



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 04.VI.1963 (P 106 776)

Pierwszeństwo: 06.II.1963 dla zastrz. 2
30.IV.1963 dla zastrz. 3,
4 i 5

Opublikowano: 10.VI.1965

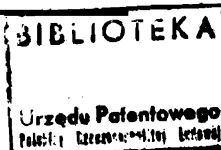
Kl. 12 o, 25

MKP C 07

UKD

d 28/12

Właściciel patentu: Sandoz A. G., Bazyleja (Szwajcaria)



**Sposób wytwarzania nowych pochodnych 5 — [1' —
(piperydylo-2'') — alkilideno] — 5H-dwubenzo [a, d] cykloheptenu**

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych 5- [1'-(piperydylo-2'')-alkilideno]-5H-dwubenzo [a,d] cykloheptenu o ogólnym wzorze 1 oraz ich soli i związków czwartorzędowych, przy czym we wzorze 1 **Z** oznacza grupy -CH₂-CH₂ — lub -CH=CH-, **X** — wodór, fluor, chlor lub brom, **R₁** —wodór lub niższą grupę alkilową, a **R₂** — niższą grupę alkilową, alkenylową lub 2-hydroksyalkilową.

Według wynalazku otrzymuje się nowe związki o wzorze 1 jeżeli pochodną 5-[1'-(piperydylo-2'')-alkilideno]-5H-dwubenzo-[a,d] cykloheptenu o wzorze 2, w którym **Z**, **X**, i **R₁** mają wyżej podane znaczenie podda się alkilowaniu, alkenyłowaniu, hydroksyalkilowaniu lub acylowaniu; a grupę acylową następnie redukuje się.

Tak otrzymane związki o wzorze 1 można przekształcić w znany w zasadzie sposób w ich sole lub związki czwartorzędowe i (lub) rozdzielać na ich izomery cis i trans.

Podstawienie związków o ogólnym wzorze 2 można wykonać na przykład w przypadku gdy **R₂** ma być niższą grupą alkilową lub alkenylową, przez reakcję z holoidekiem alkilowym lub alkenylowym o ogólnym wzorze 3, w którym **R₂** ma wyżej podane znaczenie, w obecności amidku sodowego, przez acylowanie zdolną do reakcji popochodną kwasową związków o ogólnym wzorze 4, w którym **R₃** oznacza grupę alkilową, mającą o jedną grupę CH₂ — mniej niż grupa **R₂**, i nastę-

pującą po tym redukcję amidu kwasowego, lub też w przypadku gdy **R₂** ma być grupą metylową przez redukcyjne alkilowanie formaldehydem i kwasem mrówkowym. Związki o wzorze 1, w którym **R₂** oznacza grupę 2-hydroksyalkilową można wytworzyć z odpowiednich związków o wzorze 2 przez reakcję z odpowiednim epoksydem.

Nowe substancje wyjściowe o wzorze 2 można wytworzyć w następujący sposób: kondensuje się związek o wzorze 5 z metaloorganiczną pochodną związku o wzorze 6. Do tego celu odpowiednie są przede wszystkim metaloorganiczne związki sodu i litu, które wytwarza się w znany sposób i stosuje korzystnie w postaci roztworów w absolutnych rozpuszczalnikach.

Po hydrolizie produktu reakcji redukuje się powstały związek o wzorze 7 w celu otrzymania związku o wzorze 8 i odszczepia następnie z niego 1 mol wody.

Redukcję związku piperydynowego do odpowiedniej pochodnej piperydylowej prowadzi się korzystnie na drodze katalitycznej przy zastosowaniu katalizatorów platynowych lub niklu Raney-a albo za pomocą sodu w absolutnym alkoholu.

Odszczepianie wody prowadzi się korzystnie przez ogrzewanie z silnymi kwasami lub bezwodnikami kwasowymi. Spośród związków o ogólnym wzorze 7 znany już jest 5-[(piperydylo-2')-metylo]-10, 11-dwuhydro-5H-benzo [a,d] cyklohepten-5-01,

natomiast pozostałe związki o wzorze 7 są nowe. Związki o wzorze 5, w którym X oznacza wodór lub atom chloru są już znane. Znana jest również ich reakcja z 2-metylo-pirydylo-litem. Również związki o ogólnym wzorze 5, w którym X oznacza fluor i brom są nowe. Można je otrzymać w następujący sposób: odpowiedni p-chlorowco-benzylidenoftalan redukuje się kwasem jodowodorowym i czerwonym fosforem do kwasu o-(p-chlorowcofenyloetylo)-benzoesowego, który cykliczuje się wewnątrzcząsteczkowo na przykład przez ogrzewanie z kwasem polifosforowym do odpowiedniego 3-chlorowco-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo-[a,d] cyklohepten-5-onu.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku są przy temperaturze pokojowej krystaliczne lub oleiste, a z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami tworzą trwałe krystaliczne w temperaturze pokojowej sole.

