



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 07.02.74 (P. 168643)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 01.04.75

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1977

MKP C07d 21/00

Int. Cl.² C07D
407/04

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Kali-Chemie Pharma GmbH, Hannover
(Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania karbaminianów 4 α -hydroksy-2,9-dioksatricy-
klo-[4,3,1,0^{3,7}] dekanów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania karbaminianów 4 α -hydroksy-2,9-dioksatricyklo[4,3,1,0^{3,7}]dekanów o ogólnym wzorze 1, w którym R₁ oznacza rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla i R₂ oznacza wodór, grupę alkilową, nienasycony rodnik alifatyczny o 2—6 atomach węgla albo rodnik cykloalifatyczny o 3—6 atomach węgla albo rodnik aromatyczny o 6 atomach węgla i podwójne wiązanie w położeniu 10, 11 może być uwodornione.

W opisie patentowym RFN nr 1961433 opisano określone 4-hydroksy-2,9-dioksatricyklo[4,3,1,0^{3,7}]dekany oraz ich estry, w których grupa OH lub grupa estrowa znajduje się w położeniu β . Związki te mają nowego rodzaju działanie przytłumiające ośrodkowy układ nerwowy i rozszerzające naczynia.

Obecnie stwierdzono, że nieznaną dotąd C-4-epimerowe alkohole tych związków, ich estry, w szczególności karbaminiany, zarówno po aplikacji dożylniej i dootrzewnowej jak również doustnej działają szybko i niezawodnie w dawkach, które wynoszą tylko ułamek LD₅₀, albo silnie uśmierzająco albo już silnie narkotycznie. Działanie narkotyczne różni się od działania znanych około-
płucnych narkotyków w zakresie dawek skutecznych przez szybsze rozpoczęcie działania po podaniu doustnym, przez brak działania przeciwdrgawkowego, przez brak efektu potęgującego działanie barbituranu po podaniu narkotycznych da-
30

2

wek związków nie uwodornionych w położeniu 10, 11, przez szybkie eliminowanie biotransformacji i w szczególności przez brak działania depresyjnego na ośrodek naczynio-ruchowy i na ośrodek oddechowy przy zastosowaniu dawek, które są w stanie wywołać narkozy trwające do jednej godziny i osiągalne bez dodatkowego stosowania leków. Stany narkozy wywołane przy użyciu małych dawek odpowiadają stanowi snu fizjologicznego, ponieważ zwierzęta doświadczalne pozostają w stanie pozwalającym na ich budzenie. Substancje według wynalazku spełniają tym samym warunki, które według najnowszych wyników badania snu stawia się idealnemu środkowi nasennemu. Dobra zdolność wchłaniania przy podawaniu doustnym i szybkie rozpoczęcie działania są warunkami, które obecnie trzeba stawiać szczególnie także dla środka nasennego albo uspokajającego. Wiadomo jednak, że nie jest dotychczas znany środek nasenny lub uspokajający, który miałby dodatkowo jeszcze tę zaletę, że nie potęguje działania barbituranów. Pomimo dużej liczby znanych około-
płucnych narkotyków, środków nasennych i uspokajających najbardziej rozpowszechniona jest grupa barbituranów, a istnieje stałe zapotrzebowanie na wolne od barbituranów narkotyki, środki nasenne i uspokajające.

Podczas gdy w opisanych w opisie patentowym RFN nr 1961433 alkoholach i estrach grupa hydroksylowa lub grupa acyloksylowa w pozycji 4

znajduje się w położeniu β , w nowych alkoholach grupa 4-hydroksylowa lub estrowa znajduje się w położeniu α . Ta C-4-epimeryzacja wpływa nie tylko na zmianę wszystkich fizycznych wartości charakterystycznych, lecz również na drastyczną zmianę profilu działania.

