



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 05.V.1965 (P 108 678)

Pierwszeństwo: 06.V.1964 Szwajcaria

Opublikowano: 20.VI.1967

Kl. 12 q, 13

MKP C 07 c

UKD

83/02

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

Sposób wytwarzania nowych trójcyklicznych hydroksyloamin

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych trójcyklicznych hydroksyloamin. Związki o wzorze ogólnym 1 (numeracja według Chemical Abstracts), w którym X oznacza grupę etylenową ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) lub grupę winylenową ($-\text{CH}=\text{CH}-$), A oznacza resztę alkilidenową o 2–5 atomach węgla, o prostym lub rozgałęzionym łańcuchu, R oznacza niższą resztę alkilową lub $=\text{AN}(\text{OH})\text{R}$ oznacza resztę N-hydroksy-C-pirolidynyloalkilidenową, N-hydroksypiperidyloalkilidenową lub N-hydroksy-C-sześciocykloheptyloalkilidenową łącznie najwyżej o 8 atomach węgla jak też sole ich z nieorganicznymi i organicznymi kwasami nie były dotychczas znane.

Stwierdzono, że związki te i ich sole z nieorganicznymi i organicznymi kwasami posiadają cenne właściwości farmakologiczne, zwłaszcza wykazują działanie na układ centralny jak również obwodowy i przeciwdziałają działaniu reserpiny i tetrabenazyny i potęgują działanie noradrenaliny. Poza tym działają te związki uspokajająco i antagoniście wobec serotoniny.

Nowe związki o ogólnym wzorze 1 i ich farmaceutycznie dopuszczalne sole mogą być stosowane doustnie i do odbytńczo, na przykład przy leczeniu chorób psychicznych zwłaszcza stanów depresyjnych, wodne roztwory tych soli mogą być podawane również pozajelitowo.

Wartościowe właściwości farmakologiczne związków otrzymywanych sposobem według wynalazku potwierdzają wyniki zwykle stosowanych standardowych badań testowych. Jako typowego przed-

2

stawiciela związków o ogólnym wzorze 1 wybrano związek A. Zarówno wyniki orientacyjnej ruchliwości czynnej podane w następującej tablicy, jak również tak zwany „test de traction” (są to dwa standardowe badania testowe) wykazały w porównaniu ze znanymi środkami tego rodzaju B, C i D, wybitną wyższość produktu A otrzymanego sposobem według wynalazku. Przy tym związek ten okazał się znacznie mniej toksyczny w stosunku do porównywanych znanych środków (ostra toksyczność). Wyniki podane są w następującej tablicy.

Tablica

	Związek	Orientacyjna ruchliwość czynna De ₅₀ mg/kg	„Test de traction” De ₅₀ mg/kg	Ostra tok- syczność*) u myszy DL ₅₀
15	A	6	8,6	52
20	B	12	33	36
	C	do 40/bez działania	100	35
	D	40	100	42

25 A — 5-[γ-(N-hydroksy-N-metyloamino)-propylideno]-5H-dwubenzo-[a,d]-[1,4]-cykloheptadien otrzymany sposobem według wynalazku.

B — nortryptylina

C — imipramina

30 D — dezypiramina

*) według W. Teobalda i inni, Arch. int. Pharmacodyn. 148 560—596 (1964).

W związkach o ogólnym wzorze 1 A może oznaczać na przykład resztę 1-etylidenową-2-(=CH=CH₂—), 1-propyлідenową-3=CH—CH₂—CH₂—), 2-metylo-1-propyлідenową-3, lub 1-metylo-1-propyлідenową-3. R może oznaczać niższą grupę alkilową, na przykład metylową, propylową, izopropylową, n-butyłową lub II-rzęd-butylową. Jeśli =AN(OH)R oznacza resztę N-hydroksy-C-pirolidynyloalkilidenową, N-hydroksy-piperydyloalkilidenową lub N-hydroksy-C-sześciohydroazepinyloalkilidenową to chodzi o resztę N-hydroksy-2-(2'-pirolidynylo)-etylidenową, N-hydroksy-2-(2'-piperydylo)-etylidenową, N-hydroksy-2-(2'-sześciohydroazepinylo)-etylidenową, N-hydroksy-3-(2'pirolidynylo)-metylidenową, N-hydroksy-3-(2'-piperydylo)-metylidenową lub N-hydroksy-3-(2'-sześciohydroazepinylo)-metylidenową.

