

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWAURZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY 63147

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12 q, 37

Zgłoszono: 09.XII.1966 (P 117 901)

Pierwszeństwo: 10.XII.1965 Szwajcaria

MKP C 07 c, 87/28

Opublikowano: 20.VIII.1971

UKD

CIBA S.A., Bazylea, Szwajcaria

Sposób wytwarzania etanoantracenów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania etanoantracenów o wzorze 1, w którym A oznacza grupę dwumetyloaminową lub dwuetyloaminową, oraz które zawierają w pozycji 2- lub 3- atom chloru, ewentualnie w postaci ich soli.

Nowe związki odznaczają się cennymi właściwościami farmakologicznymi. I tak wykazują one działanie centralnie hamujące, charakteryzujące się przeciwdziałaniem wobec substancji psychomotorycznych, jak na przykład meskalina, jak również przez zahamowanie spinalnego przenoszenia refleksu, ponadto działanie histaminolityczne i dlatego mogą znaleźć zastosowanie jako leki psychotropowe, uspokajające w medycynie i weterynarii. Ich działanie psychotropowe jest wyraźniejsze i bardziej długotrwałe, niż działanie znanych etanoantracenów. Nowe związki mogą dalej służyć jako produkty wyjściowe lub pośrednie do wytwarzania innych cennych połączeń.

Szczególnie wartościowy jest z punktu widzenia jego właściwości farmakologicznych 2-chloro-9-dwuetyloamino-metylo-9,10-etano-(1,2)-antracen o wzorze 2.

Nowe związki wytwarza się znanymi metodami, np. w ten sposób, że związki o wzorze 3, które zawierają w pozycji 2 albo 3 atom chloru, i w których Y oznacza reaktywnie zestryfikowaną grupę hydroksylową, poddaje się reakcji z dwumetyloaminą lub dwuetyloaminą.

Reaktywnie zestryfikowaną grupę hydroksylową stanowi przede wszystkim grupa hydroksylowa zestryfikowana silnym kwasem organicznym lub nieorganicznym, jak przede wszystkim kwasem chlorowodorowym,

2

jak kwas chlorowodorowy, bromowodorowy lub jodowodorowy, albo kwasem sulfonowym, jak kwasem arylosulfonowym, np. kwasem p-toluenosulfonowym.

Nowe związki otrzymuje się również, jeśli w związkach o wzorze 4, które zawierają w pozycji 2 albo 3 atom chloru, i w których X oznacza grupę dwumetylo- lub dwuetyloaminometylową, w którym co najmniej jedna z sąsiadujących z atomem azotu grup metylenowych jest zastąpiona przez grupę karbonylową, redukuje się grupy karbonyłowe do grup metylenowych, np. przez reakcję z powszechnie stosowanymi środkami redukującymi amid, jak wodorek litowo-glinowy lub analogiczne środki.

Nowe związki otrzymuje się również, jeśli związki o wzorze 4, które zawierają w pozycji 2 albo 3 atom chloru, i w których X oznacza grupę dwumetylo- lub dwuetyloaminometylową, w którym w położeniu α do atomu azotu znajduje się grupa hydroksylowa, albo odpowiedni związek z podwójnym wiązaniem C—N poddaje się redukcji. Redukcję przeprowadza się przy zastosowaniu zwykłych środków redukujących, jak przede wszystkim wodoroków metali, np. podwójnych wodoroków metali lekkich, jak borowodoroki metali alkalicznych, albo katalitycznie aktywowanego wodoru, przy czym jako katalizatory stosuje się korzystnie tlenek platyny lub nikiel Raney'a.

Nowe związki otrzymuje się również, jeśli związki o wzorze 4, które zawierają w pozycji 2 albo 3 atom chloru, i w których X oznacza grupę metyloaminometylową lub etyloaminometylową, poddaje się metylowaniu

lub etylowaniu. Reakcję przeprowadza się korzystnie przez wymianę z reaktywnymi estrami, np. wymienionymi wyżej, metanolu lub etanolu.

Sposób wytwarzania nowych związków polega dalej na tym, że związek o wzorze 5, który zawiera w pozycji 2 lub 3 atom chloru, i w którym A ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z etylenem. Można ewentualnie stosować podwyższoną temperaturę i/albo ciśnienie i/albo katalizatory.