Epimeryzację przeprowadza się przez utlenianie C-4- β -alkoholi z utworzeniem opisanych w publikacji Urzędu Patentowego RFN DOS nr 2 017 890 2,9-dioksatrycyklo[4,3,1,0^{3,7}]dekanów o wzorze 2, w którym R₁ oznacza rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla i położenie 10, 11 może być uwodornione, po którym następuje redukcja za pomocą wodoroków metali na katalizatorach, np. niklu Raney'a, przy czym C-4- β -alkohole otrzymuje się z ogólną wydajnością 60—80% wydajności teoretycznej. W celu utworzenia karbaminianów związek 4-hydroksylowy poddaje się reakcji z izocyjanianem o ogólnym wzorze R₂NCO, w którym R₂ ma wyżej podane znaczenie.

Niektóre dane fizyczne C-4-epimerów, wytworzonych według przykładów lub w sposób analogiczny, jak opisano w przykładach, zestawiono w tablicy 1.

Różnice działania niektórych par epimerów i niektórych homologicznych α -związków zestawiono w tablicy II.

Tablica I
Wzór 3

Nr próby	R	Temperatura topnienia °C (Kofler)	$[\alpha]_D^{20}$ metanol	podstawnik przy atomie C-4
2067	CH ₃	77—79	+54°	β -OCONHCH ₂ CH ₃ , α -H
2076	CH ₃	123—124	+30°	α -OCONHCH ₂ CH ₃ , β -H
2166	CH ₃	olej	+33°	α -OCONHCH/CH ₃ /2, β -H
2199	CH ₃	olej	+49°	β -OCOCH ₂ CH/CH ₃ /2, α -H
2179	CH ₂ —CH ₃	olej	+17°	α -OCONHCH ₂ CH ₃ , β -H
2230	CH ₃	142	+42°	β -OCONH ₂ , α -H
1767	CH ₃	91—93	— 2°	β -OCONHCH ₂ CH ₃ , α -H
2026	CH ₃	103—105	—31°	α -OCONHCH ₂ CH ₃ , β -H
2057	CH ₃	128—132	0°	β -OCONHCH/CH ₃ /2, α -H
2065	CH ₃	olej	—27°	α -OCONHCH/CH ₃ /2, β -H
2198	CH ₃	130	— 5°	β -OCONH ₂ , α -H
2157	CH ₂ —CH ₃	73—75	—17°	α -OCONHCH ₂ CH ₃ , β -H

Jako kryteria, dające się dobrze zaobserwować i ocenić wybrano zaburzenie koordynacji ruchów, to znaczy bezład, przedłużenie narkozy pod działaniem heksobarbitalu i narkozę. Jeśli np. porówna się parę epimerów o numerach próby 2067 i 2076, to widać wyraźnie, że przy praktycznie jednakowej toksyczności i przy jednakowej, wywołującej bezład dawce tylko α -związek 2076 działa sam narkotycznie, jednak nie przedłuża narkozy heksobarbitalu, podczas gdy β -związek nie działa narkotycznie, jednakże przedłuża działanie narkozy wywołanej przez heksobarbital. W przypadku analogicznej pary epimerów uwodornionych w położeniu C-10 o oznaczeniach próbnych 2057 i 2065 różnice te są jeszcze większe. Jednak tutaj w

Tablica II

Nr próby	LD ₅₀ p.o. mysz mg/kg	LD ₅₀ i.p. mysz mg/kg	beżład mysz mg/kg	narkoza mysz ED ₅₀ i.p. mg/kg	przedłużenie narkozy — heksobarbitalowej mysz mg/kg
2067	872	390	50	—	215
2076	1025	527	50	< 100	—
2179	944	802	< 100	< 100	—
2157	1470	527	—	100	—
2057	1470	1000	147	—	—
2065	156	1118	12	46,4	31,6
1767	1500	890	400	—	—
2026	518	297	68,1	100	31,6