Nowe związki o ogólnym wzorze 1 wytwarza się w następujący sposób: Związki N-acyloksylowe o ogólnym wzorze 2, w którym X, A i R mają znaczenie podane przy wzorze 1 i Ac oznacza resztę acylową alifatycznego lub nieskondensowanego aromatycznego kwasu jedno- lub dwukarboksylowego zawierającą łącznie najwyżej 10 atomów węgla, poddaje się solwizacji i otrzymane związki o ogólnym wzorze 1 ewentualnie przeprowadza w sole za pomocą nieorganicznych lub organicznych kwasów.

Związki N-acyloksylowe o ogólnym wzorze 2 ulegają solwizacji do związków o wzorze 1, na przykład za pomocą wodorotlenków alkalicznych zwłaszcza wodorotlenku potasowego w uwodnionym, niższym alkoholu, jak na przykład metanolu lub etanolu. Zamiast wodnoalkoholowego roztworu wodorotlenku alkalicznego można stosować do solwizacji również alkoholany metali alkalicznych, na przykład metanolan sodowy w niższym alkoholu, na przykład w alkoholu metylowym.

Produkty wyjściowe o wzorze 2 wytwarza się, przez reakcję drugorzędowych amin o ogólnym wzorze 3, w którym X, A i R mają znaczenie podane przy wzorze 1 lub =A—NRH oznacza resztę C-pirolidynyloalkilidenową, piperydyloalkilidenową, lub C-sześciohydroazepinyloalkilidenową o 8 atomach węgla, z nadtlaniem acylowym w obojętnym rozpuszczalniku.

Aminy o ogólnym wzorze 3 przeprowadza się w związki o ogólnym wzorze 2 w następujący sposób. Roztwór nadtlenu acylowego, zwłaszcza nadtlenu acetylu, nadtlenu benzoilu lub acetylobenzoilu dodaje się do roztworu aminy o wzorze 3, lub wytwarza roztwór nadtlenu acetylu i dodaje do aminy, przy czym utrzymuje się temperaturę reakcji od —50 do +80°C przede wszystkim 0—20°C. Jako rozpuszczalniki aminy i nadtlenu acetylu stosuje się chlorowane węglowodory, na przykład chloroform lub czterochlorek węgla, substancje eterowe, na przykład eter dwuetylowy lub czterowodorofuran, węglowodory, na przykład benzen lub toluen, oraz dwumetyloformamid.

Niektóre związki o ogólnym wzorze 3 są znane, a inne dają się otrzymywać w analogiczny sposób.

Jako związki o wzorze 3 można wymienić 5-(2'-metyloaminoetylideno)-, 5-(2'-metyloamino-propy-

liden)-, 5-(3'-metylo-aminopropyliden)-, 5-(3'-metyloamino-2'-metylopropyliden)-, 5-[2'-(2'-pirolidynylo)-etylideno]-, 5-[2'-(2'-piperydylo)-etylideno]- i 5-[2'-(2'-sześciohydroazepinylo)-etylideno]- pochodne 5H-dwubenzo [a,d]-cykloheptenu i 10, 11-dwuhydro-5H-dwubenzo [a,d]-cykloheptenu jak również pochodne związków etyloaminowych, izopropylaminowych i II-rzęd. butylaminowych odpowiadające wyżej wymienionym związkom metyloaminowym.

