



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 07.02.74 (P. 185481)

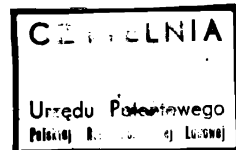
Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 01.04.76

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1977

MKP C07d 21/00

Int. Cl.² C07D 407/04



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Kali — Chemie Pharma GmbH, Hannover,
(Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania karbaminianów 4- β -hydroksy-2,9-dioksatri-
cyklo(4,3,1,0^{3,7}) dekanów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania karbaminianów 4- β -hydroksy-2,9-dioksatricyklo [4,3,1,0^{3,7}] dekanów o ogólnym wzorze 1, w którym R₁ oznacza rodnik alkilowy o 1 — 4 atomach węgla, R₂ oznacza wodór, grupę alkilową o 1 — 4 atomach węgla, nienasycony alifatyczny rodnik o 2 — 6 atomach węgla, rodnik cykloalifatyczny o 3 — 6 atomach węgla albo rodnik atomatyczny o 6 atomach węgla i podwójne wiązanie 10, 11 może być uwodornione.

W niemieckim opisie patentowym DAS nr 1 961 433 opisane określone 4-hydroksy-2,9-dioksatricyklo [4,3,1,0^{3,7}] dekanu oraz ich estry, w których grupa OH lub grupa estrowa znajduje się w położeniu β . Związki te mają nowego rodzaju działania przytłumiające ośrodkowy układ nerwowy i rozszerzające naczynia.

Obecnie znaleziono, że estry kwasu karbaminowego 4- β -hydroksy-2,9-dioksatricyklo [4,3,1,0^{3,7}] dekanów w porównaniu z opisanymi w niemieckim opisie patentowym, DAS nr 1 961 433 alkoholami i estrami mają podwyższone działanie usmierzające. Obserwowane w przypadku alkoholi działanie rozszerzające naczynia można było stwierdzić w takim samym stopniu lub po części wzmocnione również w przypadku estrów kwasu β -karbaminowego.

Szczególnie skuteczne są estry kwasu karbaminowego, które przy atomie azotu są podstawione przez nienasycony rodnik alifatyczny, cykloalifatyczny, rozgałęziony alifatyczny albo aromatyczny.

Wytwarzanie estrów kwasu β -karbaminowego według wynalazku przeprowadza się, poddając reakcji 4- β -hydro-

2

ksy-2,9-dioksatricyklo [4,3,1,0^{3,7}] dekanu o ogólnym wzorze 2, w którym R₁ oznacza rodnik alkilowy o 1 — 4 atomach węgla i położenie 10,11 może być uwodornione, z izocyjanianami o ogólnym wzorze R₂NCO, w którym R₂ ma wyżej podane znaczenie.

Przykład I. Wytwarzanie 4 β -etylokarbaminioilo-8-etoksy-3-metylo-10-metyleno-2,9-dioksatricyklo [4,3,1,0^{3,7}] dekanu.

4,0 g 4 β -hydroksy-8-etoksy-3-metylo-10-metyleno-2,9-dioksatricyklo [4,3,1,0^{3,7}] dekanu, 8 ml izocyjanianu etylu i 0,25 ml kwasu octowego rozpuszcza się razem w 50 ml benzenu i wsad gotuje się w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie zateża się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość pobiera za pomocą wody i ekstrahuje eterem.

Połączone fazy eterowe przemycza się wodą, suszy nad siarczanem sodu i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem do stałego ciężaru. Otrzymuje się 4,97 g oleistego produktu surowego. Ten oczyszcza się chromatograficznie przez 100 g żelu krzemionkowego po rozpuszczeniu w n-heksanie/eterze, przy czym otrzymuje się 4,21 g czystej substancji w postaci bezbarwnego oleju.

Wzór sumaryczny: C₁₅ H₂₃NO₅, ciężar cząsteczkowy: 297,35.

