

POLSKA  
RZECZPOSPOLITA  
LUDOWA



URZĄD  
PATENTOWY  
PRL

# OPIS PATENTOWY

99487

Patent dodatkowy  
do patentu \_\_\_\_\_

Zgłoszono: 05.01.76 (P. 196917)

Pierwszeństwo: \_\_\_\_\_

Zgłoszenie ogłoszono: 20.11.76

Opis patentowy opublikowano: 15.11.1978

Int. Cl.<sup>2</sup>

C07D 265/30

C07D 413/06

CZYTELNIA

Urząd Patentowy  
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: \_\_\_\_\_

Uprawniony z patentu: Sumitomo Chemical Company, Limited,  
Osaka (Japonia)

## Sposób wytwarzania nowych pochodnych morfoliny

Przykładem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych morfoliny o ogólnym wzorze 1, w którym  $R_1$  oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1–4 atomach węgla,  $R_2$  oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o 1–4 atomach węgla, rodnik alkenylowy o 3–5 atomach węgla, rodnik alkinyłowy o 3–5 atomach węgla, rodnik fenyloalkilowy o 1–4 atomach węgla w rodniku alkilowym, rodnik cykloalkiloalkilowy o 3–6 atomach węgla w rodniku cykloalkilowym i 1–4 atomach węgla w rodniku alkilowym, rodnik alkilowy o 2–4 atomach węgla podstawiony 2 lub 3 atomami chlorowca przy końcowym atomie węgla, albo rodnik alkilowy o 2–4 atomach węgla podstawiony grupą hydroksylową w pozycji  $\beta$ ,  $\gamma$  lub  $\delta$ , A oznacza prosty lub rozgałęziony rodnik alkilenowy o 2–4 atomach węgla, B oznacza dwuwartościową grupę, taką jak  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ , grupa o wzorze 2 lub 3, grupa  $-\text{CH}_2-\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{S}-$ , atom tlenu albo atom siarki. W zakres wynalazku wchodzi również sposób wytwarzania nietoksycznych soli związków o wzorze 1.

Stosowane w opisie określenie „rodnik alkilowy o 1–4 atomach węgla” oznacza np. rodniki takie jak metylowy, etylowy, n-propylowy, izopropylowy i n-butyłowy, określenie „rodnik alkenylowy o 3–5 atomach węgla” oznacza rodnik alilowy, 3,3-dwumetyloalilowy itp, a określenie „rodnik alkinyłowy o 3–5 atomach węgla” oznacza rodnik propargilowy, butynylowy itp. Przykładami rodników fenyloalkilowych o 1–4 atomach węgla w rodniku alkilowym są rodniki benzylowy i fenyloetyłowy, przykładami rodników cykloalkiloalkilowych o 3–6 atomach węgla w rodniku cykloalkilowym i 1–4 atomach węgla w rodniku alkilowym są rodniki takie jak cyklopropylometyłowy, cyklopropyloetyłowy itp, przykładami rodników alkilowych o 2–4 atomach węgla podstawionych 2 lub 3 atomami chlorowca są rodniki takie jak trójfluoroetyłowy, dwufluoroetyłowy itp, a przykładami rodników hydroksyalkilowych o 2–4 atomach węgla są rodniki takie jak hydroksyetyłowy, hydroksypropylowy itp. Przykładami rodników alkoksylowych o 1–4 atomach węgla są rodniki takie jak metoksylowy, etoksylowy itp. Określenie „prosty lub rozgałęziony rodnik alkilenowy o 2–4 atomach węgla” oznacza rodniki takie jak etylenowy, propylenowy, izopropylenowy itp.

Sposobem według wynalazku wytwarza się również addycyjne sole związków o wzorze 1 z kwasami, np. z kwasem solnym, bromowodorowym, siarkowym, szczawiowym, cytrynowym, bursztynowym, fumarowym i mlekowym, a także czwartorzędowe sole amoniowe, np. chlorek lub jodek.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku mają cenne właściwości farmakologiczne. Ogólnie biorąc, oddziałują one na czynności środkowego układu nerwowego, mianowicie przeciwdziałają tłumiacemu działaniu wywieranemu na środkowy układ nerwowy przez czterobenazynę i rezerpinę, a także potęgują działanie norepinefryny na ten układ, toteż można je stosować jako środki przeciwdepresyjne. Poza tym, ostra toksyczność i ostra toksyczność sercowa tych związków jest niewielka w porównaniu z toksycznością typowych środków przeciwdepresyjnych.

