

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

65436

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12a, 1/01

Zgłoszono: 21.XII.1967 (P 124 240)

Pierwszeństwo: 22.XII.1966 Szwajcaria

MKP C07c 87/40

Opublikowano: 20.X.1972

UKD

Właściciel patentu: J.R. Geigy A.G., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowej ośmiowodoro-1,2,4-metenopentalenylo-5-aminy

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowej ośmiowodoro-1,2,4-metenopentalenylo-(5)-aminy o wzorze przedstawionym na rysunku lub jej soli z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi. Wymieniona amina i jej sole są związkami nowymi i wykazują doskonałe działanie przeciwwirusowe i jednocześnie są względnie mało toksyczne. Nadają się one jako substancje biologicznie czynne do leczenia chorób wirusowych.

Działanie przeciwwirusowe można wykazać w próbach na zwierzętach w przypadku różnych rodzajów wirusów. Nowa amina jest też ważnym związkiem przejściowym do wytwarzania preparatów farmaceutycznych i substancji biologicznie czynnych do zwalczania szkodników.

Sposobem według wynalazku aminę o wzorze przedstawionym na rysunku otrzymuje się przez rozkład zdolnej do reakcji funkcyjnej pochodnej kwasu ośmiowodoro-1,2,4-metenopentalenylo-(5)-karboksylowego albo samego tego kwasu według metody Hofmann'a, Curtius'a albo Lossen'a. Otrzymaną aminę można przeprowadzić w farmakologicznie dopuszczalne sole przez reakcję z odpowiednimi kwasami.

Jako zdolne do reakcji funkcyjne pochodne wchodzi w rachubę, w przypadku reakcji rozkładu według Hofmann'a — amid, w przypadku reakcji rozkładu według Curtius'a — azydek, a w przypadku reakcji rozkładu według Lossen'a — kwasy hydroksamowe, ich sole albo pochodne O-acylowe kwasu ośmiowodoro-1,2,4-metenopentalenylo-5-karboksylowego.

Reakcja rozkładu amidu kwasowego metodą Hofmann'a następuje jeżeli amid kwasu karboksylowego ogrze-

2

wa się w obecności środka oddającego brom albo chlor, w obecności wodorotlenku metalu alkalicznego albo wodorotlenku metalu ziem alkalicznych albo kwasu. W celu wytworzenia ośmiowodoro-1,2,4-metenopentalenylo-(5)-aminy z odpowiadającego amidu kwasu karboksylowego oddaje się pierwszeństwo modyfikacji według Jeffreya [Houben-Weyl, „Methoden der organischen Chemie” 11/1, 861 (1957)] polegającej na tym, że amid ogrzewa się ze środkiem oddającym brom albo chlor w obecności alkoholu metalu alkalicznego.

W zwykłej reakcji rozkładu amidu kwasowego stosuje się wodę jako rozpuszczalnik. W przypadku zmodyfikowanej metody reakcję przeprowadza się w środowisku alkanolu, zwłaszcza metanolu albo etanolu. Jako alkohole metalu alkalicznego stosuje się alkoholany odpowiadające zastosowanemu jako rozpuszczalnik alkanolowi, na przykład metanolan sodowy, etanolan sodowy, metanolan potasowy albo etanolan potasowy. Otrzymane w ten sposób karbaminiany (uretany) poddaje się hydrolizie zasadowej albo hydrolizie kwasowej. W przypadku hydrolizy zasadowej, której daje się pierwszeństwo, odpowiednie są zwłaszcza nieorganiczne zasady, na przykład wodorotlenki metalu alkalicznego i wodorotlenki metalu ziem alkalicznych.

W przypadku hydrolizy kwasowej wchodzi w rachubę na przykład chlorowcokwasy, lodowaty kwas octowy, chlorowcowane kwasy octowe albo mieszaniny tych kwasów. Jako rozpuszczalniki w reakcji hydrolizy stosuje się alkanole, na przykład metanol albo etanol, wodę albo mieszaninę alkanolu i wody.