przypadku β -związku nie występuje ani narkoza ani przedłużenie narkotycznego działania heksobarbitalu, za to jednak w przypadku α -związku ma miejsce bardzo silne działanie narkotyczne i poniżej dawki narkotycznej przedłużenie narkotycznego działania heksobarbitalu. Podczas gdy do wy-

wołania bezładu w przypadku β -związku potrzeba jeszcze 147 mg/kg, to w przypadku α -związku potrzeba jeszcze tylko 12 mg/kg. To ponad dziesięciokrotne zwiększenie działania występuje w istocie zgodnie ze zwiększoną toksycznością. Pomimo to relacja ta, to znaczy dawki efektywnej do dawki śmiertelnej, pozostaje stała.

Porównując dalej podane w tablicy 2 efektywne dawki C-4- β -alkoholi z ich estrami, należy stwierdzić również wyraźnie wzmocnienie działania centralnie tłumiącego przy jednoczesnym zredukowaniu toksyczności przy zestryfikowaniu, np. za pomocą kwasu octowego, propionowego, etylkarbamminowego i izopropylkarbamminowego. Potęgowa nie aż do działania narkotycznego nie jest jednak

Tablica III

R	wzór 5		wzór 6	
	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$	$\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$	$\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$
LD ₅₀ p.o. mysz	619 mg/kg	970 mg/kg	327 mg/kg	339 mg/kg
LD ₅₀ i.p. mysz	516 mg/kg	444 mg/kg	244 mg/kg	279 mg/kg
opuszczenie narządu myszy zmniejszona	100 mg/kg	50 mg/kg	100 mg/kg	100 mg/kg
ruchliwość myszy	100 mg/kg	50 mg/kg	50 mg/kg	25 mg/kg
położenie boczne (narkoza), mysz	100 mg/kg	50 mg/kg	100 mg/kg	100 mg/kg
brak odruchu				
Haffnera u myszy	200 mg/kg	100 mg/kg	100 mg/kg	100 mg/kg
próba przyspieszenia				
tętna ED ₅₀				
u myszy	75 mg/kg	112 mg/kg	44 mg/kg	75 mg/kg
prątek balansowy				
ED ₅₀ u myszy	39 mg/kg	50 mg/kg	38 mg/kg	62,5 mg/kg

osiągane przez zestryfikowanie, chociaż lipofilia wobec alkoholu jest znacznie zwiększona.

Skuteczność narkotyczna 2,9-dioksatrycyklo-[4,3,1,0^{3,7}] dekanów według wynalazku jest widocznie związana stereospecyficznie z konfiguracją C-4- α , jak to wynika jednoznacznie z par C-4-epimerów, przytoczonych w tablicy 2.

Działanie uspokajające i nasenne związków według wynalazku stwierdzono również przez zaszczepianie u białej myszy. Jako przykład podano w następującej tablicy III odpowiednie testy z 4- α -N-allilokarbaminianami lub 4- α -N-propylokarbaminianami.

Przykład I. Synteza 4- α -hydroksy-8-metoksy-3-metylo-10-metyleno-2,9-dioksatrycyklo [4,3,1,0^{3,7}] dekanu /2090/. 9,56 g wytworzonego według publikacji Urzędu Patentowego RFN DOS nr 2 027 890 8-metoksy-3-metylo-10-metyleno-2,9-dioksatrycyklo [4,3,1,0^{3,7}] dekan-4-onu rozpuszcza się w 150 ml suchego eteru i roztwór wkrapla się powoli w atmosferze azotu do zawiesziny 2,2 g alaniumu litu /LiAlH₄/ w 150 ml suchego eteru. Następnie gotuje się w ciągu godziny pod chłodnicą zwrotną, potem oziębia do temperatury 20°C i wsad wylewa na wodę z lodem. Po dodaniu siarczanu amonu ekstrahuje się kilkakrotnie eterem. Połączone ekstrakty eterowe suszy się nad siarczanem sodu, kieruje za pomocą niewielkiej ilości węgla kostnego, sączy i zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem. Wydajność wynosi 9,3 g krystalizatu, to znaczy 96,4% wydajności teoretycznej.