Przedmiot wynalazku stanowią także takie postaci wykonania sposobu, w których stosuje się substancję wyjściową tworzącą się w warunkach reakcji lub stosuje w postaci soli. Można więc np. stosować jako substancję wyjściową odpowiednie związki 9-formylowe i poddawać je w odpowiednich warunkach redukujących reakcji z dwumetyloaminą lub dwuetyloaminą, albo odpowiednie związki, które zawierają w pozycji 9 grupę aminową, metyloaminową albo etyloaminometylową, poddać reakcji z formaldehydem lub z aldehydem octowym w obecności środków redukujących, przy czym jako produkty pośrednie powstają wymienione związki, w których X oznacza rodnik hydroksyaminowy lub odpowiedni czwartorzędowy rodnik z podwójnym wiązaniem C—N.

Dalej można wyjść także ze związków, w których X przedstawia grupę aminometylową i wymienić je z reaktywnymi estrami metanolu lub etanolu. Powstają przy tym pośrednio wspomniane wyżej związki, w których X oznacza grupę metyloaminometylową lub etyloaminometylową.

Wymienione reakcje zostają przeprowadzone w zwykły sposób w obecności lub nieobecności środków rozcieńczających, zagęszczających i/albo katalizacyjnych, przy obniżonej, normalnej lub podwyższonej temperaturze, w danym przypadku w zamkniętym naczyniu. Substancje wyjściowe są znane albo można je otrzymać znanymi sposobami.

Nowe związki w zależności od warunków reakcji i substancji wyjściowych otrzymuje się w wolnej postaci lub w postaci ich soli. Sole nowych związków można przeprowadzić znanym sposobem w wolne związki, np. kwaśne sole addycyjne przez reakcję ze środkiem zasadowym. Z drugiej strony otrzymane w danym przypadku wolne zasady mogą tworzyć sole z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi.

Do wytwarzania kwaśnych soli addycyjnych stosuje się szczególnie kwasy nadające się do zastosowania leczniczego, np. kwasy chlorowodorowe, przykładowo kwas solny lub bromowodorowy, kwas nadchlorowy, kwas azotowy lub kwas rodanowodorowy, kwasy siarkowe lub fosforowe, albo kwasy organiczne, jak kwas mrówkowy, kwas octowy, kwas propionowy, kwas glikolowy, kwas mlekowy, kwas pirogronowy, kwas szczawowy, kwas malonowy, kwas bursztynowy, kwas maleinowy, kwas fumarowy, kwas jabłkowy, kwas winowy, kwas cytrynowy, kwas askorbinowy, kwas hydroksymaleinowy, kwas dwuhydroksymaleinowy, kwas benzoesowy, kwas femylooctowy, kwas 4-aminobenzoesowy, kwas 4-hydroksybenzoesowy, kwas antranilowy, kwas cynamonowy, kwas migdałowy, kwas salicylowy, kwas 4-aminosalicylowy, kwas 2-fenoksybenzoesowy, kwas 2-acetoksybenzoesowy, kwas metanosulfonowy, kwas etanosulfonowy, kwas hydroksyetanosulfonowy, kwas benzenosulfonowy, kwas p-toluenosulfonowy, kwas naltalenosulfonowy albo kwas sulfanilowy, albo metionina.

tryptofan, lizyna lub arginina. Mogą przy tym występować mono- lub polisole.

Nowe związki mogą być zastosowane jako środki lecznicze w postaci preparatów farmaceutycznych, zawierających te związki razem z nośnikami farmaceutycznymi, organicznymi lub nieorganicznymi, stałymi lub ciekłymi, które są przystosowane do podawania enteralnego, np. oralnego lub parenteralnego. Do ich utworzenia wchodzi także substancje, które nie reagują z nowymi związkami, jak np. woda, żelatyna, cukier mlekowy, skrobia, stearynian magnezu, talk, oleje roślinne, alkohole benzytowe, guma, polialkilenoglikole, cholesteryna lub inne znane nośniki środków leczniczych.