[α]_D²⁵ = + 55° w metanolu. Temperatura topnienia < + 0°C.

Substancję zbadano farmakologicznie pod numerem próbnym 2241.

Przykład II. Wytwarzanie 4- β -metylokarbaminioilo-3-metylo-8-izobutoksy-10-metyleno-2,9-dioksatrycyklo [4,3,1,0³⁷] dekanu.

7,7 g 4- β -hydroksy-3-metylo-8-izobutoksy-10-metyleno-2,9-dioksatrycyklo [4,3,1,0³⁷] dekanu rozpuszcza się razem z 2,5 ml izocyjanianu metylu w 50 ml benzenu.

Po dodaniu czubka łopatką octanu fenylorteci jako katalizatora gotuje się wsad w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie zatęcza się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem po dodaniu dalszych 50 ml benzenu, pozostałość pobiera się w wodzie i ekstrahuje kilkakrotnie benzenem. Połączone fazy benzenowe suszy się nad siarczanem sodu, klaruje za pomocą węgla i zatęcza do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 7,9 g produktu surowego. Ten oczyszcza się przez żel krzemionkowy jak w przykładzie I.

Otrzymuje się 5,35 g czystego produktu, to znaczy 79,3% wydajności teoretycznej.

Wzór sumaryczny: $C_{16}H_{23}NO_5$, ciężar cząsteczkowy: 311,38.

$[\alpha]_D^{22} = +58^\circ$ w metanolu, temperatura topnienia 0°C . Numer próbny substancji: 2538.

Związek wykazuje podobny farmakologiczny obraz działania jak substancja 2241.

Przykład III. 4- β -N-allylokarbaminioilo-3-metylo-10-metyleno-8-metoksy-2,9-dioksatrycyklo [4,3,1,0³⁷] dekanu.

5 g 4- β -hydroksy-3-metylo-10-metyleno-8-metoksy-2,9-dioksatrycyklo [4,3,1,0³⁷] dekanu poddaje się najpierw reakcji z izocyjanianem alilu w benzenie i przeróbce analogicznie jak w przykładzie I. Otrzymuje się 7,5 g oleistego produktu surowego. Ten można dopiero po chromatografowaniu na 100 g żelu krzemionkowego za pomocą $\text{CCl}_4/\text{CHCl}_3$ 80:20; V:V otrzymać tak czysty, że wykrywalizowuje. Wydajność wynosi 5,0 g białych kryształów, to znaczy 79,3% wydajności teoretycznej. $C_{15}H_{21}NO_5$, ciężar cząsteczkowy 295,35, temperatura topnienia $52-53^\circ\text{C}$ (Kofler, niekorygowana).

$[\alpha]_D^{23} + 46^\circ$ (metanol).

Przykład IV. Wytwarzanie 4- β -karbaminianu 8-metoksy-3-metylo-10-metyleno-2,9-dioksatrycyklo- [4,3,1,0³⁷] dekanu (2230).

6 g 4- β -hydroksy-8-metoksy-3-metylo-10-metyleno-2,9-dioksatrycyklo [4,3,1,0³⁷] dekanu miesza się z 7 g etylouretanu i 4,0 g izopropylanu glinu i wsad ogrzewa się w ciągu 5 godzin w temperaturze $150-154^\circ\text{C}$ i pod ciśnieniem 200 torów. Koniec reakcji można ustalić na podstawie przedestylowanej ilości etanolu. Pod koniec reakcji oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem 50 torów główną ilość nadmiaru etylouretanu, przy czym pozostaje żółtawa pozostałość o dużej lepkości. Oczyszcza się ją chromatograficznie na żelu krzemionkowym i żądany karbaminian krystalizuje z etanolu/czterochloru węgla. Wydajność 4- β -karbaminianu 8-metoksy-3-metylo-10-metyleno-2,9-dioksatrycyklo [4,3,1,0³⁷] dekanu (2230) wynosi 87,3% wydajności teoretycznej.

