

POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 45181

Kl. 12 p, 13

S a n d o z A. G.

Bazyleja, Szwajcaria

Sposób wytwarzania nowych pochodnych tropanu

Patent trwa od dnia 24 listopada 1959 r.

Pierwszeństwo: 26 listopada 1958 r. dla zastrz. 1 i 6;
31 sierpnia 1959 r. dla zastrz. 3, 4, 5 i 7 (Szwajcaria).

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych tropanu o ogólnym wzorze 1, w którym R' przedstawia ewentualnie funkcjonalnie przemienioną grupę ketonową lub wolną zestryfikowaną lub zeteryfikowaną drugorzędową grupę alkoholową, a R₁ oznacza atom wodoru lub jednowartościowy podstawnik, zwłaszcza atom chlorowca, niższą grupę alkilową, niższą grupę alkoksylową lub grupę tróchlorowcometylową oraz ich soli z kwasami organicznymi lub nieorganicznymi.

Według wynalazku nowe pochodne tropanu otrzymuje się, gdy związki o ogólnym wzorze 2, w którym R oznacza grupę ketonową lub drugorzędową grupę alkoholową, a Z oznacza proste wiązanie, lub też ugrupowanie $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, poddaje się reakcji ze związkami o ogólnym wzorze 3, w którym R₁ i Z posiadają wyżej podane znaczenie, przy czym każdorazowe znaczenie Z jest odmienne od zna-

czenia Z podanego we wzorze 2. Gdy Z we wzorze 3 oznacza ugrupowanie $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, to X oznacza wodór, Y chlorowiec, zwłaszcza chlor lub brom. Gdy Z we wzorze 2 stanowi ugrupowanie $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, to X Y Z we wzorze 3 łącznie symbolizują resztę dwuazową. Można zatem wytwarzać nowe pochodne tropanu o ogólnym wzorze 6, gdy N-(2'-hydroksyetylo)-nortropan-3-on o wzorze 4 kondensuje się z pochodnymi dwufenylometanu o ogólnym wzorze 5, w którym R₁, X i Y posiadają wyżej podane znaczenie, ewentualnie X Y zastępują resztę dwuazową, przy czym grupę karbonylową można ewentualnie funkcjonalnie przemienić lub zamienić przez redukcję na alkohol drugorzędowy, który poddaje się ewentualnie acylowaniu lub eteryfikowaniu. Można też wytworzyć pochodne tropanu o wzorze 6, gdy nortropan-3-on o wzorze 7 kondensuje się z eterami 2'-chlorowcoetylobenzhydry-

lowymi, o ogólnym wzorze 8, w którym *Hal* oznacza chlorowec, zwłaszcza chlor lub brom, przy czym grupy karbonylowe przekształcić można w wyżej opisany sposób.

Według wynalazku można również wytwarzać związki o ogólnym wzorze 1, przez kondensację 3-hydroksynortropanu o wzorze 9 z eterami 2'-chlorowcoetylobenzhydrylowymi o wzorze 8 bezpośrednio do produktu końcowego według wzoru 1, przy czym *R'* oznacza drugorzędową grupę alkoholową, którą można ewentualnie acylować lub eteryfikować.

Sposób wytwarzania może być również przeprowadzony w następujący sposób: N-(2'-hydroksyetylo)-nortropan-3-on kondensuje się z dwufenylobromometanem w ciągu wielu godzin w podwyższonej temperaturze i atmosferze azotu, w obecności środka wiążącego chlorowcowodór takiego, jak na przykład bezwodny węglan sodowy. Produkt kondensacji o wzorze 4 wydziela się z mieszaniny reakcyjnej według znanych metod i ewentualnie przeprowadza się w sól i (lub) w oksym, który oczyszcza się przez przekrystalizowanie.

Jedna z dalszych form przeprowadzenia sposobu według wynalazku jest następująca: kwas acetonodwukarboksylowy, aminę pierwszorzędową o ogólnym wzorze 7 i aldehyd bursztynowy (otrzymany przez hydrolizę 2,5-dwuetoksyhydrofuranu 0,1 n kwasem solnym) łączy się w obecności octanu sodowego w wodnym roztworze i po ustaleniu wartości pH na około 4 i dodaniu etanolu pozostawia się na 2 do 3 dni w temperaturze pokojowej, przy czym reakcja przebiega z wywiązywaniem się dwutlenku węgla. Po usunięciu w próżni etanolu, roztwór wodny alkalizuje się i ekstrahuje chloroformem. Produkt reakcji o ogólnym wzorze 4 po odparowaniu chloroformu wydziela się z mieszaniny reakcyjnej znanymi metodami, oczyszcza i ewentualnie przeprowadza w sól. Redukcję związku o wzorze 4 prowadzi się również w znany sposób, na przykład przez katalityczne uwodornienie pod ciśnieniem lub beczciśnieniowo w normalnej lub podwyższonej temperaturze, w obecności sodu w alkoholu, lub przez traktowanie wodorkiem litowoglinowym. Uwodornienie katalityczne do 3 α -hydroksytropanu, redukcja sodem i alkoholem prowadzi do 3 α -hydroksytropanu (pochodna pseudotropiny).

