

URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

59 593

Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12 p, 5

Zgłoszono: 14.IV.1967 (P 120 013)

Pierwszeństwo: 22.IV.1966 Szwajcaria

MKP C 07 d 44/00

Opublikowano: 25.VI.1970

UKD

Twórca wynalazku: dr Jeff Hamish Russel

Właściciel patentu: dr A. Wander A. G., Berno (Szwajcaria)

Sposób otrzymywania pochodnych 5,11-metylenoimino-10,
11-dwuwodoro-5H-dwubenzo (a, d) cykloheptenu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania nowych 5,11-metylenoimino-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo(a,d) cykloheptenów o wzorze 1, jak również kwaśnych soli addycyjnych oraz ich czwartorzędowych pochodnych amoniowych. We wzorze 1 R_1 oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, R_2 oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, alkenylowy lub alkinyłowy, przy czym R_1 i R_2 nie mogą równocześnie oznaczać atomu wodoru. Przez niższy rodnik alkilowy, alkenylowy lub alkinyłowy rozumie się grupę zawierającą najwyżej 5 atomów węgla w łańcuchu.

Według wynalazku związki o wzorze 1, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, otrzymuje się w ten sposób, że aminoaldehyd o wzorze 2, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, lub jego reaktywną pochodną, zwłaszcza acetal, w obecności kwasu Lewis'a, poddaje się kondensacji w celu zamknięcia pierścienia, po czym w przypadku, gdy otrzymany związek o wzorze 1 zawiera podstawnik R_1 , a R_2 oznacza atom wodoru ewentualnie związek ten alkiluje się, alkenyluje lub alkinyluje się.

Jako kwasy Lewis'a stosuje się zwłaszcza kwas fosforowy, kwas siarkowy, kwas solny, pięciotlenek fosforu, tlenochlorek fosforu, kwas polifosforowy, trójfluorek boru, chlorek cynku i im podobne. Zamknięcie pierścienia przeprowadza się korzystnie przez ogrzewanie związku wyjściowego w obecności kwasu Lewis'a.

2

Stosowane jako substancje wyjściowe acetale aldehydów o wzorze 2, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, można otrzymać na przykład przez reakcję aminy o wzorze 3, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie z bromoacetalem.

Acetale aldehydów o wzorze 2, w którym R_1 oznacza rodnik alkilowy, R_2 oznacza atom wodoru, można otrzymać poddając reakcji zasadę Schiffa o wzorze 4, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie ze związkiem Grignarda o wzorze 5.

Alkilowanie można przeprowadzić przez reakcję z odpowiednimi aldehydami w obecności środka redukcyjnego, takiego jak kwas mrówkowy lub analogicznie jak alkenylowanie, przez reakcję z reaktywnymi estrami, zwłaszcza halogenkami, alkoholi o wzorze R_2 -OH, w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie.

5,11-metylenoimino-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo(a,d)cyklohepteny o wzorze 1, mogą być otrzymywane i stosowane nie tylko jako wolne zasady lecz również w postaci ich soli, z kwasami takimi jak kwasy chlorowcowodorowe, kwas siarkowy, kwas azotowy, kwas fosforowy, kwas octowy, kwas szczawiowy, kwas malonowy, kwas bursztynowy, kwas jabłkowy, kwas maleinowy lub kwasy toluenosulfonowe.

Czwartorzędowe pochodne amoniowe można otrzymać ewentualnie równocześnie z alkilowaniem związku o wzorze 1, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, a R_2 oznacza atom wodoru, lub

dotatkowo w znany sposób, na przykład przez działanie siarczanami dwualkilowymi, estrami alkilowymi kwasu sulfonowego lub halogenkami alkilowymi.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku wykazują działanie farmakologiczne, które może być wykorzystane w leczeniu chorób nerwowych, zwłaszcza jako środki do centralnego zmniejszania napięcia mięśni lub przeciwdrgawkowe. Działanie szczególnie skuteczne wykazują związki, w których R_1 oznacza wodór, a R_2 niższy rodnik alkilowy, alkenylowy lub alkinyłowy, jak również te związki w których R_1 oznacza rodnik metylowy, a R_2 wodór lub rodnik metylowy.