Nowe związki o ogólnym wzorze 1 odznaczają się wartościowymi właściwościami farmakodynamicznymi, których nie można było przewidzieć na podstawie ich budowy. Niektóre ze związków otrzymanych według wynalazku wykazują silne działanie neuroleptyczne, objawiające się na przykład w działaniu antagonistycznym w stosunku do adrenaliny oraz działaniem potęgującym narcozę. Nie można było się spodziewać, że ta właściwość, którą, jak wiadomo spotykano w tym stopniu jedynie w związkach o trzech atomach węgla pomiędzy trójcyklem, a atomem azotu łańcucha bocznego, tutaj występuje w związkach z mostkiem o dwóch atomach węgla pomiędzy trójcyklem a atomem azotu w łańcuchu bocznym. Oprócz tego związki wytworzone sposobem według wynalazku wykazują silne działanie przeciwhistaminowe. Związki te mogą więc być stosowane jako neuroleptyka, antidespresiva lub też jako antihistaminika.

Związki o ogólnym wzorze 1 mogą znaleźć zastosowanie jako środki lecznicze na przykład w postaci preparatów farmaceutycznych. Preparaty takie zawierają związek czynny w mieszaninie z odpowiednim organicznym lub nieorganicznym nośnikiem dostosowanym do użycia dojelitowego, pozajelitowego lub miejscowego. Jako nośniki można stosować żelatynę, cukier mleczny, skrobię, stearynian magnezu, talk, oleje roślinne, alkohole benzylole, gumę arabską, glikole polietylenowe, wazelinę, cholesterol lub inne znane nośniki farmaceutyczne. Preparaty mogą mieć postać tabletek, drażetek, kremów, czopków lub cieczy takich jak roztwory, zawiesiny albo emulsje. Preparaty można ewentualnie sterylizować i(lub) dodawać do nich środki pomocnicze, takie jak substancje konserwujące, stabilizujące powierzchniowo-czynne lub emulgujące. Mogą one również zawierać inne terapeutycznie wartościowe substancje.

Niżej podane przykłady wyjaśniają sposób według wynalazku nie ograniczając jego zakresu. Temperatury podano w stopniach Celsjusza. Temperatury topnienia nie są korygowane.

Przykład I: α -3-chloro-5-[(1'-metylopiperydylo-2')-metyleno]-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo(a,d)-

-cyklohepten. 6,5 g α -3-chloro-5-[(2'-piperydylo-2')-metyleno]-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo[a,d]lo)-metyleno]-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenu, 5 ml 98%-owego kwasu mrówkowego i 2,5 ml 40%-owego roztworu formaldehydu ogrzewa się w ciągu 18 godzin w temperaturze 100°. Następnie oziębia się, dodaje 22 ml 1 n kwasu solnego, rozpuszcza przez ogrzewanie na łaźni wodnej i odparowuje w próżni. Pozostałość rozpuszcza się w wodzie, roztwór alkalizuje ługiem sodowym i wytrąconą zasadę rozpuszcza w chloroku metylenu. Po wysuszeniu siarczanem magnezu odparowuje się i pozostałość rozpuszcza w 10 ml etanolu, przy czym krystalizuje α -3-chloro-5-[(1'-metylopiperydylo-2')-metyleno]-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepten. Temperatura topnienia po przekrystalizowaniu z etanolu 138—139°.

Stosowany jako substancja wyjściowa α -3-chloro-5-[(2'-piperydylo)-metyleno]-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepten otrzymuje się w następujący sposób: [15 g 3-chloro-5-(pirydylo-2')-metylo]-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepten-5-olu, o temperaturze topnienia 116—117° z metanolu (wytworzonego przez poddanie reakcji związku litowego 2-metylo-pirydyny z 3-chloro-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepten-5-onem i następujący potem rozkład związku kompleksowego za pomocą roztworu chloroku amonowego) wytrząsa się z wodorem w 100 ml kwasu octowego lodowatego wraz z 0,3 g tlenku platynowego przy temperaturze 60° i ciśnieniu 5 atmosfer. Po zakończeniu pochłaniania wodoru odsąca się katalizator, a przesącz odparowuje pod próżnią. Pozostałość rozpuszcza się w wodzie, roztwór alkalizuje ługiem sodowym, wielokrotnie wytrząsa z chlorkiem metylenu, suszy warstwę chloroku metylenu za pomocą siarczanu magnezowego i odparowuje.