Produkt redukcji można ewentualnie estryfikować dowolnym środkiem acylującym, jak

na przykład bezwodnik octowy lub eteryfikować za pomocą haloalkidu alkilu lub arylu, takiego jak na przykład dwufenylobromometan. Dożądanego produktu końcowego można również dojść przez ogrzewanie 3-hydroksynortropanu, w obecności środka wiążącego chlorowcowodór, z 2'-chlorowcoetylobenzhydryloeterem o wzorze 8 i otrzymany produkt końcowy ewentualnie zestryfikować lub zeteryfikować w sposób opisany wyżej.

Dalsza odmiana wytwarzania nowych pochodnych tropanu polega na poddawaniu równocześnie obu grup hydroksylowych N-(2'-hydroksyetylo)-3-hydroksynortropanu eteryfikacji za pomocą pochodnej dwufenylometanu, na przykład chlorkiem p-chlorobenzhydrylu w obecności środka wiążącego chlorowcowodór w podwyższonej temperaturze.

Otrzymane sposobem według wynalazku do tychczas nieznane pochodne tropanu są zasadowymi związkami, które dają z nieorganicznymi i organicznymi kwasami trwałe w temperaturze pokojowej krystaliczne sole. Oznaczają się one przy mniejszej toksyczności nie tylko działaniem hamującym wobec acetylocholino (działanie atropinopodobne), lecz również godnym uwagi działaniem hamującym wobec histaminy. Ważna jest przy tym przede wszystkim długotrwałość działania antyhistaminowego, pod tym względem nowe pochodne propanu przewyższają wielką liczbę zwykłych handlowych antihistaminika. Służą one również jako produkty pośrednie do otrzymywania leków.

W przytoczonych przykładach, które wyjaśniają rozwinięcie metody, jednak nie ograniczając w żadnej mierze zakresu wynalazku, podane są wszystkie warunki temperaturowe w stopniach Celsjusza.

Przykład I. N-(2'-benzohydroksyetylo)-nortropan-3-on. Do mieszaniny 8,5 g N-(2'-hydroksyetylo)-nortropan-3-onu i 5,5 g bezwodnego węglanu sodowego dodaje się kroplami w temperaturze 60°, mieszając, roztwór 12,4 g dwufenylobromometanu w 5 ml benzenu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się, stale mieszając, w ciągu 6 godzin w atmosferze azotu do temperatury 120°, po czym po ochłodzeniu dodaje się 50 ml benzenu i odsacza wytrącone sole nieorganiczne. Warstwę benzenową wytrząsa się trzykrotnie z 15 ml kwasu solnego, przy czym trudno rozpuszczalny w wodzie chlorowodorek wytrąca się pod postacią oleju. Oddziela się go razem z fazą wodną od ben-

zenu. Fazę wodną razem z oleistym chlorowodorkiem alkalinizuje się nasyconym roztworem węglanu sodowego. Wytrąconą oleistą zasadę rozтворя się w benzenie, roztwór benzenowy suszy siarczanem magnezowym i odparowuje. Pozostały olej rozpuszcza się w 25 ml metanolu i traktuje wodnym roztworem bromowodoru aż do słabo kwaśnej reakcji wobec czerwieni kongo. Następnie odparowuje się do suchości i rozpuszcza gąbczasty osad w izopropanolu. Po odstaniu krystalizuje bromowodorek N-(2'-benzhydrioksyetylo)-nortropan-3-onu. Po dwukrotnym przekrystalizowaniu w izopropanolu topnieje on w temperaturze 155 — 156° (z rozkładem).

Przykład II. N-(2'-benzhydrioksyetylo)-nortropan-3-on. 1,30 g nortropan-3-onu, 2,91 g 2'-bromoetylobenzhydrioloteru i 640 mg bezwodnego węglanu sodowego w 20 ml etanolu ogrzewa się mieszając w ciągu 5 godzin w atmosferze azotu, dodaje się jeszcze raz 640 mg węglanu sodowego i ogrzewa się w ciągu dalszych 15 godzin. Po ochłodzeniu odsącza się od soli nieorganicznych, etanol odparowuje w próżni i pozostałość rozтворя się w benzenie. Dalej postępuje się jak opisano w przykładzie I. Produkt końcowy bromowodorek N-(2'-benzhydrioksyetylo)-nortropan-3-onu topnieje po dwukrotnym przekrystalizowaniu w izopropanolu w temperaturze 155—156° (z rozkładem). Temperatura topnienia mieszaniny z bromowodorkiem N-(2'-benzhydrioksyetylo)-nortropan-3-onu, otrzymany sposobem z przykładu I, nie wykazuje depresji.

Przykład III. Oksym N-(2'-benzhydrioksyetylo)-nortropan-3-onu. Do roztworu 7,5 g KOH w 12,5 ml wody dodaje się 5 g bromowodoru N-(2'-benzhydrioksyetylo)-nortropan-3-onu, 1,55 g chlorowodoru hydroksyloaminy i 25 ml etanolu i wytrząsa się lekko ogrzewając aż mazisty N-(2'-benzhydrioksyetylo)-nortropan-3-on przejdzie do roztworu. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się na 20 godzin w temperaturze pokojowej, wprowadza się przy tym dwutlenek węgla aż do osiągnięcia wartości pH roztworu 8—9 i wytrącony mazisty osad rozpuszcza w benzeniu. Roztwór benzenowy po wysuszeniu siarczanem sodowym odparowuje się, pozostałość rozpuszcza w metanolu, roztwór zubożnia wodnym roztworem bromowodoru i odparowuje, wytrąca się przy tym krystaliczny bromowodorek oksymu N-(2'-benzhydrioksyetylo)-nortropan-3-onu. Przekrystalizowuje się go dwukrotnie w metanolu. Temperatura topnienia 213—214° (rozkład).