Przykład II. Karbaminian 8-metoksy-3-metylo-10-metyleno-2,9-dioksatrycyklo[4,3,1,0^{3,7}]dekano-4- α -etylowy (2076). 5 g 4- α -hydroksy-8-metoksy-3-metylo-10-metyleno-2,9-dioksatrycyklo[4,3,1,0^{3,7}]dekano (2090) rozpuszcza się w 50 ml suchego benzenu i wsad po dodaniu 2,5 ml izocyjanianu etylowego i 3 kropel kwasu octowego lodowatego miesza się w ciągu 1,5 godziny w temperaturze 60°C.

Po pozostawieniu w ciągu nocy w temperatu-

rze pokojowej odparowuje się benzen pod zmniejszonym ciśnieniem, przy czym pozostałość krystalizuje. Wydajność surowego karbaminianu 8-metoksy-3-metylo-10-metyleno-2,9-dioksatrycyklo[4,3,1,0^{3,7}]dekano-4- α -etylowego wynosi 6,7 g, to znaczy 99,5% wydajności teoretycznej. Do analizy przekształca się z eteru/n-heksanu.

Za pomocą tego związku przeprowadzono dodatkowo badania na kotach i psach. Przy wstrzyknięciu dożylnym LD₅₀ 226 mg/kg u kota po podaniu 5 mg/kg dożylnie czas trwania narkozy wynosi 10 minut, przy aplikacji 10 mg/kg dożylnie 25 minut i przy aplikacji 15 mg/kg dożylnie 60 minut.

U psa można wytworzyć jednogodziną narkozę za pomocą 17,5 mg/kg iniekcji dożylnych.

Przykład III. Wytwarzanie 4- α -hydroksy-8-metoksy-3,10-dwumetylo-2,9-dioksatrycyklo[4,3,1,0^{3,7}]dekano (1561). (Materiał wyjściowy do wytwarzania związków według wynalazku, w których wiązanie podwójne 10, 11 jest uwodornione). 4 g 3,10-dwumetylo-8-metoksy-2,9-dioksatrycyklo[4,3,1,0^{3,7}]dekano-4-onu, wytworzonego według publikacji Urzędu Patentowego RFN DOS nr 2 027 890, redukuje się analogicznie jak opisano w przykładzie I za pomocą LiAlH₄ w suchym eterze, przy czym otrzymuje się 4- α -hydroksy-3,10-dwumetylo-8-metoksy-2,9-dioksatrycyklo[4,3,1,0^{3,7}]dekano (1561) praktycznie z wydajnością ilościową, to znaczy 4,0 g.

Przykład IV. Wytwarzanie karbaminianu 8-metoksy-3,10-dwumetylo-2,9-dioksatrycyklo[4,3,1,0^{3,7}]dekano-4- α -etylowego (2026). 5,0 g 4- α -hydroksy-8-metoksy-3,10-dwumetylo-2,9-dioksatrycyklo[4,3,1,0^{3,7}]dekano i 5 ml izocyjanianu etylowego rozpuszcza się w benzenie i zadaje niewielką ilość kwasu octowego jako katalizatora. Po upływie kilku godzin przyłączenie izocyjanianu etylowego do alkoholu z utworzeniem odpowiedniego karbaminianu przebiega praktycznie ilościowo. Najpierw zobojętnia się za pomocą wodorowęglanu sodu, następnie przemycza wobec wody i fazę benzenową zatęża po wysuszeniu. Otrzymuje się na-

tychmiast biały krystalizat. Wydajność karbaminianu 8-metoksy-3,10-dwumetylo-2,9-dioksatrycyklo[4,3,1,0^{3,7}]dekanu-4- α -etylowego (2026) jest praktycznie ilościowa.