Wytwarzane sposobem według wynalazku substancje wyjściowe o wzorze 2, w którym Ac może oznaczać grupę acylową alifatycznego lub aromatycznego kwasu jedno- lub dwukarboksylowego, na przykład grupę acetylową, propionylową, n-butyrylową, izobutyrylową, waleroilową, izowaleroilową, 2-metylobutyrylową, piwaloilową, 3-karboksypropionylową, benzoilową, jedno-, dwu i trójmetylobenzoilową lub o-karboksybenzoilową, są także nowe.

Jako tego typu związki można wymienić np. (N-[3—10'11'-dwuhydro-5'H-dwubenzo [a,d]-cykloheptenylden-5'-(2'-metylopropylo)- N-metylo-O-benzoilohydroksyloaminę, 3-(10',11'-dwuhydro-5'H-dwubenzo[a,d]-cykloheptenylden-5'-metylo(-1-benzoiloksypirolidynę i N-[3-(5'H-dwubenzo[a,d]cykloheptenylden-5')-propylo] -N-metylo-O-benzoilohydroksyloaminę.

Nowe związki o wzorze 1 stosuje się w różnych postaciach. Dienne dawki wolnych zasad o wzorze 1 lub nietoksycznych ich soli wahają się pomiędzy 10—300 mg dla dorosłych pacjentów. Stosowana jednorazowa dawka w postaci drażetek, tabletek, czopków lub iniekcji zawiera korzystnie 5—50 mg substancji czynnej.

Pod nietoksycznymi solami zasad otrzymanych sposobem według wynalazku rozumie się sole z takimi kwasami, których aniony przy wchodzącym w grę dozowaniu są farmakologicznie dopuszczalne, to jest, nie wykazują działania toksycznego.

Dalszą korzyścią jest, jeżeli stosowane sole dają się dobrze krystalizować i są słabo higroskopijne lub nie wykazują higroskopijności. Jako nietoksyczne sole czynnych związków wchodzi w rachubę na przykład sole z kwasem solnym, bromowodorem, kwasem siarkowym, fosforowym, metanosulfonowym, etanodwusulfonowym i β-hydroksy-etanosulfonowym.

Następujące przykłady objaśniają bliżej otrzymywanie nowych związków o wzorze I i dotąd nieopisanych produktów pośrednich, jednak bynajmniej nie przedstawiają jedynych postaci postępowania. Temperatury podano w stopniach Celsjusza.

Przykład Ia) 13,2g 5-(3'-metyloaminopropyliden)-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo [a,d]-cykloheptenu rozpuszczono w 300 ml suchego eteru dwuetylowego i ochłodzono do temperatury 5°. Do otrzymanego roztworu wkrapiano w ciągu 45 minut podczas mieszania roztwór 6,65 g 97% nadtlenu benzoilu w 30 ml chloroformu i 90 ml suchego eteru dwuetylowego. Następnie mieszano jeszcze 3 godziny w temperaturze 0—5°, odsączono powstałe osady soli benzoianu 5-(3'-metyloaminopropyliden)-10,11-dwuhydro-5H-dwubenzo [a,d] cyklo-

heptenu i przemyto go eterem dwuetylowym. Klawrowany przesącz przemyto 2n roztworem węgla-nu sodowego, 2n kwasem solnym i wodą, wysuszono nad siarczanem sodowym i odparowano pod próżnią. Otrzymano N-[3-(10',11'-dwuhydro-5'H-dwubenzo [a,d]-cykloheptenyli-deno-5'(-propylo)-N-metylo-O-benzoilohydroksyloaminę, którą przekrystalizowano z metanolu.

Temperatura topnienia 90—100°, po przekrystalizowaniu z mieszaniny eteru dwuetylowego i pentanu temperatura topnienia wynosiła 108—110°.

b) 6,3 g otrzymanej sposobem opisanym pod a) hydroksyloaminy rozpuszczono w 150 ml wrzącego etanolu i wymieszano z 10 ml wody i 10 ml 2n ługu potasowego. Następnie ochłodzono roztwór do temperatury 20°, utrzymywano w tej temperaturze w ciągu 15 minut i odparowano etanol pod próżnią. Pozostałość rozcieńczono 20 ml wody i wyczerpująco ekstrahowano eterem dwuetylowym. Ekstrakt eterowy wysuszono nad siarczanem sodowym i odparowano pod próżnią. Pozostałość krystalizowano z mieszaniny eteru dwuetylowego i pentanu. Otrzymano N-[3-(10',11'-dwuhydro-5'H-dwubenzo [a,d] cykloheptenyli-deno-5' (-propylo)-N-metylo-hydroksyloaminę o temperaturze topnienia 93—94°.

