

2

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

66740

Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12o,25

Zgłoszono: 09.V.1967 (P 120 462)

Pierwszeństwo: 10.V.1966 Szwajcaria

MKP C07c 87/28

Opublikowano: 16.IV.1973

UKD

Twórca wynalazku: Jeff Hamish Russel

Właściciel patentu: Merck & Co., Inc., Rahway (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania 5-metyloamino-10, 11 dwuwodoro-5H — dwubenzo (a, d)-cykloheptenów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych 5-metyloamino-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo/a,d/cykloheptenów o wzorze 1 jak również ich soli addycyjnych z kwasami.

We wzorze 1 R_1 oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, R_2 oznacza niższą grupę alkilową, alkenylową lub alkinyłową, R_3 oznacza niższą grupę alkilową. Pod nazwą grupy alkilowej, alkenylowej lub alkinyłowej rozumie się grupy o co najwyżej 3 atomach węgla. Wymienione związki, jak to wynika z testu elektrowstrząsowego (metoda Goodmann'a i inn. I. Pharmacol, 108, 168 /1953 r./) wykazują silne działanie przeciwkonwulsyjne i dlatego stosowane są jako środki przeciwpileptyczne.

Związki o wzorze ogólnym 1 otrzymuje się przez działanie na reaktywne estry alkoholi o wzorze 2, w którym R_1 ma wymienione znaczenie, aminą, o wzorze HNR_2R_3 , w którym R_2 i R_3 mają wymienione wyżej znaczenia.

Reakcja może przebiegać przy ogrzewaniu umiarkowanym aż do silnego składników reakcji w obojętnym rozpuszczalniku jak benzen, toluen lub ksylen, i przy nadmiarze zastosowanej aminy lub innej zasady wiążącej kwas, jak trójetyloamina. Jako reaktywne estry alkoholi o wzorze 2 nadają się szczególnie: estry chlorowodoru lub kwasu p-toluenosulfonowego.

Estry stosowane jako produkty wyjściowe, wytwarza się przez estryfikację alkoholi o wzorze 2, np. za pomocą chlorku tionylu. Alkohole ze swej

2

strony mogą być otrzymywane przez redukcję odpowiednich kwasów, które z kolei wytwarza się z odpowiednich nitryli.

Ponadto związki o wzorze ogólnym 1 otrzymuje się, jeśli pierwszorzędową lub drugorzędową aminę o wzorze 3, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, alkiluje się, alkenyluje lub alkinyluje do pożądanego trzeciorzędowej aminy.

Alkilowanie prowadzi się przez reakcję z odpowiednim aldehydem przy zastosowaniu środka redukującego, jak kwas mrówkowy, lub jak alkenyloowanie lub alkinyloowanie, przez działanie reaktywnymi estrami odpowiednich alkoholi, zwłaszcza halogenkami.

Potrzebne jako materiały wyjściowe aminy otrzymuje się korzystnie przez redukcję odpowiednich nitryli. Drugorzędowe aminy powstają np. przez reakcję reaktywnych estrów alkoholi o wzorze 2 z aminami o wzorze H_2N-R_2 , w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie.

Odmiana sposobu wytwarzania związków o wzorze 1, w którym R_2 i R_3 oznaczają grupy alkilowe, polega na tym, że rozszczepia się redukcją czwartorzędowe sole amoniowe o wzorze 4, w którym R_1 , R_2 , R_3 mają wyżej podane znaczenie, a X^+ oznacza resztę kwasową, zwłaszcza jon chlorowcowy lub uwodornia 5-metyloamino-5H-dwubenzo/a, d/cyklohepteny o wzorze 5, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej wymienione znaczenie.

Rozszczepienie redukcyjne można przeprowadzić z amalgamatem sodu w roztworze alkoholowym albo ze stopem niklu Raney'a w roztworze alkalicznym.

Sole aminowe o wzorze 4, stosowane jako materiały wyjściowe, mogą być otrzymane, z 5,11-metylenoamino-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo/a, d/cykloheptenów o wzorze 5, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, przez przeprowadzenie ich w związki czwartorzędowe za pomocą środków alkilujących, alkenylujących lub alkinylujących.

Uwodornienie prowadzi się przeważnie w organicznym rozpuszczalniku, jak alkohol lub ester, przez traktowanie wodorem w obecności katalizatora, jak pallad osadzony na węglu, nikiel Raney'a, platyna, itp.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku, odpowiadające wzorowi 1 mogą być wytwarzane i stosowane zarówno jako wolne zasady jak też w postaci soli addycyjnych z odpowiednimi kwasami, jak kwasy chlorowcowodorowe, kwasy toluenosulfonowe, kwas siarkowy, kwas azotowy, kwas fosforowy, kwas octowy, kwas szczawiowy, kwas młonnowy, kwas bursztynowy, kwas jabłkowy, kwas maleinowy lub kwas winowy.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej wynalazek.