Przykład IV. N-(2'-benzhydrioksyetylo)-nortropina. Roztwór 10,6 g bromowodoru N-(2'-benzhydrioksyetylo)-nortropan-3-onu (otrzymanego sposobem z przykładu I lub II) w 100 ml metanolu wytrząsa się w temperaturze pokojowej, pod normalnym ciśnieniem z 0,5 g tlenku platyny z wodorem. Po pochłonięciu 1,3 mola wodoru katalizator odsącza się i roztwór odparowuje w próżni. Pozostałość rozpuszcza się w acetonie, krystalizuje przy tym surowy bromowodorek N-(2'-benzhydrioksyetylo)-nortropiny, który topnieje po trzykrotnym przekrystalizowaniu w mieszaninie metanolu i acetonu w temperaturze 172—173° (rozkład).

Przykład V. N-(2'-benzhydrioksyetylo)-nortropina. 1,33 g nortropiny, 2,91 g 2'-bromoetylobenzhydrioloteru i 640 mg bezwodnego węglanu sodowego w 20 ml etanolu ogrzewa się mieszając w ciągu 5 godzin, dodaje się jeszcze raz 640 mg węglanu sodowego i ogrzewa w ciągu dalszych 15 godzin. Pozostały osad odsącza się, przesącz odparowuje w próżni i oleistą pozostałość uciera się z 20 ml wodnego 2n roztworu bromowodoru. Wytrącony krystaliczny bromowodorek N-(2'-benzhydrioksyetylo)-nortropiny odsącza się, ogrzewa do wrzenia z acetonem i przekrystalizowuje w małej ilości mieszaniny metanolu i acetonu. Temperatura topnienia 173—174° (rozkład). Ze związkiem otrzymanym według przykładu IV nie wykazuje obniżenia temperatury krzepnięcia.

Przykład VI. N-(2'-benzhydrioksyetylo)-3 α -acetoksynortropan. 3 g bromowodoru N-(2'-benzhydrioksyetylo)-nortropiny (otrzymanego sposobem z przykładu IV lub V) w 15 ml bezwodnika octowego ogrzewa się w ciągu 4 godzin w temperaturze 100°, przy czym stopniowo przechodzi on do roztworu. Przy ochłodzeniu wykryszalizowuje bromowodorek N-(2'-benzhydrioksyetylo)-3 α -acetoksynortropanu. Temperatura topnienia po krystalizacji w acetonie 185—186° (rozkład).

Przykład VII. N-(2'-benzhydrioksyetylo)-3 α -benzhydrioksynortropan. Mieszaninę 4,0 g N-(2'-benzhydrioksyetylo)-nortropiny (otrzymanej sposobem z przykładu IV lub V) i 1,3 g bezwodnego węglanu sodowego, dodaje się kroplami, mieszając w temperaturze 60° do roztworu 3 g dwufenylobromometanu w 3 ml benzeniu i ogrzewa się dalej w ciągu 7 godzin do temperatury 120°, przy czym benzen odparowuje się. Oziębioną mieszaninę reakcyjną miesza się z 50 ml benzeniu, wytrącone sole nieorga-

niczne odsąca się, przesącz odparowuje i pozostałość chromatografuje na 250 g tlenku glinowego. Frakcje eluowane benzenem rozpuszcza się w metanolu i zobojętnia wodnym roztworem bromowodoru. Po odparowaniu roztworu w próżni, pozostałość rozpuszcza się w małej ilości chloroformu i powoli dodaje eteru, przy czym bromowodorek N-(2'-benzhydryloksyetylo)-3-benzhydryloksynortropan krystalizuje z chloroformem jako rozpuszczalnikiem dla kryształów. Otrzymany związek topnieje w temperaturze około 80° z wydzielaniem chloroformu; po dłuższym suszeniu w wysokiej próżni w temperaturze 80° substancja topnieje w temperaturze 150–153° z rozkładem.

Przykład VIII. N-(2'-p-chlorobenzohydryloksyetylo)-nortropan-3-on. Mieszaninę 17 g N-(2'-hydroksyetylo)-nortropan-3-onu i 11 g bezwodnego węgla sodowego dodaje się kroplami, mieszając w temperaturze 60° do mieszaniny 24 g 4-chlorodwufenylochlorometanu w 5 ml benzenu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się jeszcze w dalszym ciągu 8 godzin w atmosferze azotu do temperatury 120°. Po ochłodzeniu dodaje się 100 ml benzenu i odsąca wytrącone sole nieorganiczne. Przesącz wytrząsa się trzykrotnie z 20 ml 2n kwasu solnego. Wytrącony oleisty chlorowodorek oddziela się razem z fazą wodną. Następnie fazę wodną razem z oleistym chlorowodorkiem alkaliczuje się nasyconym roztworem węgla sodowego i wytrąconą, oleistą zasadę rozpuszcza w benzenie. Po wysuszeniu siarczanem magnezowym odparowuje się roztwór w próżni, pozostały brunatny, lepki olej rozpuszcza w 50 ml metanolu, dodaje 46 ml 2n wodnego roztworu bromowodoru i odparowuje roztwór w próżni do suchości. Pozostałość rozpuszcza się w 100 ml izopropanolu. Przy ucieraniu krystalizuje bromowodorek N-(2'-p-chlorobenzohydryloksyetylo)-nortropan-3-onu. Krystalizuje on po obróbce węglem zwierzęcym z izopropanolu w postaci bezbarwnych, małych skupień krystalicznych o temperaturze topnienia 156–158° (rozkład).