W reakcji rozkładu azydku według Curtius'a, albo kwas karboksylowy przeprowadza się w chlorek kwasu karboksylowego, który następnie poddaje się reakcji z azydkiem metalu alkalicznego, na przykład z azydkiem sodowym do otrzymania pożądanego azydku kwasu karboksylowego, albo ester alkilowy, taki jak ester metylowy albo ester etylowy poddaje się reakcji z wodzianem hydrazyny i kwasem azotawym korzystnie w obecności rozpuszczalnika albo rozcieńczalnika otrzymując bezpośrednio azydek kwasu karboksylowego. Rozkład azydku do aminy następuje bezpośrednio, na przykład działaniem kwasu trójfluorooctowego. Jednakże korzystnie najpierw przeprowadza się azydek w izocyjanian drogą rozkładu termicznego w rozpuszczalniku obojętnym wobec reagentów, na przykład w węglowodorach aromatycznych, jak benzen, toluen, ksyleny, w wysokowrzących eterach, jak dioksan, po czym otrzymany izocyjanian wyodrębnia się.

Podczas rozkładu kwasu hydroksamowego metodą Lossena kwas karboksylowy przekształca się najpierw w chlorek kwasu karboksylowego a ten poddaje się reakcji z hydroksyloaminą otrzymując kwas hydroksamowy. Kwas hydroksamowy ogrzewa się z bezwodnikiem kwasu octowego aż do momentu ustania wywiązywania się gazów, po czym otrzymany izocyjanian oczyszcza się drogą destylacji.

Ośmiowodoro-1,2,4-metenopentalenyllo-(5)-izocyjanian następnie poddaje się reakcji z alkanolem, na przykład metanolem, etanolem, butanolem III-rzęd. itd., albo z kwasem octowym lodowatym i bezwodnikiem kwasu octowego. W pierwszym przypadku otrzymuje się jako produkt reakcji karbaminian (uretan) odpowiadający użytemu alkanolowi, który jak to opisano powyżej hydroлізуje się do aminy. W drugim przypadku otrzymuje się jako produkt reakcji acylowaną aminę, którą drogą hydrolizy alkalicznej przeprowadza się w wolną zasadę.

Kwas ośmiowodoro-1,2,4-metenopentalenyllo-(5)-karboksylowy otrzymuje się według metody opisanej przez H. K. Hall'a [J. Org. Chem. 25, 42 (1960)] przez reakcję dwucyklo[2,2,1]-heptadienu-2,5 (norbornadienu-2,5) z akrylonitrylem w obecności octanu miedziowego a następnie hydrolizę alkaliczną powstałego cyjanku ośmiowodoro-1,2,4-metenopentalenylu.

Nowe środki według wynalazku stosowane do leczenia chorób wirusowych zawierają jako substancję biologicznie czynną ośmiowodoro-1,2,4-metenopentalenyllo-(5)-aminę i/lub co najmniej farmakologicznie dopuszczalną sól tejże w postaci zwykle stosowanej do podawania doustnego, dożylnego, miejscowego lub pozajelitowego. Jako farmakologicznie dopuszczalne sole z nieorganicznymi i organicznymi kwasami, nadają się takie, które w dawkach wchodzących w rachubę nie wykazują własnego działania fizjologicznego albo wykazują pożądaną takie działanie, na przykład wywierają działanie przeciw bakteriom albo działanie grzybobójcze.

Jako substancje biologicznie czynne wchodzą w rachubę obok wolnej aminy farmakologicznie dopuszczalne sole z kwasami, na przykład sole z kwasem chlorowodorowym, z kwasem bromowodorowym, z kwasem siarkowym, z kwasem fosforowym, z kwasem metanosulfonowym, z kwasem etanosulfonowym, z kwasem β -hydroksy-etanosulfonowym, z kwasem octowym, z kwasem mlekowym, z kwasem bursztynowym, z kwasem fumarowym, z kwasem maleinowym, z kwasem jabłkowym, z kwasem winowym, z kwasem cytrynowym, z kwasem benzoeso-

wym, z kwasem salicylowym, z kwasem fenylooctowym, z kwasem migdałowym albo z kwasem embonowym.

Postacie dawki jednostkowej do stosowania doustnego zawierają jako substancję biologicznie czynną korzystnie 10—90% ośmiowodoro-1,2,4-metenopentalenyllo-(5)-aminę albo jej farmakologicznie dopuszczalnej soli. Aby wytworzyć takie postacie dawki jednostkowej substancję biologicznie czynną miesza się na przykład ze stałymi sproszkowanymi nośnikami, jak laktoza, sacharoza, sorbit, mannit, ze skrobiami, jak skrobia ziemniaczana, skrobia kukurydziana albo amylopektyna, dalej ze sproszkowanym blaszkiem albo ze sproszkowaną pulpą cytrusową; z pochodnymi celulozy albo z żelatyną, ewentualnie z dodatkiem takich substancji jak stearynian magnezowy albo stearynian wapniowy albo poliglikole etylenowe o odpowiednim ciężarze cząsteczkowym i mieszaninę prasuje się na tabletki lub na rdzenie drażetek. Rdzenie te powleka się na przykład stężonymi roztworami cukru, które zawierają na przykład jeszcze gumę arabską, talk i/lub dwutlenek tytanu lub lakierem rozpuszczonym w łatwo lotnych rozpuszczalnikach organicznych albo w mieszaninie rozpuszczalników. Do powłok tych można dodawać barwniki do znakowania różnych dawek substancji biologicznie czynnych.

