

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

53824

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 10. VIII. 1965 (P 110 431)

Pierwszeństwo: 09. VI. 1965 (Szwajcaria)

Opublikowano: 30. VIII. 1967

Kl. 12 q, 26

MKP C 07 d 6

UKD

Współtwórcy wynalazku: dr Ernst Jucker, dr Anton Ebnöther, dr Jean-Michel Bastian, dr Erwin Rissi, dr Andre Stoll

Właściciel patentu: Sandoz A. G. Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofenu

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych 9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofenu o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub grupę metylową, R_2 — atom wodoru, a R_3 niższą grupę alkilową, lub R_3 i R_1 oznaczają grupy dwumetylenowe lub trójmetylenowe, lub razem z R_2 oznaczają grupy trójmetylenowe lub czterometylenowe, przy czym pozostałe symbole R_1 i R_2 oznaczają atom wodoru.

Według wynalazku uzyskuje się nowe związki o ogólnym wzorze 1 w ten sposób, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji z estrem kwasu chloromrówkowego o ogólnym wzorze 3 w którym R_4 oznacza grupę niższą alkilową lub aryloalkilową po czym powstały związek o ogólnym wzorze 4 poddaje się hydrolizie i otrzymany związek o ogólnym wzorze 1 ewentualnie przeprowadza w sole addycyjne z kwasami.

Sposób według wynalazku prowadzi się na przykład następująco: Do roztworu estru kwasu chloromrówkowego, takiego jak, na przykład estru etylowego kwasu chloromrówkowego lub estru benzylowego kwasu chloromrówkowego w obojętnym, bezwodnym rozpuszczalniku organicznym, korzystnie w benzenie, toluenie, czterochlorku węgla lub czterohydrofuranie dodaje się w temperaturze pokojowej związek o ogólnym wzorze 2, rozpuszczony w takim samym rozpuszczalniku. Aby reakcja

2

zachodziła do końca ogrzewa się mieszaninę jeszcze w ciągu 1—3 godzin do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, lub też pozostawia mieszaninę reakcyjną w temperaturze pokojowej przez kilka godzin w spokoju.

Otrzymany jako produkt pośredni związek o wzorze 4 wyodrębnia się i oczyszcza znanymi metodami. W następnym etapie wymienia się na drodze hydrolitycznej grupę alkoksykarbonylową lub grupę aryloalkoksykarbonylową na atom wodoru.

Postępuje się przy tym, na przykład w ten sposób, że omawiany związek ogrzewa się przez wiele godzin w niższym alkoholu alifatycznym, na przykład w n-butanolu z wodorotlenkiem alkalicznym, na przykład z wodorotlenkiem potasu. Odszczepienie rodnika alkoksykarbonylowego lub aryloalkoksykarbonylowego można przeprowadzić także w środowisku kwaśnym, na przykład przez ogrzewanie z silnymi kwasami nieorganicznymi, na przykład z 48% bromowodorem.

Otrzymany związek wyodrębnia się w znany sposób z mieszaniny reakcyjnej i oczyszcza przez krystalizację lub przez przeprowadzenie w odpowiednią sól. Tego rodzaju solami są na przykład: chlorowodorki, bromowodorki, fosforany, siarczany, octany, sole kwasu malonowego, kwasu fumarowego, kwasu maleinowego, kwasu winowego, kwasu jabłkowego, kwasu sześciohydrobenzoesowego, kwasu benzosulfonowego, lub kwasu p-toluenosulfonowego.

Nowe związki o wzorze 1 posiadają cenne właściwości farmakodynamiczne. Odnaczają się one silnym działaniem, typowym dla środków antydepresyjnych, które powodują u zwierząt doświadczalnych między innymi hamowanie wegetatywnych i motorycznych symptomów wywołanych przez rezerpinę lub tetrabenazynę.

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku potęgują działanie noradrenaliny i posiadają działanie antycholinergiczne, działające przeważnie na układ centralny. Substancje te rozwijają działanie sedatywno-neuroleptyczne tylko w stopniu umiarkowanym.

Antydepresyjne działanie jest przeto o tyle specyficzne, o ile wcześniej już cofną się tłumiące właściwości tych związków.

Toksyczność produktów otrzymanych sposobem według wynalazku jest stosunkowo mała.