Przykład IX. Oksym N-(2'-p-chlorobenzohydryloksyetylo)-nortropan-3-onu. Oksym otrzymuje się w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie III. Otrzymany bromowodorek topnieje w temperaturze 212–213° (rozkład).

Przykład X. N-(2'-p-chlorobenzohydryloksyetylo)-nortropina. 11,85 g p-chlorodwufenylochlorometanu, 8,98 g etylenobromohydryny

i 5,12 g bezwodnego węgla sodowego ogrzewa się w ciągu 8 godzin mieszając w temperaturze 120°. Po dodaniu 50 ml benzenu odsąca się wytrącone sole nieorganiczne, odparowuje roztwór benzenowy w próżni i destyluje pozostałość. 2'-bromoetylo-p-chlorobenzohydryloeter destyluje przy ciśnieniu 0,05 mm Hg w temperaturze 152–153°. 5,08 g 2'-bromoetylo-p-chlorobenzohydryloeteru, 2,07 g nortropiny i 1 g bezwodnego węgla sodowego w 30 ml etanolu ogrzewa się w ciągu 4 godzin dobrze mieszając. Następnie dodaje się jeszcze raz 1 g węgla sodowego i po dalszych 4 godzinach 2 g węgla sodowego, po czym jeszcze ogrzewa się w ciągu 15 godzin. Po ochłodzeniu odsąca się pozostałe sole nieorganiczne i przesącz odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w benzenie, odsąca niewielkie ilości produktów nieorganicznych i ponownie odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w 20 ml metanolu i zadaje 2n wodnym roztworem (około 8 ml) bromowodoru do reakcji obojętnej. Następnie roztwór odparowuje się do suchości, pozostałość rozpuszcza w izopropanolu i powoli traktuje równą ilością eteru, przy czym krystalizuje bromowodorek N-(2'-p-chlorobenzhydryloksyetylo)-nortropiny. Po przekrystalizowaniu w etanolu topnieje w temperaturze 172–174° (rozkład).

Przykład XI. N-(2'-p-chlorobenzhydryloksyetylo)-nortropina. Roztwór. 2,8 g bromowodoru N-(2'-p-chlorobenzhydryloksyetylo)-nortropan-3-onu (otrzymanego sposobem z przykładu VIII) wytrząsa się w 50 ml etanolu w temperaturze 40° pod ciśnieniem 45 atm w obecności niklu Raney'a i wodoru w ciągu 5 godzin. Następnie odsąca się katalizator, odparowuje roztwór do suchości i krystalizuje pozostałość w izopropanolu. Po czterokrotnej krystalizacji w etanolu związek topnieje w temperaturze 172–174° (rozkład) i nie wykazuje obniżenia temperatury topnienia z bromowodorkiem N-(2'-p-chlorobenzhydryloksyetylo)-nortropiny, otrzymanym sposobem z przykładu X.

Przykład XII. N-(2'-p-chlorobenzhydryloksyetylo)-3 α -acetoksynortropan. 3 g bromowodoru N-(2'-p-chlorobenzhydryloksyetylo)-nortropiny (otrzymanego sposobem z przykładu X lub XI) ogrzewa się z 15 ml bezwodnika octowego w ciągu 2 i 1/2 godziny w temperaturze 100°. Po ochłodzeniu dodaje się 20 ml eteru, przy czym krystalizuje bromowodorek N-(2'-p-chlorobenzhydryloksyetylo)-3 α -acetoksynortropanu. Przekrystalizowuje się go w acetonie. Temperatura topnienia 156–158° (rozkład).

Przykład XIII. N-(2'-p-chlorobenzhydryloksyetylo)-3 α -p-chlorobenzhydryloksynortropan. Roztwór 10 g N-(2'-hydroksyetylo)-nortropan-3-onu wytrząsa się pod ciśnieniem 5 atm z 200 mg tlenku platynowego i wodorem. Po zakończeniu pochłaniania wodoru katalizator odsąca się i roztwór odparowuje w próżni, krystalizuje przy tym N-(2'-hydroksyetylo)-nortropina. Przekrystalizowuje się ją w octanie etylu. Temperatura topnienia 104—106°. Bromowoderek topnieje po krystalizacji w etanolu w temperaturze 146—147° (rozkład).

5,75 g N-(2'-hydroksyetylo)-nortropiny, 15,95 g chlorku p-chlorobenzhydrylu i 7,15 g bezwodnego węglanu sodowego ogrzewa się w ciągu 7 godzin mieszając w temperaturze 120°. Mieszaninę reakcyjną rozpuszcza się w 50 ml benzenu, odsąca nieorganiczne sole i przesącza chromatografuje na 400 g tlenku glinowego. Pierwsze frakcje eluowane za pomocą 1300 ml benzenu rozpuszcza się w mieszaninie metanolu i acetonu (1:1), zubożająca wodnym roztworem bromowodoru i odparowuje. Gąbczasty osad rozpuszcza się w małej ilości acetonu i powoli zadaje dużą ilością eteru, krystalizuje przy tym bromowoderek N-(2'-p-chlorobenzhydryloksyetylo)-3 α -p-chlorobenzhydryloksynortropanu. Po krystalizacji w izopropanolu topnieje on w temperaturze 185—186° z rozkładem.

