

POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 46479

Kl. 12 o, 5/04
Kl. internat. C 07 f

N. V. Koninklijke Pharmaceutische Fabrieken
v/h Brocades — Stheeman & Pharmacia

Meppel, Holandia

Sposób wytwarzania pochodnych dwubenzocykloheptanu o działaniu terapeutycznym

Patent trwa od dnia 28 marca 1960 r.

Pierwszeństwo: 1 kwietnia 1959 r. (Holandia)

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych terapeutycznie czynnych związków o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza grupę $-CH_2-CH_2-$ albo grupę $-CH=CH-$; R_1 i R_2 oznaczają wodór, atom chlorowca albo grupę alkilową najwyżej z czterema atomami węgla. Y — oznacza prosty lub rozgałęziony łańcuch węglowy ewentualnie przerwany atomem tlenu, najwyżej z sześcioma atomami węgla. Z — grupę dwualkiloaminową, w której jedna lub dwie grupy alkilowe mogą tworzyć z atomem azotu i ewentualnie z łańcuchem węglowym Y jeden lub więcej pierścieni heterocyklicznych, w których oprócz tego atomu azotu może być obecny jeszcze drugi heteroatom, jak też ich soli i czwartorzędowych związków amoniowych.

Sposób według wynalazku polega na ogrzewaniu ewentualnie w obecności rozpuszczalnika i (lub) środka odciągającego wodę związku o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 , R_2 i X mają wyżej podane znaczenie ze związkiem o wzorze $B-Y-Z$, w którym Y i Z posiadają wyżej podane znaczenie, przy czym z obu reszt A i B jedna oznacza atom chlorowca, a druga O -metal, lub reszta A oznacza atom chlorowca a reszta B grupę OH , lub obie reszty A i B oznaczają grupę OH .

Sole można wytwarzać zarówno z kwasów nieorganicznych, jak np. z kwasów chlorowco-wodorowych jak też z kwasów organicznych jak np. kwasu maleinowego, szczawiowego lub winowego.

Jako podstawniki R_1 i R_2 wchodzi w rachubę, jeżeli chodzi o chlorowce, zwłaszcza chlor i brom, a jeżeli chodzi o grupy alkilowe, zwłaszcza metylowa, etylowa, propylowa, butylowa i trzeciorzęd. butylowa.

Jeżeli w wyżej podanym sposobie wytwarzania A oznacza chlorowiec, a B grupę OH , wówczas reakcję można prowadzić przy zastosowaniu nadmiaru aminoalkoholu lub z dodatkiem innej substancji wiążącej kwasy: Korzystnie jest, gdy chlorek aromatycznego karbinolu reaguje z nadmiarem aminoalkoholu w temperaturze 140—160° C, przy czym oprócz wolnej zasady pożądanego związku tworzy się chlorowodorek aminoalkoholu.

Otrzymuje się również bardzo zadawalające wyniki, jeżeli zarówno A jak i B oznaczają grupę OH i jeżeli oba reagenty, o ile to jest pożyteczne w stanie rozpuszczonym, ogrzewa się w obecności organicznego sulfokwasu, np. kwasu p-toluenosulfonowego.

Z karbinoli, które można stosować jako substancje wyjściowe do wytwarzania związków według wynalazku znane są dwubenzoz-(a,d)-1,4-cykloheptadienol-5, o temperaturze topnienia 90° C i dwubenzoz-(a,e)-1,3,5-cykloheptatrienol-5. Pierwszy związek został opisany przez H. I. Klinkhammera; Dissertation Universität von Leipzig (1951), T. W. Treibs i H. I. Klinkhammer Ber. 84, 671 (1951) ostatni przez Treibs i Klinkhammera (przy czym podano temperaturę topnienia 98° C) i również przez G. Berti'ego w Gazz. Chim. Ital. 87, 293 (1957).

Stwierdzono, że związki utworzone sposobem według wynalazku posiadają bardzo ciekawe właściwości farmakologiczne. Wykazują one przy badaniu działania spazmolitycznego na izolowane jelito *Caviae* czynność przeciw histaminową, która czasami jest większa od czynności znanego środka przeciwhistaminowego dwufenohydraminy, podczas gdy działanie przeciwacetylocholinowe jak też działanie przeciw $BaCl_2$ jest do pięciokrotnie tak wysokie, jak działanie dwufenohydraminy.

Oprócz tego wykazują one działanie centralne, które między innymi uwydatnia się w stosunku do indukowanych dążeń wywołanych przez związek 1,4-dwupirolidynobutyn-(2) (Tremoryna), w hamowaniu „compulsive circling”, które wywołano u *Caviae* przez podanie eseryny (Physostygmina) i w działaniu przedłużającym sen u myszy po iniekcji podskórnej.