Poddając reakcji analogicznie jak w przykładach I-IV 4- β -hydroksy-8-metoksy-3-metylo-10-metyleno-2,9-dioksatrycyklo [4,3,1,0³⁷] dekanu i izocyjanianem etylu, otrzymuje się 4- β -etylokarbaminian 3-metylo-10-metyleno-8-metoksy-2,9-dioksatrycyklo [4,3,1,0³⁷] dekanu (nr próbny 2067) o temperaturze topnienia $77-79^\circ\text{C}$ (Kofler); $[\alpha]_D^{20} + 54^\circ$ (w metanolu).

Przykład V. Wytwarzanie 4- β -izopropylkarbaminianu 3,10-dwumetylo-8-metoksy-2,9-dioksatrycyklo [4,3,1,0³⁷] dekanu (2057).

4,5 g 4- β -hydroksy-8-metoksy-3,10-dwumetylo-2,9-dioksatrycyklo [4,3,1,0³⁷] dekanu (1246), wytworzonego w sposób opisany w niemieckim opisie patentowym OS nr 1 961 433, dodaje się do roztworu 10 ml izocyjanianu izopropylu w 50 ml benzenu i klarowny roztwór po dodaniu 5 kropli kwasu octowego pozostawia się w temperaturze pokojowej. Następnie odparowuje się kilkakrotnie pod zmniejszonym ciśnieniem z dodatkiem benzenu w celu usunięcia nadmiaru izocyjanianu izopropylu, pozostałość wylewa się na wodę z lodem i ekstrahuje benzenem. Po przemyciu fazy benzenowej wodą, wysuszeniu nad siarczanem sodu i zatęczeniu pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymuje się żółtawy olej, który krystalizuje po zacieraniu z eterem/n-heksanem. Wydajność czystego 4- β -izopropylkarbaminianu 3,10-dwumetylo-8-metoksy-2,9-dioksatrycyklo [4,3,1,0³⁷] dekanu (2057) wynosi 4,7 g, to znaczy 75% wydajności teoretycznej.

Przykład VI. 4- β -N-fenylkarbaminioilo-3,10-dwumetylo-8-metoksy-2,9-dioksatrycyklo [4,3,1,0³⁷] dekanu.

3,4 g 4- β -hydroksy-3,10-dwumetylo-8-metoksy-2,9-dioksatrycyklo [4,3,1,0³⁷] dekanu i 5,13 g izocyjanianu fenylu rozpuszcza się w 200 ml benzenu, który został zadany 10 kroplami kwasu octowego lodowatego, i ogrzewa w ciągu 15 minut w temperaturze 60°C . Następnie oziębia się do temperatury pokojowej i pozostawia na 24 godziny. Potem zatęcza się pod zmniejszonym ciśnieniem i przerabia analogicznie jak w przykładzie I.

Po przekrystalizowaniu z benzenu otrzymuje się 4,1 g białego krystalizatu, to znaczy 79% wydajności teoretycznej. $C_{18}H_{23}NO_5$, ciężar cząsteczkowy 333,3, temperatura topnienia $154-156^\circ\text{C}$ (Kofler, niekorygowana).

$[\alpha]_D^{20} + 17^\circ$ (metanol).

Przykład VII. 4- β -N-cykloheksylokarbaminioilo-3-metylo-10-metyleno-8-metoksy-2,9-dioksatrycyklo [4,3,1,0³⁷] dekanu.