Z wolnej zasady rozpuszczonej w chloroformie wytworzono za pomocą roztworu eterowego kwasu chlorowodorowego, chlorowodorek o temperaturze topnienia 142—143°.

Przykład II. Analogicznie jak w przykładzie pod a) otrzymano za pomocą nadtlenu benzoilu

z 5-(3'-metyloamino-2'-metylopropylideno)-10,11'-dwuhydro-5H-dwubenzo [a,d] cykloheptenu i N-[3-(10',11'-dwuhydro-5'-dwubenzo [a,d] cykloheptenyli-deno-5'(2-metylopropylo) N-metylo-O-benzoilohydroksyloaminę o temperaturze topnienia 78—80°.

Z 3-(10',11'-dwuhydro-5'H-dwubenzo [a,d] cykloheptenyli-deno-5'-metylo)-pirolidyny bezpostaciową 3-(10',11'-dwuhydro-5'H-dwubenzo [a,d] cykloheptenyli-deno-5'-metylo)-1-benzoiloksypirolidynę, $R_f = 0,85$ (chromatogram warstwowy, warstwa: żel krzemionkowy G obojętny, środek eluujący — benzen: metanol (3:1),

Z 2-[2'-(10'',11''-dwuhydro-5''H-dwubenzo [a,d]-cykloheptenyli-deno-5''(-etylo)-piperydiny otrzymano bezpostaciową 2-[2'-(10'',11''-dwuhydro-5''H-dwubenzo [a,d] cykloheptenyli-deno-5''(-etylo)-1-benzoiloksypiperydynę, $R_f = 0,88$ (chromatogram warstwowy, warstwa: żel krzemionkowy G obojętny, środek eluujący — benzen: metanol (3:1) i

z 5-(3'-metyloamino-propylideno)-5H-dwubenzo [a,d]-cykloheptenu otrzymano N-[3-(5'H-dwubenzo [a,d] cykloheptenyli-deno-5'(-propylo)-N-metylo-O-benzoilohydroksyloaminę o temperaturze topnienia 137—138°.

b) Analogicznie jak w przykładzie pod b) za pomocą ługu potasowego otrzymuje się z N-[3-(10',11'-dwuhydro-5'H-dwubenzo [a,d] cykloheptenyli-deno-5'(-2-metylopropylo)-N-metylo-O-benzoilohydroksyloaminy N-[3-(10',11'-dwuhydro-5'H-dwubenzo [a,d] cykloheptenyli-deno-5'(-2-metylo-

propylo] -N-metylohydroksyloaminę, której chlorowodorek topnieje w temperaturze 178—185°.

Z 3-(10',11'-dwuhydro-5'H-dwubenzo [a,d] cykloheptenyli-deno-5')-1-benzyloksypirolidyny otrzymano bezpostaciową 3-(10',11'-dwuhydro-5'H-dwubenzo [a,d] cykloheptenyli-deno-5'-metylo)-1-hydroksypirolidynę, $R_f = 0,72$ (chromatogram warstwowy, warstwa: żel krzemiankowy G obojętny, środek eluujący: benzen: metanol (3:1)