Przykład I. 2,57 g 5-chlorometylo-10,11-dwuwodoro-11-metylo-5H-dwubenzo/a, d/cykloheptenu (temperatura wrzenia 129—132°C) 0,3 tora/ i 1,5 g dwumetyloaminy ogrzewa się w 40 ml benzenu w rurze do zatapiania w ciągu 7 godzin w temperaturze 110°C. Następnie mieszaninę reakcyjną studzi się, przemywa sześciokrotnie wodą i wytrząsa czterokrotnie z 2n kwasem solnym. Kwaśne wyciągi wodne alkalizuje się 2n ługiem sodowym i pięciokrotnie wytrząsa się chloroformem. Wyciąg chloroformowy przemywa się jednokrotnie wodą, suszy siarczanem sodowym i odparowuje. Otrzymany olej przeprowadza się w chlorowodorek, przy czym po przekrystalizowaniu metanolu/eteru otrzymuje się 2,5 g (83% teorii) chlorowodoru 5-N,N-dwumetylo-etyloamino-10,11-dwuwodoro-11-metylo-5H-dwubenzo/a, d/cykloheptenu w postaci bezbarwnych igieł o temperaturze topnienia 245—246°C.

Przykład II. 6 g 5-metyloamino-10,11-dwuwodoro-11-metylo-5H-dwubenzo/a, d/cykloheptenu/ chlorowodorek: temperatura topnienia 244—248°C/ z 5,4 g 35% roztworu formaldehydu i z 4,65 g kwasu mrówkowego ogrzewa się przez 3 godziny pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się następnie pod próżnią, zadaje się wodą, alkalizuje 2n ługiem sodowym i pięciokrotnie wytrząsa z chloroformem. Wyciąg chloroformowy przemywa się wodą, suszy siarczanem sodowym i odparowuje. Oleistą pozostałość przeprowadza się w chlorowodorek, przy czym po przekrystalizowaniu z metanolu/eteru otrzymuje się 5,5 g (72% teorii) chlorowodoru 5-N,N-dwumetylo-metyloamino-10,11-dwuwodoro-11-metylo-5H-dwubenzo/a, d/cykloheptenu w postaci bezbarwnych igieł o temperaturze topnienia 245—246°C, który to produkt jest identyczny ze związkiem otrzymanym w przykładzie I.

Przykład III. 3,0 g 5-N-metylometyloamino-16,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo/a, d/cykloheptenu/ chlorowodorek: temperatura topnienia 256—257°C/ z 1,3 g trójetiloaminy i 1,55 g bromku allilu w 35 ml toluenu ogrzewa się przez 12 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie mieszaninę reakcyjną filtruje się, przemywa wodą, suszy siarczanem sodowym i odparowuje. Oleistą pozostałość przeprowadza się w chlorowodorek, przy czym po przekrystalizowaniu z metanolu eteru otrzymuje się 3,5 g (88% teorii) chlorowodoru 5-(N-metylo, N-allilo)-metyloamino-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo/a, d/cyklopentenu w postaci bezbarwnych igieł o temperaturze topnienia 205—206°C.

Przykład IV. 10 g 5-N,N-dwumetylometyloamino-5H-dwubenzo/a, d/cykloheptenu (chlorowodorek: temperatura topnienia 207—209°C) uwodarnia się wodorem w 250 ml absolutnego etanolu w obecności niklu Raney'a w temperaturze 45°C pod normalnym ciśnieniem. Następnie w celu oddzielenia katalizatora mieszaninę reakcyjną filtruje się i na koniec odparowuje. Otrzymuje się 9,7 g (97% teorii) oleistej pozostałości stanowiącej 5-N,N-dwumetylometyloamino-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo/a, d/cyklohepten. Przez traktowanie tej pozostałości etanolem w roztworze kwasu solnego otrzymuje się odpowiedni chlorowodorek, który po krystalizowaniu z metanolu-eteru wykazuje temperaturę topnienia 290—291°C.

Przykład V. Do zawiesiny 1,35 g jodometyliku N-metylo-5,11-metyloamino-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo/a, d/cykloheptenu (temperatura topnienia 236—237°C) w 15 ml 20% ługu sodowego dodaje się małymi porcjami chłodząc i mieszając 1,4 g stopu niklu Raney'a.