Preparaty farmaceutyczne mogą występować np. jako tabletki, drażetki, opłatki albo w postaci ciekłej jako roztwory, zawiesiny lub emulsje. Mogą być one wyjałowione i/lub zawierać substancje pomocnicze, jak środki konserwujące, stabilizujące, zwilżające lub emulgujące, sole zmieniające ciśnienie osmotyczne lub bufory. Mogą one także zawierać jeszcze inne terapeutycznie wartościowe substancje.

Nowe związki mogą być także zastosowane w weterynarii, na przykład w jednej z wyżej wymienionych postaci, albo w hodowli i karmieniu zwierząt w postaci środków pokarmowych lub środków dodatkowych do pokarmu dla zwierząt. Stosuje się przy tym na przykład zwykłe środki zmiękczające i rozcieńczające albo środki pokarmowe.

Temperatury podano w następujących przykładach w stopniach Celsjusza.

Przykład I. Roztwór 23 g 2-chloro-9-metyloamino-metylo-9,10-dwuodoro-9,10-(1,2)-antracenu w 100 ml kwasu mrówkowego i 10 ml 30% formaliny ogrzewa się w ciągu 4 godzin w temperaturze 90°. Następnie dodaje się 500 ml wody i alkalizuje przez dodanie 10-n ługu sodowego. Wydziela się olej, który zostaje wyekstrahowany eterem. Po wyschnięciu i odparowaniu rozpuszczalnika pozostaje 2-chloro-9-dwumetyloaminometylo-9,10-dwuodoro-9,10-etano-(1,2)-antracen o wzorze 6, którego chlorowoderek topnieje w temperaturze 244—245° (wydajność 93%).

Mieszaninę 42 g 2-chloroantracenu, 54 g N-metyloformamidu, 60 g tlenochloru fosforu i 40 cm³ dwuchlorobenzenu ogrzewa się mieszając w ciągu 2 godzin w temperaturze 90—95°. Następnie dodaje się roztwór 280 g octanu sodu (krystalicznego) w 500 cm³ wody. Wytrąca się osad, który się odsąca i wygotowuje z etanolem. Gorący roztwór etanolu zostaje przesączony. W trakcie chłodzenia przesącza wydziela się 2-chloroantraceno-(9)-aldehyd w postaci żółtych igieł, które po przekształtowaniu z kwasu octowego lodowatego topnieją w temperaturze 148—150°.

Roztwór 14,0 g 2-chloroantraceno-(9)-aldehdu w 200 cm³ dwumetyloformamidu nasycy się etylenem i następnie ogrzewa w autoklawie 24 godziny w temperaturze 170°. Dwumetyloformamid zostaje po tym oddestylowany w próżni. Pozostaje lepki olej, który rozpuszcza się w 100 cm³ etanolu i po dodaniu 10 g monometyloaminy ogrzewa się w rurze do zatapiania w ciągu 4 godzin w temperaturze 90°. Roztwór odparowuje się następnie do suchości. Pozostałość rozpuszcza się w 200 cm³ etanolu i uwodornia po dodaniu 2 g niklu Raney'a przy 5 atm.

Po odsączeniu katalizatora odparowuje się mieszaninę

reakcyjną w próżni do suchości. Pozostałość wygotowuje się ze 100 cm³ 2-n kwasu solnego i oddziela kwaśny roztwór. Podczas chłodzenia tego roztworu wydziela się olej, który po pewnym czasie krystalizuje. Otrzymuje się 2-chloro-9-metyloaminometylo-9,10-dwuwodoro-9,10-etano-(1,2)-antraceno-chlorowodorek w postaci białych kryształów, które po wykrystalizowaniu z wody topnieją w temperaturze 223—226°.

Przykład II. Do zawiesiny 2 g wodorku litowo-glinowego w 50 ml absolutnego czterowodorofuranu wkrapla się 7 g N-acetylo-2-chloro-9-etyloaminometylo-9,10-etano-(1,2)-antracenu w 50 ml absolutnego czterowodorofuranu i miesza 4 godziny w temperaturze 50°. Następnie chłodzi się do temperatury pokojowej i dodaje ostrożnie 15 ml wody. Wytrącony osad odsąca się i odparowuje przesącz w próżni do suchości. Pozostaje olej, który rozpuszcza się w 10 ml etanolu. Po dodaniu 1,5 ml 10-n kwasu solnego w alkoholu i eterze wytrąca się chlorowodorek 2-chloro-9-dwuetyloaminometylo-9,10-dwuwodoro-9,10-etano-(1,2)-antracenu o wzorze 6 w postaci białych kryształów o temperaturze topnienia 231° (wydajność 87%).