Pienistą pozostałość rozpuszcza się w etanolu, przy czym wykrystalizowują małe ilości wyżej uwodornionego produktu, który odsąca się a przesącz zakwasza się eterowym roztworem chlorowodoru. Natychmiast krystalizuje chlorowodorek mieszaniny izomerów 3-chloro-5-[(2'-piperydylo)-metylo]-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepten-5-olu. Temperatura topnienia po przekrystalizowaniu z etanolu wynosi 253—257° (rozkład). 40 g otrzymanego chlorowodoru, 400 ml kwasu octowego lodowatego i 160 ml stężonego kwasu solnego ogrzewa się do wrzenia w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną. Następnie odparowuje się w próżni, rozpuszcza pozostałość w wodzie, alkalizuje wodorotlenkiem sodowym i rozpuszcza wydzieloną zasadę w chloroku metylenu. Po wysuszeniu za pomocą węglanu potasowego i odparowaniu rozpuszczalnika rozpuszcza się pozostałość w metanolu, po czym krystalizuje postać α -3-chloro-5 [(2'-piperydylo)-metyleno]-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenu. Temperatura topnienia 165—166° po dwukrotnym przekrystalizowaniu z metanolu.

Chlorowodorek postaci α po krystalizacji z mieszaniny etanolu i eteru topnieje przy temperaturze 240—245° (rozkład).

Przykład II α -3-chloro-5-[(1'-allilopiperydylo-2')-metyleno]-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo [a,d] cyklohepten

3,25 g α -3-chloro-5-[2'-piperydylo)-metyleno]-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo[a,d] cykloheptenu, 0,39 g sproszkowanego amidku sodowego i 30 ml absolutnego toluenu ogrzewa się w ciągu 15 minut do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Następnie mieszaninę ochładza się do temperatury pokojowej, dodaje roztworu 1,21 g bromku allilu w 5 ml toluenu, miesza w ciągu 1 godziny i następnie ogrzewa do wrzenia w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu roztwór przemycza się najpierw dwukrotnie wodą, następnie trzykrotnie ekstrahuje zasadowe substancje 5%-owym kwasem octowym. Kwaśny wyciąg alkalizuje się ługiem sodowym i wytrącone zasady rozpuszcza w eterze. Po wysuszeniu za pomocą węgla potasowego odparowuje się i pozostałość rozpuszcza w acetonie, przy czym nieco materiału wyjściowego ponownie krystalizuje. Dla całkowitego oddzielenia materiału wyjściowego acetonowe ługi macierzyste odparowuje się, pozostałość rozpuszcza w 20 ml benzenu i roztwór po dodaniu 1 g bezwodnika kwasu maleinowego ogrzewa do wrzenia w ciągu 20 minut pod chłodnicą zwrotną.

Następnie dodaje się 1 ml metanolu, ogrzewa do wrzenia ponownie w ciągu 5 minut, rozcieńcza 50 ml heksanu dodaje roztworu 3 g trójetanoloaminy w 50 ml wody i dobrze wytrząsa. Wydzieloną fazę organiczną przemycza się jeszcze dwukrotnie wodą, następnie suszy węglanem potasowym i odparowuje. Pozostałość destyluje się przez chłodnicę kulkową, przy czym w temperaturze 170–180°/0,02 mm (temperatura łaźni powietrznej) przechodzi bezbarwny olej. 1 g takiego oleju i 396 mg kwasu naftaleno-1,5-dwusulfonowego rozpuszcza się w 10 ml wrzącego etanolu. Przy ochłodzeniu roztworu krystalizuje obojętny naftaleno-1,5-dwusulfonian, który topnieje po przekrystalizowaniu z metanolu w temperaturze 294–296° z rozkładem.

Przykład III. α -3-chloro-5-[1'-(2"-hydroksyetylo)-piperydylo-2'-metyleno]-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo-[a,d]cyklohepten

35,25 g α -3-chloro-5-[(2'-piperydylo)-metyleno]-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo[a,d] cykloheptenu, 35 ml etanolu i 19 ml 4,8%-owego etanolowego roztworu tlenku etylenu ogrzewa się w ciągu 1 godziny w rurze do zatapiania w temperaturze 85° i roztwór następnie odparowuje się. Pozostałą pianę rozpuszcza się w 15 ml etanolu i do roztworu dodaje się 1,4 g kwasu naftaleno-1,5-dwusulfonowego, przy czym po krótkim czasie krystalizuje obojętny naftaleno-1,5-dwusulfonian, który topnieje po przekrystalizowaniu z etanolu w temperaturze 242–244°.