Ze związków wytwarzanych sposobem według wynalazku cenne właściwości mają związki o ogólnym wzorze 1, w którym  $R_1$  oznacza atom wodoru, B oznacza grupę o wzorze  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ , grupę o wzorze 2 lub 3, grupę o wzorze  $-\text{CH}_2-\text{O}-$  albo  $-\text{CH}_2-\text{S}-$ ,  $R_2$  oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o 1–3 atomach węgla, rodnik alilowy, propargilowy, benzylowy, cyklopropylometylowy, 2,2,2-trójfluorometylowy lub 2-hydroksyetylowy i A oznacza rodnik etylenowy.

Szczególnie cenne właściwości mają zwłaszcza związki o wzorze 1, w którym  $R_1$  oznacza atom wodoru, B oznacza rodnik  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  lub  $-\text{CH}=\text{CH}-$  albo rodnik o wzorze 2,  $R_2$  oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1–3 atomach węgla, korzystnie rodnik metylowy i A oznacza rodnik etylenowy, jak również nietoksyczne sole tych związków.

Pochodne morfoliny o wzorze 1 lub ich nietoksyczne sole można podawać pozajelitowo lub doustnie, stosując dawkę w zależności od wymagań, mianowicie 10–300 mg dziennie na człowieka o masie ciała 60 kg. Związki te można stosować w postaci zwykłych preparatów farmaceutycznych, np. stałych, takich jak tabletki lub kapsułki, albo ciekłych, np. zawiesin, emulsji albo roztworów.

Zgodnie z wynalazkiem, związki o wzorze 1 wytwarza się przez reakcję trójcyklicznego związku o wzorze 4, w którym B ma wyżej podane znaczenie, ze związkiem morfolinometylowym o wzorze 5, w którym  $R_1$ ,  $R_2$  i A mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza zwykłą grupę dającą się odszczepiać, taką jak atom chlorowca, np. chloru lub bromu, albo grupę sulfonyloksylową, np. grupę o wzorze  $-\text{OSO}_2\text{R}_3$ , w którym  $R_3$  oznacza grupę hydroksylową, rodnik alkilowy o 1–3 atomach węgla, grupę polichlorowcoalkilową o 1–3 atomach węgla, rodnik aryłowy, aryloksylowy lub alkoksylowy o 1–3 atomach węgla. Reakcję prowadzi się zwykle w obojętnym rozpuszczalniku, takim jak benzen, toluen, ksylen, eter dwuetylowy, czterowodorofuran, dioksan, dwumetyloformamid lub sulfotlenek dwumetylu, w obecności zasady, takiej jak amidek metalu, np. amidek sodu lub potasu, wodorek metalu, np. wodorek sodu, albo związek alkilometaliczny lub arylometaliczny, np. n-butylohit lub fenylolit. Reakcję można prowadzić w temperaturze od uzyskiwanej przy chłodzeniu stałym dwutlenkiem węgla do temperatury wrzenia mieszaniny reakcyjnej.

Otrzymane związki o wzorze 1 można przeprowadzać znanymi sposobami w ich sole, a z soli uwalniać związki w postaci zasad.

Jak podano wyżej, związki o wzorze 1 i ich nietoksyczne sole są użyteczne jako środki przeciwdepresyjne. Na przykład, wartość  $\text{ED}_{50}$  dla 5-/morfolinylo-2/-metylo-10, 11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenu, oznaczona metodą V.G.Vernier i wsp. Psychomatic Medicine, str. 683–690, wyd. Lea and Febiger, Filadelfia, St.Zj.Am., dla myszy przy podawaniu doustnym wynosi 1,0 mg/kg.

P r z y k ł a d. do 390 mg 10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenu w bezwodnym czterowodorofuranie dodaje się w pokojowej temperaturze 1,6 ml 1,6n roztworu n-butylohitu w n-heksanie i mieszając utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 40 minut, po czym mieszając i ogrzewając dodaje się roztwór 362 mg 2-chlorometylo-4-izopropylomorfoliny w benzenie i mieszając utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin, a następnie dodaje nadmiar wody i ekstrahuje octanem etylu. Wyciąg suszy się, odparowuje i chromatografuje, otrzymując 5-/4-izopropylomorfolin-2-ylo/-metylo-10, 11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cykloheptenu o konsystencji olejowej. Chlorowodorek tego związku topnieje w temperaturze 219–221°C.