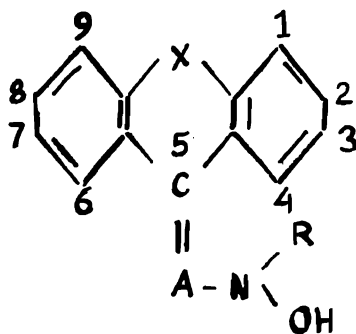
Z 2-[2'-(10'',11''-dwuhydro-5''H-dwubenzo [a,d] cykloheptenyli-deno-5''(-etylo)-1-benzyloksypiperydiny otrzymano 2-[2'-(10'',11''-dwuhydro-5''H-dwubenzo [a,d] cykloheptenyli-deno-5''(-etylo)-1-hydroksypiperydynę, temperatura topnienia 144—145° i

Z N-[3-(5'H-dwubenzo [a,d] -cykloheptenyli-deno-5'-propylo] -(N-metylo-O-benzoilohydroksyloaminy otrzymano N-[3-(5'H-dwubenzo [a,d] cykloheptenyli-deno-5'(-propylo) -N-metylo-hydroksyloaminę o temperaturze topnienia 99—100°.

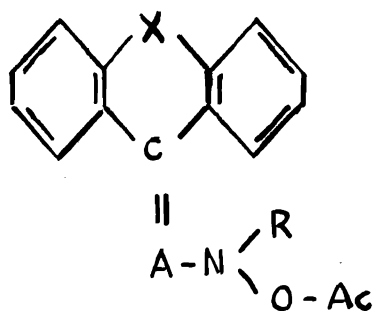
Przykład III. 3,7 g N-[3-(10',11'-dwuhydro-5'H-dwubenzo [a,d] cykloheptenyli-deno-5'(-propylo) -N-metylo-O-benzoilohydroksyloaminy zawieszono w 20 ml metanolu, zadano 0,1 g metanolanem sodowym i rozpuszczono podczas lekkiego ogrzewania. Mieszaninę reakcyjną utrzymywano w ciągu 2 godzin w temperaturze 20°, potem ogrzewano 5 minut pod chłodnicą zwrotną i odparowano pod próżnią. Pozostałość zadano eterem dwuetylowym i wodą. Oddzieloną fazę eterową przemyto wodą i ekstrahowano 2n kwasem solnym. Połączone ekstrakty kwasu solnego zalkalizowano stężonym ługiem sodowym i wytrząsano z eterem dwuetylowym. Eterowe ekstrakty przemyto wodą, wysuszono nad siarczanem sodowym i odparowano pod próżnią. Pozostałość krystalizowano z mieszaniny eteru dwuetylowego i pentanu. Otrzymano 2,1 g N-[3-(10',11'-dwuhydro-5'H-dwubenzo [a,d] cykloheptenyli-deno-5'(-propylo) -N-metylohydroksyloaminy o temperaturze topnienia 93—94°.

Zastrzeżenie patentowe

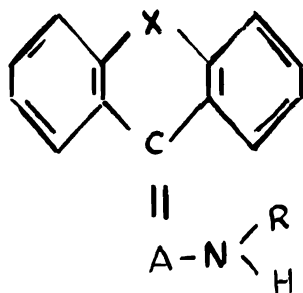
Sposób wytwarzania nowych trójcyklicznych hydroksyloamin o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza grupę etylenową ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) lub winylową ($-\text{CH}=\text{CH}-$), A oznacza resztę alkilidenu o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym zawierającą 2—5 atomów węgla, R oznacza niższą grupę alkilową lub $=\text{AN}(\text{OH})\text{R}$ oznacza resztę N-hydroksy-C-pirolidynyloalkilidenu, N-hydroksypiperydylo-alkilidenu lub N-hydroksy-C-sześciohydroazepinyloalkilidenu, o łącznie najwyżej 8 atomach węgla, **znamienny tym**, że związki N-acylowe o ogólnym wzorze 2, w którym X, A i R mają znaczenie wyżej podane, a Ac oznacza resztę acylową alifatycznego lub nieskondensowanego aromatycznego kwasu jedno- lub dwukarbonsowego o łącznie najwyżej 10 atomach węgla poddaje się solwoli-zie i otrzymane związki o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza w sole z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami.



wzór 1



wzór 2



wzór 3