6 g 4- β -hydroksy-3-metylo-10-metyleno-8-metoksy-2,9-dioksatrycyklo [4,3,1,0³⁷] dekanu rozpuszcza się w benzenie, zadaje 11 ml izocyjanianu cykloheksylu i gotuje z dodatkiem niewielkiej ilości kwasu octowego lodowatego w ciągu 8 godzin pod chłodnicą zwrotną. Mieszanie reakcyjną odparowuje się najpierw pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość w celu usunięcia nadmiaru izocyjanianu cykloheksylu zadaje się 50 ml etanolu i ponownie zatęcza pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość wlewa się do wody z lodem i ekstrahuje czterokrotnie za pomocą 100 ml eteru. Połączone fazy eterowe suszy się nad siarczanem magnezu, klaruje za pomocą niewielkiej ilości węgla i po przesączeniu odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Po oczyszczeniu metodą chromatografii na żelu krzemionkowym na płytkach grubowarstwowych (17 płytek 20×20 ; środki wymyływające: n-heksan, ester etylowy kwasu octowego, n-propanol 70:24:6, V:V:V otrzymuje się 5 g bezbarwnego oleju, który ma wartość skręcania (w metanolu) $[\alpha]_D^{21} = 36^\circ$.

Przykład VIII. Wytwarzanie 4- β -etylokarbaminioilo-8-etoksy-3-metylo-10-metyleno-2,9-dioksatrycyklo [4,3,1,0³⁷] dekanu (numer próbny 2241).

4,0 g 4- β -hydroksy-8-etoksy-3-metylo-10-metyleno-2,9-dioksatrycyklo [4,3,1,0³⁷] dekanu, 8 ml izocyjanianu etylu i 0,25 ml kwasu octowego rozpuszcza się razem w 50 ml benzenu i wsad gotuje się w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie zatęcza się pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha, pozostałość pobiera się za pomocą wody i ekstrahuje eterem.

Połączone fazy eterowe przemywa się wodą, suszy nad siarczanem sodu i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem aż do stałego ciężaru. Otrzymuje się 4,97 g oleistego produktu surowego. Ten oczyszcza się chromatograficznie przez 100 g żelu krzemionkowego po rozpuszczeniu w n-heksanie/eterze, przy czym otrzymuje się 4,21 g czystej substancji w postaci bezbarwnego oleju.

Wzór sumaryczny: $C_{15}H_{23}NO_5$, ciężar cząsteczkowy: 297,35.

$[\alpha]_D^{22} = +55^\circ$ w metanolu. Temperatura topnienia 0°C .

W następującej tablicy zestawiono wartości dla ED_{50} dla różnych prób farmakologicznych. W tym „0” oznacza, że nie zaobserwowano żadnego działania, kreska, że nie przeprowadzono badania. Liczby oznaczają mg/kg przy aplikacji dootrzewnowej. H w kolumnie 10,11 oznacza, że położenie 10,11 jest uwodornione. Wyniki badań oznaczono w próbach rentgenoskopowych na białej myszy, które jak wiadomo mogą stanowić tylko ocenę przybliżoną,

Wyniki wskazują, że 4 β -karbaminiany mają ten sam profil działania jak odpowiednie 4 β -alkohole lub 4 β -estry, to znaczy są substancjami działającymi centralnie przytłumiająco, które należy zaliczyć do środków neuroleptycznych i uśmierzających konwencjonalnego rodzaju.

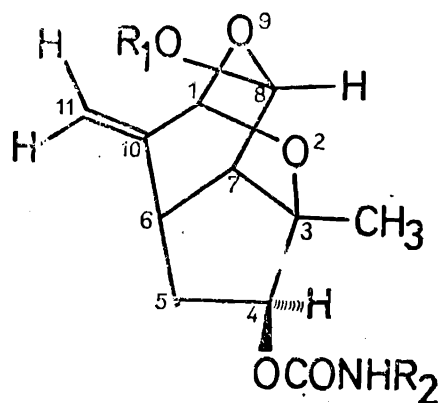
Wymienione w tablicy związki, jeśli nie zostały opisane w przykładach I-VIII, wytworzono w sposób analogiczny jak w tych przykładach. Ich dane fizyczne są następujące:

Numer próbny	Temperatura topnienia $^\circ\text{C}$	$[\alpha]_D^{20}$
2427	olej	0°
2390	olej	53°
2356	143 — 145	0°
2357	olej	0°