Przykład XIV. N-(2'-p-metylobenzohydroksyetylo)-nortropina. 26,2 g p-metylodwufenylobromometanu, 15,6 g etylenobromohydryny i 10,6 g bezwodnego węglanu sodowego ogrzewa się w ciągu 8 godzin w temperaturze 120° mieszając. Po ochłodzeniu i dodaniu 100 ml benzenu odsąca się sole nieorganiczne, odparowuje w próżni roztwór benzenowy i destyluje pozostałość. Eter 2'-bromoetylo-p-metylobenzohydrylowy destyluje pod ciśnieniem 0,02 mm Hg w temperaturze 148°. 2,6 g nortropiny, 6,1 g eteru 2'-bromoetylo-p-metylobenzohydrylowego i 1,3 g bezwodnego węglanu sodowego w 50 ml absolutnego etanolu ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin. Po dodaniu 1,3 g węglanu sodowego ogrzewa się dalej w ciągu 4 godzin; dodaje ponownie 2,5 g węglanu sodowego i ogrzewa w dalszym ciągu do wrzenia w ciągu 15 godzin pod chłodnicą zwrotną. Pozostały osad soli nieorganicznych odsąca się, przesącza odparowuje w próżni i pozostałość rozpuszcza w benzenie. Po odsączeniu małej ilości soli nieorganicznych roztwór odparowuje się w próżni. Lepki osad rozpuszcza się w dalszym ciągu

w acetonie i roztwór doprowadza do wartości pH = 6 za pomocą chlorowodoru. Następnie roztwór odparowuje się w próżni do suchości i pozostałość krystalizuje w izopropanolu, lub mieszaninie etanolu i eteru. Chlorowoderek N-2'-p-metylobenzhydryloksyetylonortropiny topnieje w temperaturze 168—170°.

Przykład XV. N-(2'-p-bromobenzhydryloksyetylo)-nortropina. 28,1 g p-bromodwufenylochlorometanu, 15,6 g etylenobromohydryny i 10,6 g bezwodnego węglanu sodowego traktuje się, jak opisano w przykładzie XIV. Utworzony 2'-bromoetylo-p-bromobenzhydryloeter wrze pod ciśnieniem 0,02 mm Hg w temperaturze 155—156°. Dalej postępuje się, jak opisano w przykładzie XIV; 2,6 g nortropiny i 7,4 g eteru 2'-bromoetylo-p-bromobenzhydrylowego w 40 ml absolutnego etanolu kondensuje się w obecności bezwodnego węglanu sodowego i powstają N-(2'-p-bromobenzhydryloksyetylo)-nortropinę przeprowadza się w chlorowoderek za pomocą eterowego roztworu chlorowodoru. Temperatura topnienia po przekrystalizowaniu w mieszaninie etanolu i eteru 168—170°. Związek krystalizuje nadzwyczaj wolno.

Przykład XVI. N-(2'-o-chlorobenzhydryloksyetylo)-nortropina. 23,7 g o-chlorodwufenylochlorometanu, 15,6 g etylenobromohydryny i 10,6 g bezwodnego węglanu sodowego traktuje się analogicznie jak w przykładzie XIV. Otrzymuje się eter 2'-bromoetylo-o-chlorobenzhydrylowy w temperaturze wrzenia 148° (0,1 mm Hg). Przez kondensację 2,6 g nortropiny i 6,5 g eteru 2'-bromoetylo-o-chlorobenzhydrylowego w 40 ml absolutnego etanolu w obecności bezwodnego węglanu sodowego otrzymuje się w sposób, opisany w przykładzie XIV, N-(2'-o-chlorobenzhydryloksyetylo)-nortropinę, którą przeprowadza się w chlorowoderek za pomocą eterowego roztworu chlorowodoru i krystalizuje w mieszaninie izopropanolu i eteru z 1 molem wody krystalizacyjnej. Substancja ta spieka się w temperaturze 135°, topnieje w temperaturze około 144—149°, po tym krzepnie w większej części i ponownie topnieje w temperaturze 170—172°.

Przykład XVII. N-(2'-p-metoksybenzhdyloksyetylo)-nortropina. 23,3 g p-metoksydwufenylochlorometanu, 15,6 g etylenobromohydryny i 10,6 g bezwodnego węglanu sodowego ogrzewa się mieszając w ciągu 4 godzin w temperaturze 120°. Po dodaniu 100 ml benzenu odsąca się sole nieorganiczne, odparowuje roz-

twór benzenowy w próżni i krystalizuje pozostałość w heksanie; utworzony eter 2'-bromoetylo-p-metoksybenzhydriowy topnieje w temperaturze 65–66°. Z 2,6 g nortropiny i 6,5 g eteru 2'-bromoetylo-p-metoksybenzhydriowego otrzymuje się w obecności bezwodnego węglanu sodowego analogicznie jak w przykładzie XIV N-(2'-p-metoksybenzhydrioksyetylo)-nortropinę, która po przeprowadzeniu w bromowodorek za pomocą wodnego roztworu bromowodoru i po krystalizacji w izopropanolu, topnieje w temperaturze 151–153° (z rozkładem).