Jako postacie dawki jednostkowej do stosowania dożylnego wchodzą w rachubę na przykład czopki, które składają się z kombinacji ośmiowodoro-1,2,4-metenopentalenyllo-(5)-aminę albo odpowiedniej, farmakologicznie dopuszczalnej soli tejże z obojętną podstawą tłuszczową albo także czopki żelatynowe, które zawierają kombinację substancji biologicznie czynnej albo odpowiedniej soli tejże z poliglikolami etylenowymi o odpowiednim ciężarze cząsteczkowym.

Ampułki do podawania pozajelitowego, zwłaszcza dożylnego, domięśniowego albo podskórnego zawierają ośmiowodoro-1,2,4-metenopentalenyllo-(5)-aminę albo rozpuszczalną w wodzie, farmakologicznie dopuszczalną sól tejże w stężeniu korzystnie 0,5—10%, ewentualnie łącznie z odpowiednimi środkami stabilizującymi i substancjami buforowymi w roztworze wodnym.

Jako dalsze postacie znajdujące zastosowanie wchodzą w rachubę zwłaszcza do leczenia infekcji wirusowych dróg oddechowych syropy oraz aerozole i do leczenia miejscowego schorzeń wirusowych maści i zasyпки. Wszystkie te postacie znajdujące zastosowanie przygotowuje się przy użyciu powszechnie stosowanych nośników, rozcieńczalników i substancji dodatkowych.

W przytoczonych przykładach opisano wytwarzanie nowej aminy o wzorze 1. Temperatury wyrażone są w °C.

Przykład I. 10 g ośmiowodoro-1,2,4-metenopentalenyllo-(5)-karboksylanu etylu, 40 ml 26%-owego wodnego roztworu amoniaku i 5 ml metanolu ogrzewa się w autoklawie w ciągu 10 godzin w temperaturze 140°. Produkt reakcji uwalnia się od lotnych części pod próżnią osiąganą za pomocą wodnej pompy strumieniowej. Do pozostałości dodaje się 25 ml acetonu, odsącza i przekrystalizowuje z wody. Otrzymany amid kwasu ośmiowodoro-1,2,4-metenopentalenyllo-(5)-karboksylowego posiada temperaturę topnienia 160—169° (z rozkładem).

16,3 g amidu kwasu ośmiowodoro-1,2,4-metenopentalenyllo-(5)-karboksylowego rozpuszcza się w 500 ml metanolu. Następnie dodaje się 11 g metanolu sodowego i roztwór ochładza do temperatury 5°. Z kolei dodaje

się 16 g bromu, pozostawia w spokoju w ciągu 30 minut i następnie ogrzewa na łaźni parowej w ciągu 45 minut. Potem dodaje się kwas octowy aż do zobojętnienia mieszaniny i wszystkie lotne produkty usuwa się w wyparce. Pozostałość wytrąsa się ze 100 ml wody, po czym wodę dekantuje się. Do nierozpuszczonej pozostałości dodaje się 250 ml eteru naftowego, pozostawia parę godzin w spokoju i sączy. Przesącz odparowuje się a oleistą pozostałość destyluje. Wykazuje ona temperaturę wrzenia 97—101°/0,02 tor. Otrzymany ośmiowodoro-1,2,4-metenopentalenylo-(5)-karbaminian metylu krystalizuje, a po przekrystalizowaniu z eteru naftowego posiada temperaturę topnienia 84—86°.