W tabeli przedstawiono wyniki oddziaływania farmakologicznego związków otrzymanych według wynalazku. Jako miarę oddziaływania na centralne zmniejszenia napięcia mięśni przyjęto utratę przez myszy siły utrzymania się na skośnie ustawionej kratce — tak zwany efekt ześlizgu — przy czym ED 50 oznacza taką dawkę substancji, przy której 50% myszy ześlizguje się z wymienionej kratki. Jako miarę oddziaływania przeciwdrgawkowego podano wyniki prób testu elektrowstrząsowego, przeprowadzonego metodą Goodmann'a i innych; J. Pharmacol 108, 168 (1953), przy czym ED 50 oznacza taką dawkę substancji, przy której 50% zwierząt doświadczalnych (szczurów) jest chronionych przed skurczem tylnych kończyn. Dla oceny wskaźnika terapeutycznego podano również w tabeli toksyczne doustne dawki dla myszy jako DL 50.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku	Efekt ześlizgu ED 50 mg/kg p.o. (mysz)	Elektrowstrząs ED 50 mg/kg p.o. (szczur)	Toksyczność DL 50 mg/kg p.o. (mysz)
1	2	3	4
5,11-metylenoimino-10,11-dwuwodoro-11-metylo-5H-dwubenzo- (a, d) cyklohepten	63	1,1	195
N-metylo-5,11-metylenoimino-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo- (a, d) cyklohepten	160	1,4	>320
N-alkilo-5,11-metylenoimino-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo- (a, d) cyklohepten	140	1,5	320

Czwartorzędowe pochodne amonowe związków według wzoru 1, mogą być również stosowane jako produkty pośrednie do otrzymywania dalszych substancji farmakologicznie czynnych. Przez rozkład wymienionych czwartorzędowych pochodnych amonowych według metody A. W. Hofmann'a dochodzi się do 5-aminometylowanych 5H-dwubenzo-(a,d)cykloheptenów, które mają specyficzne działanie przeciwdrgawkowe.

Przykład I. 6,5 g beta-N-(1-fenilo-1-benzyl)etylo-aminoacetaldehydo-dwuetyloacetalo-szczawianu (temperatura topnienia 145—146°C) podgrzewa się w 50 ml 75% kwasu siarkowego przez 1 godzinę w atmosferze azotu do 100°C. Po ostudzeniu mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się 20 ml wody, alkalizuje 30% ługiem sodowym i wytrząsa sześciokrotnie każdorazowo z 10 ml chloroformu. Wyciągi chloroformowe suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje. Otrzymuje się 3,62 g (99% wydajności teoretycznej) 5,11-metylenoimino-10,11-dwuwodoro-11-metylo-5H-dwubenzo(a,d)cykloheptenu w postaci prawie bezbarwnego oleju. Przez potraktowanie oleju alkoholowym roztworem kwasu solnego otrzymuje się 4,17 g odpowiedniego chlorowodoru w postaci bezbarwnych igieł o punkcie topnienia > 350°C (z metanolu/eteru).

Przykład II. 2,5 g beta-[N-alfa-dwubenzyl-N-metyloamino-acetaldehydo-dwuetyloacetalo-szczawianu (temperatura topnienia 190—192°C) podgrzewa się w 25 ml 75% kwasu siarkowego przez 1 godzinę do 100°C. Po ostudzeniu rozcieńcza się mieszaninę reakcyjną 20 ml wody, alkalizuje 30% ługiem sodowym i pięciokrotnie wytrząsa, każdorazowo z 40 ml eteru. Wyciągi eterowe suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje. Przez potraktowanie etanolowym roztworem kwasu solnego otrzymuje się 3,3 g (94% wydajności teoretycznej) chlorowodoru N-metylo-5,11-metylenoimino-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo(a,d) cykloheptenu w postaci bezbarwnych igieł o temperaturze topnienia 221—222°C [z metanolu/eteru].

Przykład III. 6,5 g 5,11-metylenoimino-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo(a,d)cykloheptenu ogrzewa się z 4,2 ml 30% roztworu formaldehydu i 2,8 g kwasu mrówkowego przez 2 godziny w temperaturze 100°C pod chłodnicą zwrotną. Po ostudzeniu mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się 10 ml wody, alkalizuje 30% ługiem sodowym i pięciokrotnie wytrząsa każdorazowo z 20 ml chloroformu. Wyciągi chloroformowe suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostałość przeprowadza się w zwykły sposób w chlorowodorek, otrzymując 7,6 g (95% teoretycznej wydajności) chlorowodoru N-metylo-5,11-metylenoimino-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo(a,d)cykloheptenu o temperaturze topnienia 221—222°C [z metanolu/eteru], przy czym związek ten jest identyczny z produktem otrzymanym w przykładzie 2.

Przykład IV. 4 g 5,11-metylenoimino-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo(a,d) cykloheptenu ogrzewa się w 50 ml benzenu z 2,2 g bromku allilu i 3,6 g trójetiloaminy przez 4 godziny pod chłodnicą zwrotną. Po ostudzeniu mieszaninę reakcyjną przesącza się, a przesącz odparowuje. Pozostałość przeprowadza się w znany sposób w chlorowodorek, uzyskując 4,96 g (92% wydajności teoretycznej) chlorowodoru N-allilo-5,11-metylenoimino-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo(a,d)cykloheptenu w postaci bezbarwnych igieł o temperaturze topnienia 210—214°C [z metanolu/eteru].