Przykład XVIII. N-(2'-p-trójfliuorometylobenzhydrioksyetylo)-nortropina. Roztwór 20 g p-trójfliuorometylobenzofenonu w 700 ml metanolu wytrząsa się w ciągu 5 godzin w temperaturze 35° pod ciśnieniem 30 atm w obecności wodoru i niklu Raney'a. Następnie katalizator odsąca się, roztwór odparowuje i destyluje pozostałość. p-trójfliuorometylobenzohydrol destyluje pod ciśnieniem 0,1 mm Hg w temperaturze 115–122° i krystalizuje w odbieralniku. Temperatura topnienia po krystalizacji w eterze naftowym 54–55°.

Roztwór 15 g p-trójfliuorometylobenzhydrolu w 25 ml absolutnego toluenu zadaje się kroplami w temperaturze 25° 7,5 ml chlorku tiyny. Ogrzewa się następnie w ciągu 6 godzin do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, oddestylowuje rozpuszczalnik i pozostałość destyluje w próżni. Chlorek p-trójfliuorometylobenzhydriolu destyluje pod ciśnieniem 0,02 mm Hg w temperaturze 89° pod postacią bezbarwnego oleju.

Z 27,1 g p-trójfliuorodwufenylochlorometanu, 15,6 g etylenobromohydryny i 10,6 g bezwodnego węglanu sodowego otrzymuje się analogicznie jak w przykładzie XIV, eter 2-bromoetylo-p-trójfliuorometylobenzhydriowy, temperatura wrzenia 120–124°/0,02 mm Hg. Dalej postępuje się jak w przykładzie XIV, mianowicie: 2,6 g nortropiny i 7,2 g eteru 2'-bromoetylo-p-trójfliuorometylobenzhydriowego w 50 ml absolutnego etanolu kondensuje się w obecności bezwodnego węglanu sodowego i powstają N-(2'-p-trójfliuorometylobenzhydrioksyetylo)-nortropinę przeprowadza się w chlorowodorek za pomocą eterowego roztworu chlorowodoru. Temperatura topnienia bardzo drobnych igiełek po krystalizacji w mieszaninie eteru 136–139°. Bromowodorek topnieje po krystalizacji z wody w temperaturze 171–173°.

Przykład XIX. N-(2'-p-metylobenzhydrioksyetylo)-nortropan-3-on. Do mieszaniny 8,5 g

N-(2'-hydroksyetylo)-nortropan-3-onu i 5,5 g bezwodnego węglanu sodowego dodaje się kroplami mieszając w temperaturze 60°, 13,1 g p-metylodwufenylobromometanu. Następnie ogrzewa się przy stałym mieszanii w atmosferze azotu w ciągu 1 godziny w temperaturze 90° i w ciągu 6 godzin w temperaturze 120°. Po ochłodzeniu dodaje się do mieszaniny reakcyjnej 50 ml benzenu i odsąca sole nieorganiczne. Przesącz wytrząsa się trzykrotnie z 10 ml 2n kwasu solnego, przy czym wytrąca się w postaci oleju trudno rozpuszczalny w wodzie chlorowodorek. Oddziela się go razem z fazą wodną od benzenu. Fazę wodną razem z olejowym chlorowodorkiem alkalizuje się nasycenym roztworem węglanu potasowego. Wytrąconą oleistą zasadę rozpuszcza się w benzenie, roztwór benzenowy suszy nad siarczanem magnezowym i odparowuje. Oleistą pozostałość rozpuszcza się w acetonie i traktuje eterowym roztworem chlorowodoru aż do reakcji obojętnej. Po dodaniu eteru wykryszalizowuje chlorowodorek N-(2'-p-metylobenzhydrioksyetylo)-nortropan-3-onu. Przekryszalizowuje się go dwukrotnie w mieszaninie acetonu i eteru. Temperatura topnienia 162–163° (z rozkładem).

Przykład XX. N-(2'-p-metylobenzhydrioksyetylo)-nortropina. Roztwór 4,0 g chlorowodoru N-(2'-p-metylobenzhydrioksyetylo)-nortropan-3-onu (otrzymanego sposobem z przykładu XIX) w 100 ml metanolu wytrząsa się w temperaturze 40° i pod ciśnieniem 45 atm w obecności niklu Raney'a i wodoru w ciągu 4 godzin. Po zakończeniu pochłaniania wodoru odsąca się katalizator i roztwór odparowuje w próżni. Pozostałość poddaje się dwukrotnie krystalizacji w mieszaninie etanolu i eteru. Chlorowodorek N-(2'-p-metylobenzhydrioksyetylo)-nortropiny topnieje w temperaturze 168–170°.

Przykład XXI. N-(2'-p-chlorobenzhydrioksyetylo)-norpseudotropina. Do roztworu 4 g N-(2'-p-chlorobenzhydrioksyetylo)-nortropan-3-onu (otrzymanego sposobem z przykładu VIII) w 20 ml benzenu i 20 ml eteru dodaje się kroplami mieszając w temperaturze 0–5° zawiesinę 250 mg malonianu litowego w 10 ml eteru. Po 3 godzinach stania w temperaturze pokojowej wkrapla się powoli, przy dobrym chłodzeniu, 2 ml nasyconego roztworu siarczanu sodowego. Następnie powstały osad odsąca się i trzykrotnie ogrzewa do wrzenia z benzenem. Połączone przesącze odparowuje się. Oleistą pozostałość rozpuszcza się w metanolu,

roztwór zakwasza eterowym roztworem chlorowodoru i ponownie odparowuje. Pozostałość poddaje się krystalizacji w mieszaninie acetonu i eteru. Po wielokrotnym przekrystalizowaniu w etanolu chlorowodorek N-(2'-p-chlorobenzhydryloksyetylo)-norpseudotropiny topnieje w temperaturze 190—193° (rozkład), spieka się w temperaturze 186°.