Przykład V. (przykład porównawczy). Wytwarzanie 8-metoksy-3-metylo-10-metyleno-2,9-dioksatrycyklo[4,3,1,0^{3,7}]dekanu-4- β -karbaminianu (2230). 6 g 4- β -hydroksy-8-metoksy-3-metylo-10-metyleno-2,9-dioksatrycyklo[4,3,1,0^{3,7}]dekanu miesza się z 7 g etylouretanu i 0,4 g izopropylanu glinu i wsad ogrzewa się w ciągu 5 godzin w temperaturze 150—154°C pod ciśnieniem 200 torów. Zakończenie reakcji można stwierdzić na przedestylowanej ilości etanolu. Pod koniec reakcji pod zmniejszonym ciśnieniem 50 torów zostaje oddestylowana główna ilość nadmiaru etylouretanu, przy czym pozostaje żółtawa pozostałość o wysokiej lepkości. Oczyszcza się ją chromatograficznie na żelu krzemionkowym i żądany karbaminian krystalizuje z etanolu/czterochloru węgla. Wydajność 8-metoksy-3-metylo-10-metyleno-2,9-dioksatrycyklo[4,3,1,0^{3,7}]dekanu-4- β -karbaminianu (2230) wynosi 87,3% wydajności teoretycznej.

Przykład VI. 4- α -N-allilo-karbaminoilo-3-metylo-10-metyleno-8-metoksy-2,9-dioksatrycyklo[4,3,1,0^{3,7}]dekan. 5 g 4- α -hydroksy-3-metylo-10-metyleno-8-metoksy-2,9-dioksatrycyklo[4,3,1,0^{3,7}]dekanu i 6,5 g izocyjanianu allilu rozpuszczonych w 70 ml suchego benzenu ogrzewa się w ciągu 24 godzin pod chłodnicą zwrotną. Potem mieszaninę reakcyjną odparowuje się najpierw pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość w celu usunięcia nadmiaru izocyjanianu allilu zadaje się 50 ml etanolu i ponownie zateża pod zmniejszonym ciśnieniem. Następnie pobiera się za pomocą 150 ml wody i ekstrahuje czterokrotnie za pomocą 100 ml eteru. Połączone fazy eterowe suszy się nad siarczanem magnezu, klaruje za pomocą niewielkiej ilości węgla i po przesączeniu odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 7,5 g krystalicznego produktu surowego. Po przekrystalizowaniu z eteru/heksanu w stosunku objętościowym 1:9 otrzymuje się 4,5 g białych kryształów, co stanowi 71,5%, wydajności teoretycznej.

$C_{15}H_{21}NO_5$, ciężar cząsteczkowy: 295,35, temperatura topnienia 98—101°C (Kofler, niekorygowana), $[\alpha]^{23}_D + 38^\circ$ (metanol).

Przykład VII. 4- α -N-allilokarbaminoilo-3,10-dwumetylo-8-metoksy-2,9-dioksatrycyklo[4,3,1,0^{3,7}]dekan. 4,5 g 4- α -hydroksy-3,10-dwumetylo-8-metoksy-2,9-dioksatrycyklo[4,3,1,0^{3,7}]dekanu ogrzewa się z 4 g izocyjanianu allilu w benzenie z dodatkiem kilku kropel kwasu octowego lodowatego w ciągu 24 godzin w temperaturze 50—60°C i następnie poddaje obróbce analogicznie jak opisano w przykładzie I.

Po przekrystalizowaniu produktu surowego w ilości 6,0 g z n-heksanu/eteru dwuetylowego w

stosunku objętościowym 1:9 otrzymuje się 4,2 g białego krystalizatu, co stanowi 67% wydajności teoretycznej.

$C_{15}H_{23}NO_5$, ciężar cząsteczkowy 297,35, temperatura topnienia 56—58°C (Kofler, niekorygowana), $[\alpha]^{22}_D - 32^\circ$ (metanol).