29 g ośmiowodoro-1,2,4-metenopentalenylo-(5)-karbaminianu metylu i 42 g wodorotlenku potasowego ogrzewa się do wrzenia w 50 ml wody i 200 ml eteru jednometylowego glikolu dwuetylenowego jako rozpuszczalnika. Przy tym oddestylowuje powoli 35 ml wody, a temperatura wrzenia roztworu wynosi w fazie końcowej 125°. Następnie roztwór utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 8 godzin. Mieszaninę wlewa się do 600 ml wody i roztwór ekstrahuje 5-krotnie każdorazowo za pomocą 80 ml eteru. Połączone roztwory eterowe przemywa się dwukrotnie 20 ml nasyconego roztworu soli kuchennej i suszy nad siarczanem sodowym. Po usunięciu eteru otrzymuje się przez destylację w temperaturze 82—84°/12 tor 18,3 g oleistego produktu. Aminę tę jest jeszcze zanieczyszczona eterem jednometylowym glikolu dwuetylenowego i oczyszcza się ją poprzez chlorowodorek.

221 g surowej aminy rozpuszcza się w 1,5 l bezwodnego eteru i do roztworu doprowadza się w temperaturze 0° chlorowodor do chwili zakończenia wytrącania się chlorowodoru. Oddzielony chlorowodorek ośmiowodoro-1,2,4-metenopentalenylo-(5)-aminy przemywa się eterem i suszy pod próżnią. Produkt wykazuje temperaturę topnienia 265—270°.

117 g chlorowodoru ośmiowodoro-1,2,4-metenopentalenylo-(5)-aminy rozpuszcza się w 100 ml wody i wytrąca z 200 ml 4 n ługu sodowego. Wytrąconą aminę ekstrahuje się czterokrotnie eterem stosując każdorazowo 150 ml rozpuszczalnika, po czym roztwór eterowy suszy siarczanem sodowym. Po usunięciu eteru i po destylacji otrzymuje się czystą ośmiowodoro-1,2,4-metenopentalenylo-(5)-aminę w postaci bezbarwnej cieczy, posiadającej temperaturę wrzenia 81—83°/12 tor i współczynnik załamania światła $n_D^{20} = 1,5160$.

Przykład II. 164 g kwasu ośmiowodoro-1,2,4-metenopentalenylo-(5)-karboksylowego, 1000 ml benzenu i 4 ml pirydyny ogrzewa się słabo na łaźni parowej. Następnie w ciągu 15 minut wkrapla się 250 g chlorku tionylu tak aby reakcja przebiegała samoczynnie z wydzielaniem się SO_2 . Po skończonym dodawaniu chlorku tionylu mieszaninę reakcyjną ogrzewa się jeszcze w ciągu 15 minut na łaźni parowej. Następnie wszystkie lotne substancje usuwa się pod próżnią osiąganą za pomocą strumieniowej pompy wodnej. Do pozostałości dodaje się 200 ml eteru naftowego, pozostawia na 30 minut w spokoju i sączy. Rozpuszczalnik usuwa się w wyparce. Chlorek kwasu ośmiowodoro-1,2,4-metenopentalenylo-(5)-karboksylowego destyluje się w temperaturze 63—65°/2 tor (162,7 g 88,5%).

93,6 g azydru sodowego rozpuszcza się w 1720 ml 50%-owego wodnego roztworu acetonu, roztwór ochładza do temperatury 0°, po czym dodaje się w ciągu

5—10 minut 90 g chlorku kwasu ośmiowodoro-1,2,4-metenopentalenylo-(5)-karboksylowego. Temperaturę naczynia reakcyjnego utrzymuje się w granicach 0—2° za pomocą ochładzania z zewnątrz. Po skończonym dodawaniu chlorku kwasowego całość miesza się w temperaturze 0° w ciągu dalszych 50 minut. Roztwór ekstrahuje się dwukrotnie oziębionym benzenem stosując najpierw 1000 ml a potem 300 ml rozpuszczalnika. Połączone wyciągi benzenowe suszy się subtelnie sproszkowanym chlorkiem wapniowym w temperaturze 0—5°. Odsączony od chlorku wapniowego roztwór azydru kwasu ośmiowodoro-1,2,4-metenopentalenylo-(5)-karboksylowego ogrzewa się na łaźni parowej w ciągu 2,5 godzin. Wywiązuje się przy tym azot powodujący pienienie się roztworu. Następnie oddestylowuje się benzen. Otrzymany (5)-izocyjanian ośmiowodoro-1,2,4-metenopentalenylo posiada temperaturę wrzenia 70—75°/3 tor.