W analogiczny sposób wytwarza się następujące związki:

5-/morfolinylo-2/-metylo-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepten, którego chlorowodorek topnieje w temperaturze 205–207°C,

5-/4-metylomorfolinylo-2/-metylo-10,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepten, którego chlorowodorek topnieje w temperaturze 188–189,5°C,

5-/4-benzylomorfolinyl-2/-metylo-20,11-dwuwodoro-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepten, którego chlorowodorek topnieje w temperaturze 128–131°C,

5-/morfolinyl-2/-metylo-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepten, którego szczawian topnieje w temperaturze 198,5–200°C,

5-/4-benzylomorfolinyl-2/-metylo-5H-dwubenzo[a,d]cyklohepten, którego widmo w podczerwieni (czyste) wykazuje pasma przy: 3060, 3030, 1595, 1492, 1480, 1350, 1065, 1035, 850, 800, 765 i 700  $\text{cm}^{-1}$ ,

6-/4-izopropylomorfolinyl-2/-metylo-1,1a,6,10b-czterowodorodwubenz- [a,e]cyklopropa[c]cyklohepten, którego chlorowodorek topnieje w temperaturze 162–165°C,

9-/morfolinyl-2/-metyloksanten, którego szczawian topnieje w temperaturze 200–201°C,

9-/4-benzylomorfolinyl-2/-metyloksanten, którego widmo w podczerwieni (czyste) wykazuje pasma przy: 3060, 3020, 1605, 1585, 1485, 1485, 1465, 1115 i 767  $\text{cm}^{-1}$ ,

9-/4-izopropylomorfolinyl-2/-metylotioksanten, którego chlorowodorek topnieje w temperaturze 225–225,5°C,

6-/4-benzylomorfolinyl-2/-metylo-1,1a,6,10b-czterowodorodwubenz- [a,e] cyklopropa[c]cyklohepten o temperaturze topnienia 123–125°C oraz

6-/morfolinyl-2/-metylo-1,1a,6,10b-czterowodorodwubenz- [a,e]cyklopropa [c]cyklohepten, którego szczawian topnieje w temperaturze 203–205°C.

### Zastrzeżenia patentowe

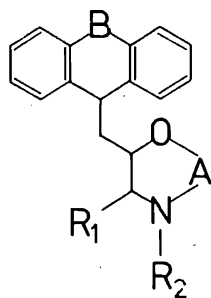
1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych morfoliny o ogólnym wzorze 1, w którym  $R_1$  oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1 – 4 atomach węgla,  $R_2$  oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o 1 – 4 atomach węgla, rodnik alkenylowy o 3 – 5 atomach węgla, rodnik alkinyłowy o 3 – 5 atomach węgla, rodnik fenyloalkilowy o 1 – 4 atomach węgla w rodniku alkilowym rodnik cykloalkiloalkilowy o 3 – 6 atomach węgla w rodniku cykloalkilowym i 1 – 4 atomach węgla w rodniku alkilowym, rodnik alkilowy o 2 – 4 atomach węgla podstawiony 2 lub 3 atomami chlorowca przy końcowym atomie węgla, albo rodnik alkilowy o 2 – 4 atomach węgla podstawiony grupą hydroksylową w pozycji  $\beta$ ,  $\gamma$  lub  $\delta$ , A oznacza prosty lub rozgałęziony rodnik alkilenowy o 2–4 atomach węgla i B oznacza grupę  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ , grupę o wzorze 2 lub 3, grupę  $-\text{CH}_2-\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{S}-$  albo atom tlenu lub siarki, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze 4, w którym B ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 5, w którym  $R_1$ ,  $R_2$  i A mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza znaną grupę dającą się odszczepiać, taką jak atom chlorowca lub grupę sulfonyloksylową po czym otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się znany sposóbem w sól.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w obojętnym rozpuszczalniku.

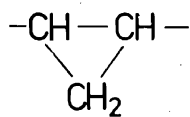
3. Sposób według zastrz. 2, z n a m i e n n y t y m, że jako rozpuszczalnik stosuje się benzen, toluen, ksylen, eter dwuetylowy, czterowodorofuran, dioksan, dwumetylofurmainid lub sulfotlenek dwumetylu.

4. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w obecności zasady.

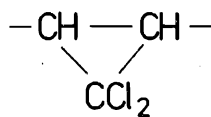
5. Sposób według zastrz. 4, z n a m i e n n y t y m, że jako zasadę stosuje się amidek metalu, wodorek metalu lub związek alkilometaliczny albo arylometaliczny.



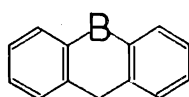
Wzór 1



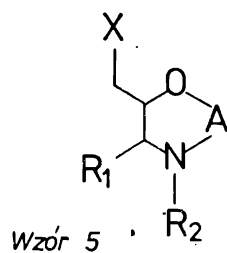
Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4



Wzór 5