Zastosowany jako materiał wyjściowy N-acetylo-2-chloro-9-etyloaminometylo-9,10-dwuwodoro-9,10-etano-(1,2)-antracenu można otrzymać przez reakcję wymiany 2-chloro-9-etyloamino-metylo-9,10-dwuwodoro-9,10-etano-(1,2)-antracenu (otrzymany według przykładu I z etyloaminą) z bezwodnikiem octowym w temperaturze 110—120° w ciągu 5 godzin.

Przykład III. Do roztworu 15 g 2-chloro-9-(dwuetyloaminometylo)-antracenu w 300 ml benzenu wprowadza się w autoklawie etylen aż do osiągnięcia ciśnienia 45 atm. Następnie ogrzewa się w ciągu 17 godzin w temperaturze 170°. Po oziębieniu wytrząsa się 2n kwasem solnym. Do kwaśnego ekstraktu dodaje się 2n ług sodowy do uzyskania reakcji alkalicznej i ekstrahuje potem wydzieloną zasadę eterem. Po wysuszeniu i odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się 2-chloro-9-(dwuetylo-aminometylo)-9,10-dwuwodoro-9,10-etano-(1,2)-antracenu, który jest identyczny z produktem otrzymanym według przykładu II.

Użyty jako materiał wyjściowy 2-chloro-9-(dwuetyloaminometylo)-antracenu wytwarza się następująco:

23 g 2-chloro-9-formyloantracenu wprowadza się, mieszając, do zawiesiny 6 g borowodorku sodowego w 250 ml etanolu. Po upływie 1 godziny dodaje się 500 ml wody i ekstrahuje wytrącony osad za pomocą chloroformu. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się 2-chloro-9-(hydroksymetylo)-antracenu, który po przekrystalizowaniu z etanolu topnieje w temperaturze 140—142°.

15 g 2-chloro-9-(hydroksymetylo)-antracenu gotuje się z 7 g chlorku tionylu w 50 ml dioksanu i następnie odparowuje się pod ciśnieniem 12 mm do sucha. Otrzymuje się 2-chloro-9-(chlorometylo)-antracenu, który topnieje w temperaturze 140—143°. Ogrzewa się go w ciągu 4 godzin z 15 g dwuetyloaminy w 200 ml etanolu w autoklawie w temperaturze 90°. Odparowuje się do sucha, pozostałość rozpuszcza się w chlorku metylenu i ekstrahuje wodą. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się surowy 2-chloro-9-(dwuetyloaminometylo)-antracenu, który używa się dalej do reakcji Diels-Alder'a.

Przykład IV. Do roztworu 14 g 2-chloro-9-metylo-aminometylo-9,10-dwuwodoro-9,10-etano-(1,2)-antracenu w 150 ml benzenu dodaje się 1,2 g wodorku sodo-