Przykład VIII. 4- α -cykloheksylo-karbaminoilo-3,10-dwumetylo-8-metoksy-2,9-dioksatrycyklo[4,3,1,0^{3,7}]dekan. 5 g 4- α -hydroksy-3,10-dwumetylo-8-metoksy-2,9-dioksatrycyklo[4,3,1,0^{3,7}]dekanu gotuje się z 5 g izocyjanianu cykloheksyloвого w 70 ml benzenu z dodatkiem 3 kropel kwasu octowego lodowatego w ciągu 6 godzin pod chłodnicą zwrotną i poddaje przeróbce analogicznie jak opisano w przykładzie I. Otrzymany najpierw oleisty produkt surowy można krystalizować z n-heksanu. Wydajność wynosi 6,2 g, to znaczy 78% wydajności teoretycznej. Otrzymuje się białe kryształy. $C_{18}H_{29}NO_5$, ciężar cząsteczkowy 339,43, temperatura topnienia 109—110°C (Kofler, niekorygowana), $[\alpha]^{21}_D - 26^\circ$ (metanol).

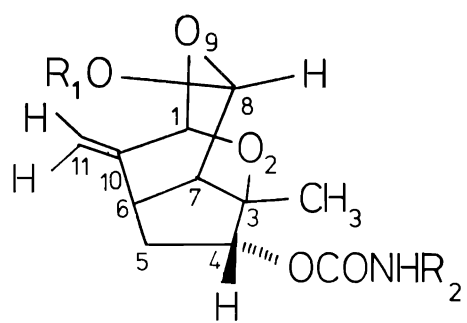
Przykład IX. 4- α -cykloheksylo-karbaminoilo-3-metylo-10-metyleno-8-metoksy-2,9-dioksatrycyklo[4,3,1,0^{3,7}]dekan. 6,5 g 4- α -hydroksy-3-metylo-10-metyleno-8-metoksy-2,9-dioksatrycyklo[4,3,1,0^{3,7}]dekanu poddaje się reakcji w benzenie z 15 g izocyjanianu cykloheksyloвого i przeróbce analogicznie jak opisano w przykładzie IV. Ponieważ produkt końcowy nie może jednak być wykrywalizowany, podejmuje się oczyszczanie metodą chromatograficzną na żelu krzemionkowym na płytkach grubowarstwowych, z zastosowaniem 17 płytek 20×20, środek nośny: n-heksan, ester etylowy kwasu octowego, n-propanol w stosunku objętościowym 70:24:16.

Wydajność wynosi 5,5 g bezbarwnego oleju, to znaczy 59% wydajności teoretycznej.

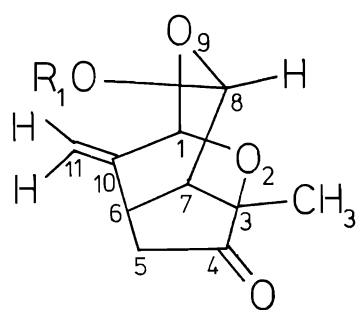
$C_{18}H_{27}NO_5$, ciężar cząsteczkowy 337,40, $[\alpha]^{21}_D + 62^\circ$ (metanol).

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania karbaminianów 4- α -hydroksy-2,9-dioksatrycyklo[4,3,1,0^{3,7}]dekanów o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla i R_2 oznacza wodór, grupę alkilową, nienasycony rodnik alifatyczny o 2—6 atomach węgla, rodnik cykloalifatyczny o 3—6 atomach węgla albo rodnik aromatyczny o 6 atomach węgla i podwójne wiązanie w położeniu 10, 11 może być uwodornione, **znamienny tym**, że 2,9-dioksatrycyklo[4,3,1,0^{3,7}]dekanony o ogólnym wzorze 2 poddaje się redukcji za pomocą wodorków metali i otrzymany alkohol poddaje się reakcji z izocyjanianami o ogólnym wzorze R_2NCO , w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie.



Wzór 1



Wzór 2