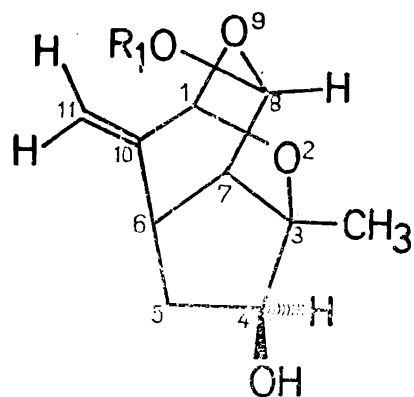
Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania karbaminianów 4- β -hydroksy-2,9-dioksatrycyklo[4,3,1,0^{3,7}] dekanów o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza rodnik alkilowy o 1 — 4 atomach węgla i R_2 oznacza wodór, grupę alkilową o 1 — 4 atomach węgla, nienasycony rodnik alifatyczny o 2 — 6 atomach węgla, rodnik cykloalifatyczny o 3 — 6 atomach węgla albo rodnik aromatyczny o 6 atomach węgla i podwójne wiązanie 10,11 może być uwodornione, **znamienny tym**, że 4- β -hydroksy-2,9-dioksatrycyklo[4,3,1,0^{3,7}] dekan o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie i podwójne wiązanie 10,11 może być uwodornione poddaje się reakcji z izocyjanianami o ogólnym wzorze R_2NCO , w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie.

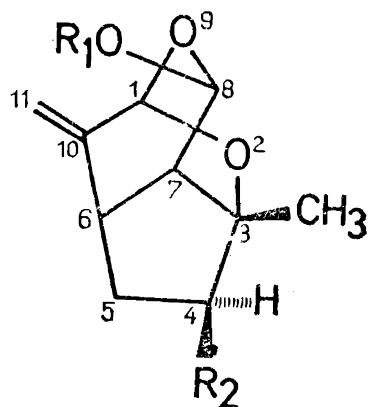
Wzór 3		Badanie radiologiczne				Opuszczenie	Rozszerzenie naczyń	Hipotermia	Relaks mięśni	Bezład	Równowaga
Nr próbny	R_1	R_2	10,11	$LD_{50p.o.}$	$LD_{50i.p.}$						
981	CH_3	OH	—	610	406	200	0	200	0	200	0
2009	CH_3	$OCOCH_3$	—	1470	572	100	0	0	50	50	0
1246	CH_3	OH	H	1920	>800	32	50	100	0	0	0
2052	CH_2CH_3	$OCOCH_3$	H	>1470	>1000	50	25	0	0	50	0
2057	CH_3	$OCONH-CH(CH_3)_2$	H	>1470	1000	25	25	100	100	147	0
2427	CH_3	$OCONH-CH_2-CH-CH_2$	H	>1200	1200	50	25	100	100	25	125
2390	CH_3	$OCONH-CH_2CH_2CH_3$	—	562	280	0	0	0	100	25	175
2306	CH_3	$OCONHCH_2CH=CH_2$	—	795	302	400	0	>100	100	200	150
2309	CH_3	$OCONHCH_2-CH_2-CH_2-CH_3$	—	1470	283	100	0	0	75	100	75
2240	CH_3	$OCONHCH(CH_3)_2$	—	790	309	200	0	200	125	100	125
2356	CH_3	$OCONHC(CH_3)_3$	H	>1470	678	100	25	100	50	0	175
2357	CH_3	$OCONHCH_2-CH_2-CH_2-CH_3$	H	1470	827	200	50	100	100	100	100
2241	CH_2CH_3	$OCONH-C_2H_5$	—	1470	462	200	50	200	0	200	450
2538	$CH_2CH(CH_3)_2$	$OCONHCH_3$	—	>1470	949	—	—	—	300	200	300



WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3