Nowe związki mogą znaleźć zastosowanie w leczeniu zaburzeń neurotycznych i psychotycznych, a przede wszystkim w leczeniu stanu depresyjnego.

Związki uzyskane sposobem według wynalazku stosuje się korzystnie w postaci ich soli rozpuszczalnych w wodzie, dobrze znoszonych pod względem fizjologicznym.

Stosowane jako substancja wyjściowa związki o ogólnym wzorze 2 są nowe i można je wytwarzać następująco:

Roztwór związku o wzorze 5, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, na przykład 4-(3-dwumetyloaminopropylideno)-9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofenu w lodowatym kwasie octowym ogrzewa się w ciągu 10 minut do dwóch godzin do temperatury 120° z czerwonym fosforem i z kwasem jodowodorowym. Po przesączeniu mieszaniny reakcyjnej i po odparowaniu przesącza, pozostałość wytrząsa się w obecności alkaliów takich jak na przykład 20% ług sodowy z organicznym rozpuszczalnikiem, zwłaszcza z chlorkiem metylenu.

Następnie z oddzielonej warstwy organicznej usuwa się jod za pomocą tiosiarczanu sodu, a żądany produkt końcowy wyodrębnia w znany sposób i oczyszcza, zwłaszcza przez przeprowadzenie w odpowiednią sól.

Produkty wyjściowe o wzorze 5 można wytwarzać w ten sposób, że 9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen-4-on (opisany w Angew. Chem. 75, 524/1963) poddaje się reakcji z związkiem Grignarda o wzorze 6, przy czym R_1 , R_2 i R_3 mają takie znaczenie jak we wzorze 5, a Hal oznacza chlor, brom lub jod, a następnie produkt reakcji przeprowadza się za pomocą hydroлізу do pochodnej 4-hydroksy-9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofenu o wzorze 7 i odszczepia z niej wodę.

W poniższych przykładach, które wyjaśniają prowadzenie sposobu według wynalazku, nie ograniczając jednak zakresu wynalazku, wszystkie temperatury podano w stopniach Celsjusza i są niekorygowane.

Przykład I. 4-(3-metyloamino-propylo)-9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen

a) 4-[3-(N-metylo-N-etoksykarbonyloamino)-propylo]-9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen

Do roztworu złożonego z 21,0 g estru etylowego kwasu chloromrówkowego w 70 ml absolutnego benzenu, wkrapla się przez 30 minut w temperaturze pokojowej roztwór złożony z 18,0 g 4-(3-dwumetyloamino-propylo)-9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofenu w 70 ml absolutnego benzenu. Następnie ogrzewa się mieszaninę reakcyjną stale mieszając jeszcze w ciągu 5 godzin do wrzenia, po oziębieniu wymywa trzykrotnie 2n kwasem solnym, następnie jeszcze dwukrotnie wodą, po czym suszy roztwór nad siarczanem magnezu. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się czysty 4-[3-(N-metylo-N-etoksykarbonyloamino)-propylo]-9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen $n_D^{25} = 1,5745$.

b) 4-(3-metyloaminopropylo)-9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen

Roztwór złożony z 16,5 g 4-[3-(N-metylo-N-etoksykarbonyloamino)-propylo]-9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofenu z 13,5 g wodorotlenku potasu i z 140 ml n-butanolu ogrzewa się przy stałym mieszaniu w ciągu 4 godzin w atmosferze azotu do wrzenia. Następnie odparowuje się rozpuszczalnik, pozostałość rozpuszcza w temperaturze 80° w mieszaninie złożonej z 140 ml wody i 180 ml 2-n kwasu siarkowego po czym roztwór oziębia się.

Roztwór ten wytrząsa się następnie dwukrotnie z heksanem; wyciąg heksanowy ekstrahuje się jeszcze dwukrotnie 2-n kwasem siarkowym, ekstrakty wodne alkalizuje się, oziębiając ługiem sodowym, po czym trzykrotnie ekstrahuje chlorkiem metylenu.

Po osuszeniu połączonych wyciągów chlorometylenowych nad siarczanem magnezu odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Do roztworu uzyskanego z rozpuszczenia pozostałości w 20 ml etanolu dodaje się następnie obliczoną ilość etanolowego roztworu kwasu solnego. Po pewnym czasie wykrystalizowuje chlorowodorek, który przekrystalizowuje się z etanolu. Temperatura topnienia — 210,5—212°.