Przykład XXII. N-(2'-benzhydryloksyetylo)-nortropan-3-on. Roztwór 3,4 g N-(2'-hydroksyetylo)-nortropan-3-onu w 5 ml absolutnego benzenu ogrzewa się w dwufenylodwuzometanem (otrzymanym z 7,5 g benzofenonohydrazonu i 8,5 g tlenku rtęciowego) pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin w temperaturze 80—85°. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną traktuje się 50 ml benzenu i 600 ml 0,5% ochłodzonego lodem kwasu solnego, przy czym trudno rozpuszczalny w wodzie chlorowodorek wytrąca się w postaci oleju. Po oddzieleniu warstwy benzenowej fazę wodną razem z oleistym chlorowodorkiem alkaliczuje się nasyconym roztworem węgla sodowego. Wytrąconą oleistą zasadę rozpuszcza się następnie w benzenie, suszy roztwór benzenowy pod siarżaniem magnezowym i odparowuje. Oleistą pozostałość rozpuszcza się w metanolu i za pomocą wodnego roztworu bromowodoru doprowadza do wartości pH roztworu = 5, po czym odparowuje się do suchości i pozostałość przekrystalizowuje w izopropanolu. Bromowodorek N-(2'-benzhydryloksyetylo)-nortropan-3-onu po wielokrotnym przekrystalizowaniu w izopropanolu topnieje w temperaturze 155—156° (rozkład).

Przykład XXIII. N-(2'-benzhydryloksyetylo)-nortropan-3-on. Roztwór 6 g octanu sodowego, 3 g kwasu acetonodwukarboksylowego i 2,64 g chlorowodoru 2'-benzhydryloksyetyloaminy w 150 ml wody traktuje się roztworem aldehydu bursztynowego (otrzymanego przez hydrolizę 1,6 g 2,5-dwuetyoksyczerohydrofuranu za pomocą 30 ml 0,1n kwasu solnego). Po doprowadzeniu roztworu do wartości pH = 4 i dodaniu 75 ml etanolu pozostawia się na 3 dni w temperaturze pokojowej. Następnie oddestylowuje się w próżni etanol, roztwór alkaliczuje się i trzykrotnie ekstrahuje chloroformem. Po wysuszeniu wyciągów chloroformowych siarżaniem magnezowym i odparowaniu chloroformu pozostałość rozpuszcza się w metanolu i roztwór zakwasza wodnym roztworem bromowodoru. W dalszym ciągu odparowuje się roztwór w próżni do suchości. Przez

krystalizację pozostałości w izopropanolu otrzymuje się bromowodorek. N-(benzhydryloksyetylo)-nortropan-3-onu, który topnieje po dwukrotnym przekrystalizowaniu w izopropanolu w temperaturze 155—156°.

Przykład XXIV. N-(2'-p-chlorobenzhydryloksyetylo)-nortropan-3-on. W sposób opisany w przykładzie XXIII z 6 g octanu sodowego, 3 g chlorowodoru 2'-(p-chlorobenzhydryloksy)-etyloaminy, 3 g kwasu acetonodwukarboksylowego i roztworu aldehydu bursztynowego (otrzymanego przez hydrolizę 1,6 g 2,5-dwuetyoksyczerohydrofuranu za pomocą 30 ml 0,1n kwasu solnego) otrzymuje się N-(2'-chlorobenzhydryloksyetylo)-nortropan-3-on, który przeprowadza się w bromowodorek za pomocą wodnego roztworu bromowodoru. Po krystalizacji w izopropanolu bromowodorek topnieje w temperaturze 156—158° (z rozkładem).

Stosowany jako produkt wyjściowy chlorowodorek 2-(p-chlorobenzhydryloksy)-etyloaminy otrzymuje się w następujący sposób:

11,85 g p-chlorodwufenylochlorometanu, 8,98 g etylenobromohydryny i 5,12 g bezwodnego węgla sodowego ogrzewa się mieszając w ciągu 8 godzin w temperaturze 120°. Po dodaniu 50 ml benzenu odsąca wytrącone sole nieorganiczne, odparowuje roztwór benzenowy w próżni i destyluje pozostałość. Eter 2-bromoetylo-p-chlorobenzhydrylowy destyluje pod ciśnieniem 0,05 mm Hg w temperaturze 152—153°.

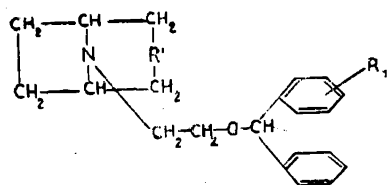
Cztery rury do zatapiania zawierające po 5 g eteru 2-bromo-etylo-p-chlorobenzhydrylowego 2 g węgla sodowego, 25 ml absolutnego etanolu i 10 ml ciekłego amoniaku, ogrzewa się w ciągu 4 dni w temperaturze 50°. Sole nieorganiczne oddziela się przez odsączenie i roztwór odparowuje w próżni. Pozostałość rozpuszcza się w rozcieńczonym kwasie solnym i ekstrahuje eterem. Następnie fazę wodną silnie alkaliczuje się i trzykrotnie ekstrahuje eterem. Po wysuszeniu wyciągów eterowych węglanem potasowym roztwór odparowuje się. W końcu pozostałość poddaje się destylacji, przy czym 2-(p-chloro-benzyhydryloksy)-etyloamina destyluje w temperaturze 153—154° pod ciśnieniem 0,06 mm. Hg. $n_D^{20} = 1.5783$. Chlorowodorek po przekrystalizowaniu w mieszaninie etanolu i eteru topnieje w temperaturze 147—149°.