Przykład V. 3,1 g chlorowodoru N-metylo-5,11-metylenoimino-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo(a,d) cykloheptenu (temperatura topnienia

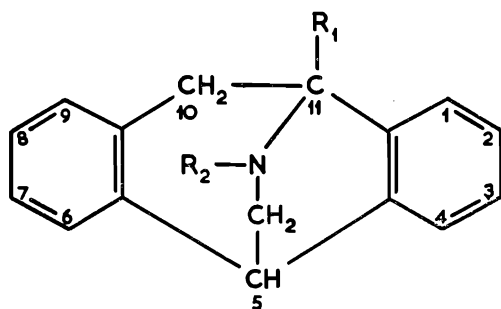
221—222°C) ogrzewa się z 5 ml jodku metylowego w 50 ml metanolu przez 5 godzin pod chłodnicą zwrotną, po czym odparowuje się. Pozostałość wysusza się w acetonie i studzi. Po krótkim czasie wytrąca się 4,7 g (94% wydajności teoretycznej) metylojodku N-metylo-5,11-metylenoimino-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo(a,d)cykloheptenu w postaci bezbarwnych igieł o punkcie topnienia 236—237°C.

Przy analogicznym postępowaniu jak w wyżej wspomnianych przykładach otrzymuje się na przykład niżej podane związki: chlorowodorek N-etylo-5,11-metylenoimino-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo(a,d)cykloheptenu o temperaturze topnienia 216—217°C; chlorowodorek N-n-propylo-5,11-metylenoimino-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo(a,d)cykloheptenu o temperaturze topnienia 255—257°C; chlorowodorek N-propargilo-5,11-metylenoimino-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo(a,d)cykloheptenu o temperaturze topnienia 207—208°C; chlorowodorek N-metylo-5,11-metylenoimino-10,11-dwuwodoro-11-metylo-5H-dwubenzo(a,d)cykloheptenu o temperaturze topnienia 211—214°C; metylojodek N-metylo-5,11-metylenoimino-10,11-dwuwodoro-11-metylo-5H-dwubenzo(a,d)cykloheptenu o temperaturze topnienia 203—206°C; chlorowodorek N-n-butylo-

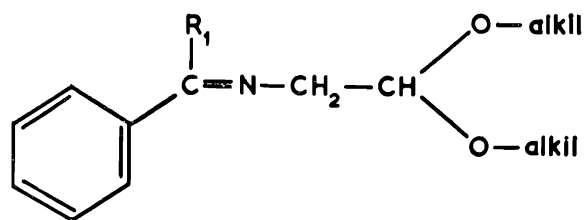
-5,11-metylenoimino-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo(a,d)cykloheptenu o podwójnej temperaturze topnienia 155°C i 217—222°C.

Zastrzeżenie patentowe

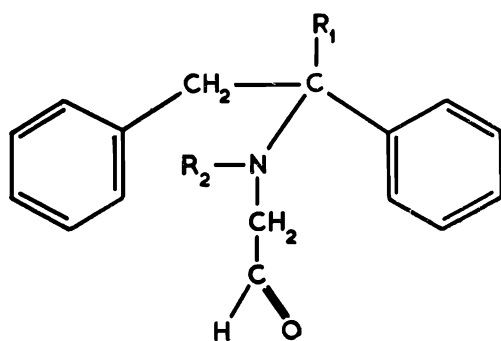
Sposób otrzymywania pochodnych 5,11-metylenoimino-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo(a,d)cykloheptenu o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, R_2 atom wodoru lub rodnik alkilowy, alkenylowy lub alkinyłowy, przy czym R_1 i R_2 nie mogą jednocześnie oznaczać atomów wodoru, **znamienny tym**, że aminoaldehyd o wzorze 2, w którym R_1 i R_2 mają podane wyżej znaczenie, lub jego reaktywną pochodną poddaje się kondensacji w obecności kwasu Lewisa w celu zamknięcia pierścienia, po czym w przypadku, gdy otrzymany związek o wzorze 1 zawiera podstawnik R_1 o wyżej podanym znaczeniu, a R_2 oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową, alkenylową lub alkinyłową, ewentualnie alkiluje się go, alkenyluje lub alkinyluje i otrzymany produkt reakcji wydziela się jako wolną zasadę lub w postaci kwaśnej soli addycyjnej, lub ewentualnie przeprowadza się w czwartorzędową pochodną amoniową.



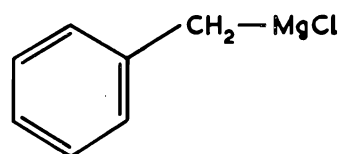
WZÓR 1



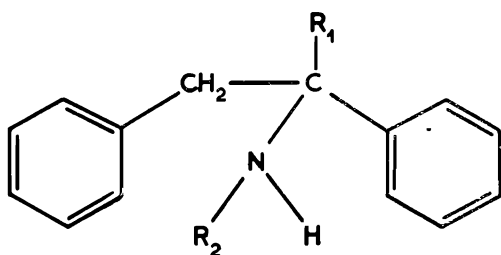
WZÓR 4



WZÓR 2



WZÓR 5



WZÓR 3