Mieszaninę reakcyjną miesza się dalej przez 4 godziny i powoli ogrzewa do 40°C. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną pięciokrotnie wytrząsa się z eterem. Wyciąg eterowy ekstrahuje się czterokrotnie 2n kwasem solnym i kwaśne wyciągi alkalizuje się 30% ługiem sodowym i pięciokrotnie wytrząsa się z eterem. Wyciągi eterowe przemywa się wodą, suszy siarczanem sodowym i odparowuje. Otrzymaną oleistą pozostałość przeprowadza się w chlorowodorek, przy czym po przekrystalizowaniu z metanolu eteru otrzymuje się 0,64 g (62% teorii) chlorowodoru 5-N,N-dwumetylometyloamino-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo/a, d/cykloheptenu w postaci bezbarwnych igieł o temperaturze topnienia 290—291°C, który to produkt jest identyczny ze związkiem otrzymanym w przykładzie IV.

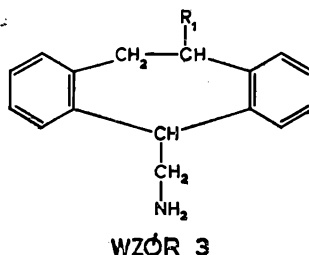
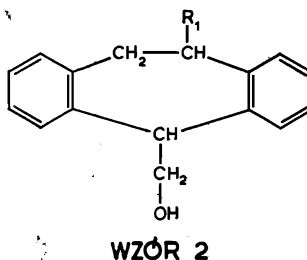
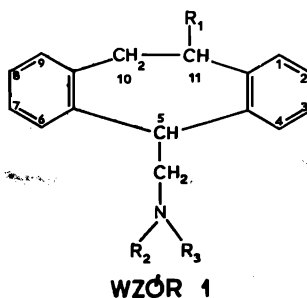
Przy analogicznym postępowaniu jak w wyżej wspomnianych przykładach otrzymuje się z odpowiednich materiałów wyjściowych produkty podane dalej przykładowo w następującej tabeli. W tabeli tej R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenia.

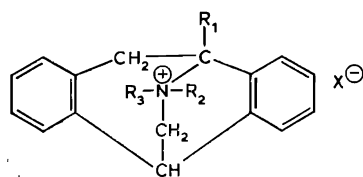
Przykład	R_1	R_2	R_3	Temperatura topnienia
VI	H	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	chlorowodorek; 250°C (rozkład)
VII	H	$-\text{CH}_2-\text{C}=\text{CH}$	$-\text{CH}_3$	chlorowodorek; 214—215°C
VIII	H	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{CH}_3$	chlorowodorek; 255—260°C

1. Sposób wytwarzania 5-metyloamino-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo/a,d/cykloheptenów o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, R_2 oznacza niższą grupę alkilową, alkenylową lub alkinyłową, a R_3 oznacza niższą grupę alkilową, **znamienny tym**, że na reaktywny ester alkoholu o wzorze 2, w którym R_1 ma wyżej wymienione znaczenie, działa się aminą o wzorze HNR_2R_3 , w którym R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenia, albo pierwszorzędową lub drugorzędową aminę o wzorze 3, w którym R_1 ma wyżej wymienione znaczenie, alkiluje się, alkenyluje lub alkinyluje do pożądanej trzeciorzędowej aminy, po czym otrzymany produkt reakcji wyodrębnia się

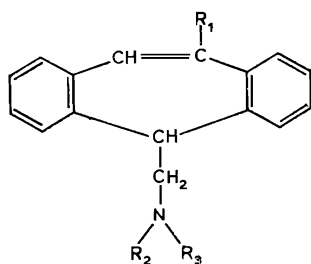
w postaci wolnej zasady lub w postaci soli addycyjnej z kwasem.

2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym R_2 i R_3 oznaczają grupy alkilowe, a R_1 ma wyżej podane znaczenie, czwartorzędowe sole amoniowe o wzorze 4, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, a X przedstawia resztę kwasową, rozszczepia się redukcyjnie, albo 5-metyloamino-5H-dwubenzo/a,d/cyklohepten o wzorze 5, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej wymienione znaczenia, uwodornia się, po czym otrzymany produkt reakcji wyodrębnia się w postaci wolnej zasady albo w postaci soli addycyjnej z kwasem.

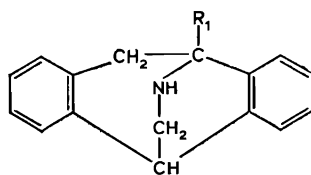




WZÓR 4



WZÓR 5



WZÓR 6