16,1 g (5)-izocyjanianu ośmiowodoro-1,2,4-metenopentalenylo ogrzewa się do wrzenia w mieszaninie 25 ml kwasu octowego i 15 ml bezwodnika kwasu octowego w ciągu 100 minut. Po ustaniu wydzielania się CO_2 oddestylowuje się 35 ml rozpuszczalnika, pozostałość wlewa do 100 ml wody i miesza w ciągu 3 godzin. Wytrącony krystaliczny produkt rozpuszcza się w 175 ml eteru, roztwór eterowy przemywa 15 ml wody i suszy siarczanem sodowym. Po usunięciu eteru pozostałość destyluje się w temperaturze 120—125°/0,05 tor. Otrzymany w postaci krystalicznej amid kwasu ośmiowodoro-1,2,4-metenopentalenylo-(5)-octowego topi się w temperaturze 77—80°.

26,5 g amidu kwasu ośmiowodoro-1,2,4-metenopentalenylo-(5)-octowego rozpuszczonego w 200 ml eteru jednometylowego glikolu dwuetylenowego ogrzewa się do wrzenia z roztworem 42 g wodorotlenku potasowego w 50 ml wody. Następnie oddestylowuje się powoli 35 ml wody i mieszaninę ogrzewa w ciągu 8 godzin pod chłodnicą zwrotną w temperaturze 120°. Mieszaninę wlewa się do 600 ml wody i roztwór ekstrahuje 5-krotnie stosując każdorazowo 80 ml eteru. Połączone wyciągi eterowe przemywa się dwukrotnie 20 ml nasyconego roztworu soli kuchennej i suszy nad siarczanem sodowym.

Po usunięciu eteru otrzymuje się przez destylację w temperaturze 82—84°/12 tor 18,2 g oleistej aminy. Ponieważ destylat zawiera jeszcze eter jednometylowy glikolu dwuetylenowego, dalsze oczyszczanie przeprowadza się następująco: 221 g surowej aminy rozpuszcza się w 1,5 l bezwodnego eteru i do roztworu o temperaturze 0° doprowadza się chlorowodor do chwili zaprzestania wytrącania się soli. Oddzielony chlorowodorek ośmiowodoro-1,2,4-metenopentalenylo-(5)-aminy przemywa się eterem i suszy pod próżnią. Przeprowadzenie chlorowodoru w wolną zasadę odbywa się w sposób opisany w przykładzie I.

Przykład III. 18,1 g (0,1 mola) chlorku kwasu ośmiowodoro-1,2,4-metenopentalenylo-(5)-karboksylowego miesza się z 6,9 g (0,1 mola) chlorowodoru hydroksyloaminy i 8 g pirydyny w 50 ml benzenu w ciągu 80 minut przy temperaturze 25°. Następnie mieszaninę wlewa się do 200 ml lodowatej wody i wodę dekantuje się znad wydzielonego oleju. Olej ten rozpuszcza się w eterze i roztwór suszy nad siarczanem sodowym. Po usunięciu eteru, do oleistej pozostałości dodaje się 150 ml bezwodnika kwasu octowego i ogrzewa do wrzenia w ciągu 15 minut. Z kolei mieszaninę reakcyjną

wlewa się do wody i pozostawia 2 godziny w spokoju. Wydzielony olej ekstrahuje się eterem, roztwór eterowy suszy nad siarczanem sodowym a eter usuwa pod próżnią.

Pozostałość ogrzewa się do temperatury 200° do chwili ustania wydzielania się gazów, po czym destyluje się. Otrzymuje się (5)-izocyjanian ośmiowodoro-1,2,4-metenopentalenylo o temperaturze wrzenia 70°/3 tor. Izocyjanian przeprowadza się w ośmiowodoro-1,2,4-metenopentalenylo-(5)-aminę jak to opisano w przykładzie II.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowej ośmiowodoro-1,2,4-metenopentalenylo-(5)-aminy o wzorze przedstawionym na

rysunku, **znamienny tym**, że zdolną do reakcji funkcyjną pochodną kwasu ośmiowodoro-1,2,4-metenopentalenylo-(5)-karboksylowego albo sam ten kwas poddaje się reakcji rozkładu metodą Hofmann'a, Curtius'a albo Lossen'a i o ile to jest pożądane, otrzymaną aminę przeprowadza się w sól za pomocą kwasu nieorganicznego albo organicznego.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako zdolną do reakcji funkcyjną pochodną kwasu ośmiowodoro-1,2,4-metenopentalenylo-(5)-karboksylowego stosuje się jego amid, który poddaje się reakcji rozkładu według metody Hofmann'a, albo jego azydek, który poddaje się reakcji rozkładu według metody Curtius'a albo jego kwas hydroksamowy, który poddaje się reakcji rozkładu według metody Lossen'a.