Stosowany jako materiał wyjściowy 4-(3-dwumetyloaminopropylo)-9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen wytwarza się następująco: do roztworu złożonego z 12,4 g chlorowodoru 4-(3-dwumetyloaminopropylideno)-9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofenu w 240 ml lodowatego kwasu octowego dodaje się 12,0 g czerwonego fosforu i 64 ml 56% kwasu jodowodorowego, po czym mieszaninę ogrzewa się, stale mieszając, przez 15 minut do temperatury 120°. Następnie mieszaninę reakcyjną sący się i przesącza odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Oleistą pozostałość rozpuszcza się w 20% ługu sodowym i w chlorku metylenu, fazę organiczną oddziela się, a warstwę wodną ekstrahuje jeszcze dwukrotnie chlorkiem metylenu.

Połączone wyciągi wymywa się dwukrotnie 5% roztworem tiosiarczanu sodu, a następnie jeszcze dwukrotnie wodą, suszy nad węglanem potasu i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Do roz-

tworu, sporządzonego z pozostałości, rozpuszczonej w 35 ml acetonu, dodaje się następnie obliczoną ilość chlorowodoru, po czym oziębia się roztwór powoli w temperaturze pokojowej. Wytrącony chlorowodorek odsąca się i krystalizuje z acetonu. Temperatura topnienia — 158,5 do 160°.

Przykład II. 4-(3-metyloamino-2-metylo-propylo)-9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen

Związek ten otrzymuje się analogicznie do przykładu I drogą reakcji 4-(3-dwumetyloamino-2-metylo-propylo)-9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen z estrem etylowym kwasu chloromrówkowego i następnie poddaje hydrolizie. Czysty wodoroszczawian topnieje po przekrystalizowaniu z mieszaniny metanolu i etanolu w temperaturze 178—180° (rozkład).

Stosowany jako materiał wyjściowy 4-(3-dwumetyloamino-2-metylo-propylo)-9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen wytwarza się następująco: do roztworu złożonego z 1,0 g 4-(3-dwumetyloamino-2-metylo-propylideno)-9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofenu w 18 ml lodowatego kwasu octowego dodaje się 0,9 g czerwonego fosforu i 5,2 ml 56% roztworu kwasu jodowodorowego i otrzymaną mieszaninę ogrzewa się stale mieszając w ciągu 10 minut do temperatury 120°. Następnie mieszaninę reakcyjną sączy się, a przesącz odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem.

Do oleistej pozostałości dodaje się 20% ługu sodowego i chlorku metylenu, warstwę organiczną się oddziela, a warstwę wodną ekstrahuje jeszcze dwukrotnie chlorkiem metylenu. Połączone wyciągi chlorometylenowe wymywa się dwukrotnie 5% roztworem tiosiarcznanu sodu, po czym jeszcze dwukrotnie wodą, suszy nad węglanem potasu i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Do roztworu pozostałości w acetonie dodaje się obliczoną ilość chlorowodoru w acetonie i pozostawia do powolnego oziębienia w temperaturze pokojowej. Wytrącony chlorowodorek (mieszanina diastereoizomerów) odsąca się i przekrystalizowuje z izopropanolu. Temperatura topnienia — 186,5 do 188,5° (rozkład).

Przykład III. 4-[2-(2-piperydylo)-etylo]-9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen

Związek ten otrzymuje się analogicznie jak w przykładzie I na drodze reakcji 4-[2-(1-metylo-2-piperydylo)-etylo]-9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen z estrem etylowym kwasu chloromrówkowego i następnie przez hydrolizę. Mieszanina diastereoizomerów destyluje przy ciśnieniu wynoszącym 0,08 mm Hg w temperaturze 165—170° w postaci żółtawego oleju.