wego i ogrzewa w ciągu 1 godziny, mieszając, w temperaturze 70°. Następnie dodaje się 7 g jodku metylu i miesza się w ciągu dalszych 2 godzin w temperaturze 70°. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem i do pozostałości dodaje się 100 ml 2n ługu sodowego. Wydzieloną zasadę ekstrahuje się eterem. Po wysuszeniu i odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się 2-chloro-9-dwuetyloaminometylo-9,10-dwuwodoro-9,10-(1,2)-antracenu, który jest identyczny z produktem otrzymanym według przykładu I.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania etanoantracenów o wzorze 1, w którym A oznacza grupę dwumetyloaminową lub dwuetyloaminową, i które zawierają w pozycji 2 albo 3 atom chloru, ewentualnie w postaci ich soli, **znamienny tym**, że związki o wzorze 3, które zawierają w pozycji 2 albo 3 atom chloru, i w których Y oznacza reaktywnie zestryfikowaną grupę hydroksylową, poddaje się reakcji z dwumetyloaminą lub dwuetyloaminą, albo że w związkach o wzorze 4, które zawierają w pozycji 2 albo 3 atom chloru, i w których X oznacza grupę dwumetylo- lub dwuetyloaminometylową, w której co najmniej jedna z sąsiadujących z atomem azotu grup metylenowych jest zastąpiona przez grupę karbonylową, redukuje się grupy karbonylowe do grup metylenowych, albo że związki o wzorze 4, które zawierają w pozycji 2 albo 3 atom chloru, i w których X oznacza grupę dwumetylo- lub dwuetyloaminometylową, w którym w położeniu α do atomu azotu znajduje się grupa hydroksylowa, albo odpowiedni związek czwartorzędowy z podwójnym wiązaniem C—N poddaje się redukcji, albo że związki o wzorze 4, które zawierają w pozycji 2 albo 3 atom chloru, i w których X oznacza grupę metyloaminometylową lub etyloaminometylową, poddaje się metylowaniu lub etylowaniu, albo że związek o wzorze 5, który zawiera w pozycji 2 lub 3 atom chloru, i w którym A ma wyżej podane znaczenie, poddaje się redukcji z etylenem, i ewentualnie otrzymane wolne zasady przeprowadza się w ich sole lub otrzymane sole przeprowadza się w wolne zasady.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako substancje wyjściowe stosuje się takie związki, w których reaktywnie zestryfikowaną grupę hydroksylową stanowi atom chlorowca albo grupa arylosulfonyloksylowa.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że redukcję grupy karbonylowej do grupy metylenowej przeprowadza się za pomocą środka redukującego amid.

4. Sposób według zastrz. 1 i 3, **znamienny tym**, że do reakcji stosuje się wodorek litowo-glinowy lub analogiczny środek redukujący amid.

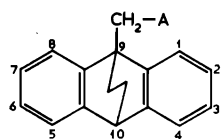
5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że redukcję związków o wzorze 4 przeprowadza się za pomocą wodorków metali lub katalitycznie wzbudzonego wodoru.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że metylowanie lub etylowanie związków o wzorze 4 przeprowadza się za pomocą reaktywnego estru metanolu lub etanolu.

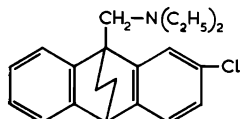
7. Sposób według zastrz. 1—6, **znamienny tym**, że stosuje się substancję wyjściową w postaci wytwarzającej się w warunkach reakcji mieszaniny reakcyjnej lub ewentualnie w postaci soli.

8. Sposób według zastrz. 7, **znamienny tym**, że związek o wzorze 4, w którym X oznacza rodnik formylowy, poddaje się reakcji z dwumetyloaminą lub dwuetyloaminą w warunkach redukujących.

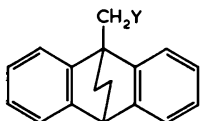
9. Sposób według zastrz. 7, **znamienny tym**, że związek o wzorze 4, w którym X oznacza grupę amino-, metylo- lub etyloaminometylową, poddaje się reakcji z formaldehydem lub z aldehydem octowym w obecności środków redukujących.



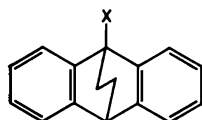
WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3

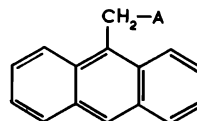


WZÓR 4

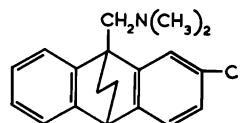
10. Sposób według zastrz. 7, **znamienny tym**, że ze związku o wzorze 4, w którym X oznacza grupę aminometylową, tworzy się związek dwumetylo- lub dwuetyloaminometylowy przez reakcję z reaktywnym estrem metanolu lub etanolu.

11. Sposób według zastrz. 1—10, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 2-chloro-9-dwuetyloamino-9,10-dwuodoro-9,10-etano-(1,2)-antracenu o wzorze 2 stosuje się sposób podany w zastrz. 1—10.

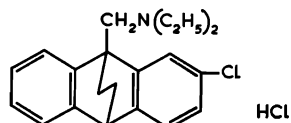
Dokonano dwóch poprawek



WZÓR 5



WZÓR 6



WZÓR 7