Toksyczność związków utworzonych według wynalazku wyrażona w LD_{50} dla myszy wy-

nosi około 40 mg/kg przy iniekcji dożylniej i około 200 mg/kg przy iniekcji podskórnej.

Doskonałe wyniki osiągnięto przy farmakologicznym badaniu maleinianu eteru dwubenzoz-(a,d)-1,4-cykloheptadienylu - 5 - tropinyłowego. Substancja ta posiada działanie przeciw acetylocholinowe, które jest dużo większe od działania atropiny, podczas gdy jego aktywność antyhistaminowa daleko przewyższa czynność dwufenohydraminy.

Bardzo ciekawe działanie wykazują również etery dwubenzoz-(a,d)-1,4-cykloheptanolu z następującymi alkoholami:

β — oksyetylomorfolina

β — oksyetylopirolidyna

α — metylo - γ - dwuetyloaminopropylkarbinol

ϵ — dwumetyloamino- γ -oksepentanol

W celu nadania nowym związkom utworzonym sposobem według wynalazku w odpowiedniej postaci do stosowania miesza się je najczęściej z nośnikami.

Wynalazek objaśniają poniższe przykłady.

Przykład I. 5 g 3-chlorodwubenzoz-(a,d)-1,4-cykloheptadienolu-5 rozpuszcza się w 20 ml benzenu, po czym wprowadza się suchy gazowy chlorowódz. Początkowo występujące zmętnienie z powodu powstawania wody znika z zakończeniem reakcji. Utworzoną wodę usuwa się przez wysuszenie bezwodnym chlorkiem wapniowym i odsączenie przez suchy sączek, po czym nadmiar rozpuszczonego chlorowodoru odpędza się za pomocą suchego strumienia powietrza. Po odparowaniu benzenu pozostaje odpowiedni chlorek.

Mieszaninę 1 mola tego chlorku z 2 molami dwumetyloaminoetanolu ogrzewa się do temperatury 140—160° C, przy czym powstaje chlorowodorek aminoalkoholu obok wolnej zasady aminoalkoeterowej.

Po oziębieniu oddziela się chlorowodorek jako warstwę dolną podczas, gdy zasada przechodzi do eteru. Zasadę traktuje się, ewentualnie po uprzednim poddaniu jej frakcjonowanej destylacji, w roztworze eterowym za pomocą alkoholu-eterowego roztworu kwasu, np. kwasu maleinowego. Wydajność 40%. Temperatura topnienia maleinianu 131—132° C.

W podobny sposób można wytworzyć następujące związki:

R ₁	R ₂	X	Y	Z	Temperatura wrzenia zasady	Wy- daj- ność	Sól	Temperatura topnienia soli
H	H	-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -CH ₂ -	N/CH ₃ / ₂	140-150°/0,5 mm	65%	maleinian	118-120°C
CH ₃	H	-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -CH ₂ -	N/CH ₃ / ₂	—	38%	maleinian	124-125°C
H	H	-CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ -CH ₂ -O	N/CH ₃ / ₂	163-173°/0,01 mm	69%	szcawian	123-124°C
			-CH ₂ -CH ₂					
H	H	-CH=CH	CH ₂ -CH ₂	N/CH ₃ / ₂	—	57%	maleinian	125-128°C

Przykład II. 10,5 g dwubenzo-(a,d)-1,4-cykloheptadienu-5, 8,4 g tropiny i 12 g kwasu toluensulfonowego ogrzewa się przez 4 godziny w próżni do 150° C. Mieszaninę reakcyjną chłodzi się, rozpuszcza w wodzie i alkalizuje ługiem sodowym. Wolną zasadę rozpuszcza się w eterze i suszy, po czym dodaje się eterowego roztworu kwasu maleinowego. Sól oddziela się i oczyszcza przez powtórne przekrystalizowanie z mieszaniny alkoholu i eteru. Temperatura topnienia otrzymanego maleinianu, po wysuszeniu, wynosi 132—135° C, wydajność 10%.

W podobny sposób można wytworzyć etery z tropinolu z następującymi karbinolami:

3-metylodwubenzo - (a,d) - 1,4-cykloheptadienol-5

3-chlorodwubenzo - (a,d) - 1,4-cykloheptadienol-5

dwubenzo-(a,e)-1,3,5-cykloheptatrienol-5

3-metylo-(a,e)-1,3,5-cykloheptatrienol-5

Przykład III. a) 52,25 (0,25 mola) dwubenzo-(a,d)-1,4-cykloheptadienu-5 rozpuszcza się w 150 ml ksyleny. Następnie wkrapla się 24 g chlorku tionylu w ciągu 20 minut, mieszając tak, ażeby utrzymać temperaturę około 20° C. Po skończonym dodawaniu miesza się jeszcze przez 1,5 godziny w temperaturze pokojowej. Z kolei dodaje się bezwodny chlorek wapniowy w celu związania utworzonej wody, a następnie odsąca. Po usunięciu rozpuszczalnika na drodze destylacji pozostaje krystaliczny chlorek dwubenzo-(a,d)-1,4-cykloheptadienu-5. Po przekrystalizowaniu z eteru naftowego temperatura topnienia wynosi 80—100° C, przy dodatku noritu otrzymuje się chlorek o temperaturze topnienia 101—103° C. Wydajność 92%.

