizacji z benzyny z wydajnością 66% 1-okso-2-etylo-1,3,3a,6,7,7a-heksahydrodibenzo(4,5:8,9)-3a,6-etenoizindol w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 170–171°. W dalszym ciągu postępuje się sposobem opisanym w przykładzie I. Otrzymuje się z wydajnością 71% 2-etylo-1,3,3a,6,7,7a-heksahydrodibenzo(4,5:8,9)-3a,6-etenoizindol o temperaturze topnienia 105–107°.

Przykład III. Postępuje się sposobem opisanym w przykładzie I, po czym do roztworu 5,75 g otrzymanego tym sposobem 2-metylo-1,3,3a,6,7,7a-heksahydrodibenzo(4,5:8,9)-3a,6-etenoizindolu w 120 cm³ toluenu wkrapla się w temperaturze pokojowej 35 cm³ benzenu, zawierającego 3,3 g fosgenu. Mieszaninę reakcyjną miesza się przez 25 godzin, a następnie pozostawia na 10 godzin. Po odsączeniu osadu chlorowodorku substratu przesącz oddestylowuje się do sucha na wyparce obrotowej. Do pozostałości dodaje się 60 cm³ wody, 30 cm³ dioksanu, 1 dcm³ stężonego kwasu solnego i ogrzewa do łagodnego wrzenia przez 3 godziny. Po odbarwieniu węglem aktywowanym oddestylowuje się 2/3 rozpuszczalnika. Po oziębieniu krystalizuje chlorowodorek 1,3,3a,6,7,7a-heksahydrodibenzo(4,5:8,9)-3a,6-etenoizindolu o temperaturze rozkładu 321–324°. Wydajność produktu po krystalizacji wynosi 72%. Po uwzględnieniu zregenerowanego substratu wydajność demetylowania wynosi powyżej 90%.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób otrzymywania nowych pochodnych 1,3,3a,6,7,7a-heksahydrodibenzo(4,5:8,9)-3a,6-etenoizindolu o ogólnym wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, ~~znamienny~~ tym, że 9-alkiloaminometyloantracen poddaje się reakcji z kwasem akrylowym lub jego estrem metylowym albo etylowym, ewentualnie w obecności katalizatorów, jak chlorek glinowy lub cynkowy, a wytworzony 1-okso-2-alkilo-1,3,3a,6,7,7a-heksahydrodibenzo(4,5:8,9)-3a,6-etenoizindol poddaje się redukcji wodorkiem litowoglinowym, po czym w przypadku otrzymania związku o ogólnym wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza grupę metylową, związek ten poddaje się ewentualnie reakcji demetylowania.