Chlorowodorek: do acetonowego roztworu przedestylowanej zasady dodaje się obliczoną ilość acetonowego roztworu kwasu solnego. Po wielu

godzinach odsąca się wytrącony chlorowodorek i przekrystalizowuje z acetonu. Temperatura topnienia 164—169° (rozkład) (mieszanina diastereoizomerów). Stosowany jako substancja wyjściowa 4-[2-(1-metylo-2-piperydylo)-etylo]-9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen otrzymuje się analogicznie do materiałów wyjściowych stosowanych w przykładach I i II, w ten sposób, że 1,0 g 4-[2-(1-metylo-2-piperydylo)-etylideno]-9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofenu ogrzewa z 1,0 g czerwonego fosforu, z 5,6 ml 56% kwasu jodowodorowego i 60 ml lodowatego kwasu octowego w ciągu 10 minut wrzenia. Chlorowodorek (mieszanina diastereoizomerów) topnieje po przekrystalizowaniu z acetonu w temperaturze 208,5—210,5° (rozkład).

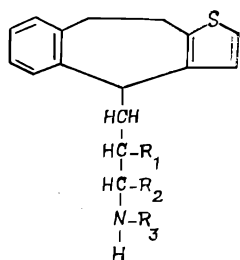
Przykład IV. 4-(3-metyloamino-propylo)-9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofen

Odszczerpienia grupy etoksykarbonylowej ze związku otrzymanego według przykładu Ia można dokonać także za pomocą bromowodoru. Roztwór złożony z 2 g 4-[3-(N-metylo-N-etoksykarbonyloamino)-propylo]-9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofenu w 25 ml 48% kwasu bromowodorowego ogrzewa się do wrzenia w atmosferze azotu w ciągu 30 minut. Następnie mieszaninę reakcyjną wylewa się do 250 ml wody z lodem, alkalizuje otrzymany roztwór ługiem sodowym i roztwór z kolei wytrząsa się trzykrotnie chlorkiem metylenu.

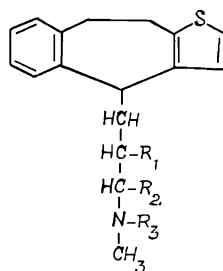
Wyciągi organiczne wymywa się wodą, suszy nad siarczanem sodu po czym odparowuje się rozpuszczalnik. Do roztworu pozostałości w etanolu dodaje się obliczoną ilość etanolowego roztworu kwasu solnego. Po pewnym czasie wykryszalizowuje chlorowodorek. Temperatura produktu wykryszalizowanego z etanolu wynosi 210,5—212°.

Zastrzeżenie patentowe

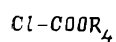
Sposób wytwarzania nowych pochodnych 9,10-dwuhydro-4H-benzo [4,5] cyklohepta [1,2-b] tiofenu o ogólnym wzorze 1 w którym R_1 oznacza atom wodoru lub grupę metylową, R_2 — atom wodoru, a R_3 — niższą grupę alkilową, lub R_3 i R_1 oznaczają razem grupy dwumetylenowe lub trójmetylenowe, lub razem z R_2 oznaczają grupę trójmetylenową lub czterometylenową, przy czym pozostałe symbole R_1 i R_2 oznaczają atom wodoru, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 2 w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, wprowadza się w reakcję z estrem kwasu chloromrówkowego o ogólnym wzorze 3, w którym R_4 oznacza niższą grupę alkilową lub aryloalkilową, po czym powstały związek o ogólnym wzorze 4 poddaje się hydrolizie, a otrzymany związek o ogólnym wzorze 1 przeprowadza ewentualnie w sól addycyjną z kwasem.



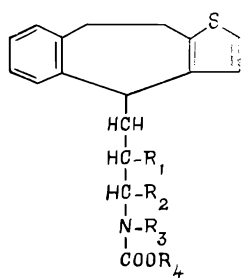
Wzór 1



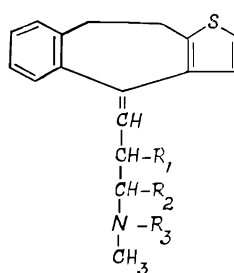
Wzór 2



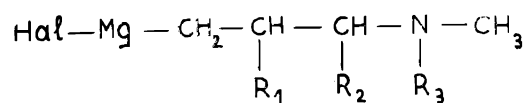
Wzór 3



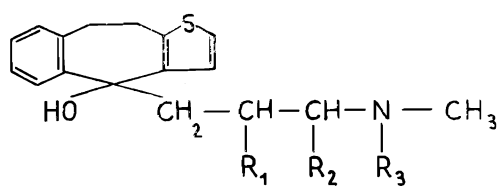
Wzór 4



Wzór 5



Wzór 6



Wzór 7