b) 35 g (0,25 mola) tropiny rozpuszcza się w 100 ml ksyleny. Dodaje się 50 g (0,5 mola) węglanu sodowego, po czym mieszaninę ogrzewa się do temperatury wrzenia. Może przy tym wystąpić przejściowe pienienie się. Następnie do wrzącej mieszaniny dodaje się w ciągu około 30 minut 57 g (0,25 mola) chlorku utworzonego według poprzedniej metody wytwarzania, rozpuszczonego w 150 ml ksyleny. Zamiast oczysz-

zonego chlorku o temperaturze topnienia 101—103° C można również zastosować po odsączeniu chlorku wapniowego surową mieszaninę reakcyjną.

Po skończonym dodawaniu ogrzewa się jeszcze do wrzenia w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie chłodzi do temperatury pokojowej. Z kolei mieszaninę oddziela się przez odsączenie od chlorku sodowego i węglanu sodowego. Po przemyciu wodą mieszaninę reakcyjną suszy się za pomocą bezwodnej sody. Po usunięciu rozpuszczalnika na drodze destylacji oddziela się pożądaný związek eter dwubenzo-(a,d)-1,4-cykloheptadienylo-5-tropinylowy przez destylację w próżni. Temperatura wrzenia 190—197° C/1 mmHg. Wydajność 65% w odniesieniu do zastosowanego chlorku cykloheptadienylo.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych dwubenzocykloheptanu o działaniu terapeutycznym, o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza grupę $-CH_2-CH_2-$ lub $-CH=CH-$, R₁ i R₂ — wodór, atom chlorowca lub grupę alkilową, najwyżej z czterema atomami węgla, Y — prosty lub rozgałęziony łańcuch węglowy ewentualnie przerwany atomem tlenu, najwyżej z sześcioma atomami węgla, Z — grupę dwualkiloaminową, w której jedna lub obie grupy alkilowe tworzą z atomem azotu i ewentualnie z łańcuchem węglowym Y jeden lub kilka pierścieni heterocyklicznych, w których oprócz tego atomu azotu może być jeszcze obecny drugi heteroatom, znamienny tym, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R₁, R₂ i X mają powyżej podane znaczenie ogrzewa się ewentualnie w obecności rozpuszczalnika i (lub) środka odciągającego wodę ze związkiem o wzorze $B-Y-Z$, w którym Y i Z mają wyżej podane znaczenie, przy czym z obu reszt A i B jedna oznacza atom chlorowca, a druga 0 — metal lub reszta A oznacza atom chlorowca, a reszta B grupę OH lub obie reszty A i B oznaczają grupy OH i otrzymany związek

ewentualnie przeprowadza w sól lub w czwartorzędowy związek amoniowy.

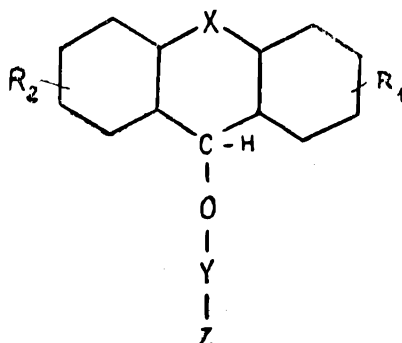
$OH - Y - Z$, w którym reszta $Y - Z$ oznacza resztę tropiny.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że stosuje się związek $B - Y - Z$ lub $OH - Y - Z$, w którym reszta $Y - Z$ oznacza grupę dwumetyloaminoetylową.

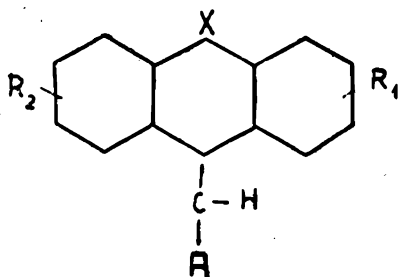
3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że stosuje się związek $B - Y - Z$, lub

N. V. Koninklijke
Pharmaceutische Fabrieken
v/h Brocades—Stheeman
& Pharmacia

Zastępca: mgr inż. Adolf Towpik
rzecznik patentowy



Wzór 1



Wzór 2