Zastrzeżenia patentowe

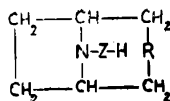
1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych tropanu o ogólnym wzorze 1 lub ich soli z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi, przy czym we wzorze 1 R' oznacza ewentualnie funkcjonalnie przekształconą grupę ketonową, lub wolną zestryfikowaną lub zeteryfikowaną grupę alkoholu drugorzędowego, R_1 atom wodoru lub jednowartościowy podstawnik, znamieny tym, że związki o ogólnym wzorze 2, w którym R oznacza grupę ketonową lub drugorzędową grupę alkoholową, a Z — albo bezpośrednie wiązanie, lub też ugrupowanie $-CH_2-CH_2-O-$, poddaje się reakcji ze związkami o ogólnym wzorze 3, w którym R_1 i Z posiadają wyżej podane znaczenie, przy czym każdorazowe znaczenie Z jest odmienne od znaczenia Z we wzorze 2, zaś X stanowi wodór, Y chlorowiec, zwłaszcza chlor lub brom, gdy Z oznacza $-CH_2-CH_2-O-$ lub też X Y Z symbolizują resztę dwuazową, gdy we wzorze 2 Z przedstawia ugrupowanie $-CH_2-CH_2-O-$, a w uzyskanym produkcie reakcji obecną ewentualnie grupę karbonylową przekształca się funkcjonalnie, na przykład przez zamianę w grupę oksymu lub też redukuje, a obecną ewentualnie utworzoną na skutek redukcji grupę alkoholu drugorzędowego acyluje się lub eteryfikuje, po czym otrzymane produkty końcowe przeprowadza się kwasami nieorganicznymi lub organicznymi w odpowiednie sole.
2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że związki o ogólnym wzorze 2 poddaje się reakcji ze związkami o wzorze 3, w którym X , Y i Z posiadają znaczenie jak podano w zastrz. 1, a R_1 oznacza atom chlorowca, niższą grupę alkilową, niższą grupę alkoksylową lub też grupę tróchlorowcometylową.
3. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że N -(2'-hydroksyetylo)-nortropan-3-on o wzorze 4 poddaje się reakcji ze związkami o ogólnym wzorze 5, w którym X i Y posiadają znaczenie wymienione w zastrz. 1 lub razem oznaczają resztę dwuazową, a R_1 oznacza atom chloru lub bromu, grupę metylową, metoksyłową lub grupę trójfluorometylową.
4. Sposób według zastrz. 3, znamieny tym, że otrzymane pochodne tropan-3-onu przekształca się w oksymy.
5. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że 3-hydroksynortropan o wzorze 9 poddaje się reakcji z eterami 2'-chlorowcoetylobenzhydriłowymi o ogólnym wzorze 8, w którym Hal oznacza chlorowiec, zwłaszcza chlor lub brom, zaś R_1 oznacza atom chloru lub bromu, grupę metylową, grupę metoksyłową lub grupę trójfluorometylową.
6. Sposób według zastrz. 3, znamieny tym, że związki o ogólnym wzorze 2 poddaje się reakcji ze związkami o ogólnym wzorze 11, w którym X , Y i Z posiadają podane w zastrz. 1 znaczenie.
7. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że kwas acetonodwukarboksylowy i dwualdehyd bursztynowy poddaje się reakcji z pierwszorzędową aminą o ogólnym wzorze 10, w którym R_1 posiada podane w zastrz. 1 znaczenie.

Sandoz A. G.

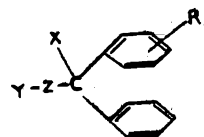
Zastępca: dr Andrzej Au
rzecznik patentowy



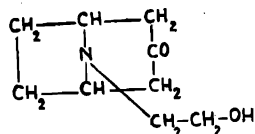
Wzór 1



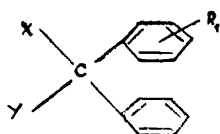
Wzór 2



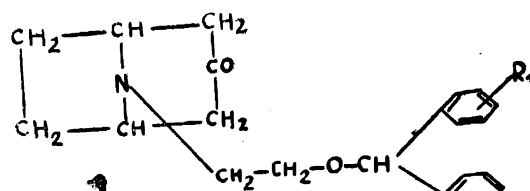
Wzór 3



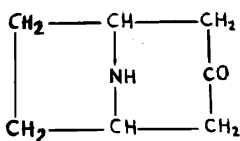
Wzór 4



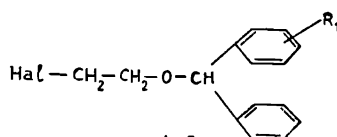
Wzór 5



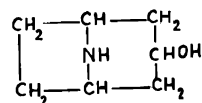
Wzór 6



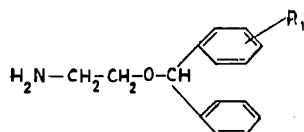
Wzór 7



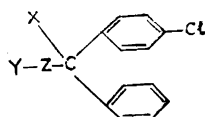
Wzór 8



Wzór 9



Wzór 10



Wzór 11