Przykład IV. α -3-chloro-5-[(1'-etylopiperydylo-2')metyleno]-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo [a,d] cyklohepten

Do roztworu 5 g α -3-chloro-5-[(2'-piperydylo)-metyleno]-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo [a,d] cykloheptenu w 75 ml chlorku metylu dodaje się 2,5 ml trójetanoloaminy, następnie wkrapla w temperaturze 20° roztwór 1,25 ml chlorku acetylu w 5 ml chlorku metylenu i miesza w ciągu 3 godzin

w temperaturze pokojowej. Następnie roztwór wytrząsa się trzykrotnie z wodą, fazę organiczną suszy siarczanem magnezu, odparowuje i żywiczną pozostałość suszy w próżni. Następnie rozpuszcza się ją w 50 ml absolutnego czerohydrofuranu i do roztworu dodaje w temperaturze 20° zawieszinę 750 mg wodorku litowo-glinianego w 10 ml czerohydrofuranu. Po mieszanii w ciągu jednej godziny w temperaturze pokojowej, roztwór ogrzewa się jeszcze do wrzenia w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną, następnie oziębia i wkrapla powoli nasycony wodny roztwór siarczanu sodowego, aż do wytrącenia się osadu. Osad odsącza się i jeszcze dwukrotnie ogrzewa do wrzenia z czerohydrofuranem.

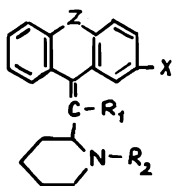
Połączone przesącze odparowuje się w próżni i pozostałość destyluje przez chłodnicę kulkową, przy czym przedystylowuje wymieniony w tytule związek w temperaturze 160(180°) 0,02 mm (temperatura łaźni powietrznej) pod postacią bezbarwnego oleju. 5 g tego surowego oleju rozpuszcza się w 20 ml etanolu i dodaje 2,0 kwasu naftaleno-1,5-dwusulfonowego. Całość ogrzewa się do całkowitego rozpuszczenia, następnie oziębia się, przy czym wykryształizowuje obojętny naftaleno-1,5-dwusulfonian, który topnieje po przekrystalizowaniu z metanolu w temperaturze 280–281°.

Zastrzeżenia patentowe

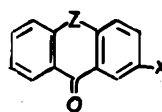
1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 5-[1'-(piperydylo-2")-alkalidenol]-5H-dwubenzo[a,d] cykloheptenu o ogólnym wzorze 1, w którym Z oznacza grupę $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ lub $-\text{CH}=\text{CH}-$, X — wodór, fluor, chlor, lub brom, R₁ — wodór lub niższą grupę alkilową a R₂ — niższą grupę alkilową, alkenylową lub 2-hydroksyalkilową **znamienny tym**, że pochodną 5-[1'-(piperydylo-2")-alkalidenol]-5H-dwubenzo [a,d] cykloheptenu o ogólnym wzorze 2, w którym Z, X, i R₂ mają wyżej podane znaczenie, alkiluje się, alkenyluje, hydroksyalkiluje, lub acyluje i redukuje następnie grupę acylową, a otrzymane związki ewentualnie przeprowadza się w ich sole lub związki czwartorzędowe i/lub rozdziela na izomery cis i trans.
2. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że związki o wzorze 2 w którym Z, X i R₁ mają wyżej podane znaczenie ogrzewa się z formaldehydem i kwasem mrówkowym, przy czym powstają związki o wzorze 1 w którym R₂ oznacza grupę metylową, a Z, X i R₁ mają wyżej podane znaczenie.
3. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że związki o ogólnym wzorze 2 w którym Z, X i R₁ mają wyżej podane znaczenie ogrzewa się z haloidkiem alkilowym w obecności amidu alkaliów, przy czym powstają związki o wzorze 1, w którym R₂ oznacza grupę allilową, a Z, X i R₁ mają wyżej podane znaczenie.
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związki o wzorze 2, w którym Z, X i R₁ mają wyżej podane znaczenie traktuje się tlenkiem etylenu, przy czym powstają związki o wzorze 1, w którym R₂ oznacza grupę 2-hydroksyetylową a Z, X i R₁ mają wyżej podane znaczenie.

5. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że związki o wzorze 2, w którym Z, X i R_1 mają wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji z haloidkiem acetylu w obecności trzeciorzędowej aminy, a powstałe, acylowane przy azo-

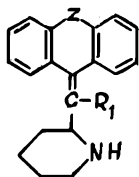
cie piperydynowym związki następnie redukuje się, przy czym powstają związki o wzorze 1, w którym R_2 oznacza grupę etylową, a Z, X i R_1 mają wyżej podane znaczenie.



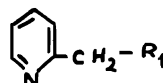
wzór 1



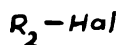
wzór 5



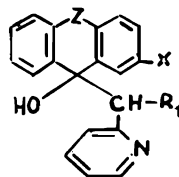
wzór 2



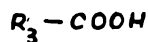
wzór 6



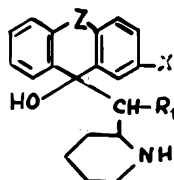
wzór 3



wzór 7



wzór 4



wzór 8