



Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12 p, 10/01

Zgłoszono: 08.VIII.1966 (P 116 015)

Pierwszeństwo: 09.VIII.1965 Stany
Zjednoczone
Ameryki

MKP C 07 d, 53/06

Opublikowano: 5.I.1972

UKD

Współtwórcy wynalazku: Joseph Hellerbach, Werner Metlesics, Leo Henryk Sternbach

Właściciel patentu: F. Hoffmann — La Roche & CO Aktiengesellschaft, Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania pochodnych benzodwuzepiny

1

Przedmiotem wynalazku jest nowy sposób wytwarzania pochodnych benzodwuzepiny o wzorze ogólnym 5, w którym R_1 , R_2 i R_3 oznaczają niezależnie od siebie atom wodoru, chlorowca, niższą grupę alkilową, niższą grupę alkoksylową, grupę nitrową, trójfluorometylową, cyjanową, niższą grupę alkitio, niższą grupę alkilosulfonylową lub niższą grupę alkilosulfonylową, R_4 oznacza niższą grupę alkilową lub grupę benzylową, a R_5 oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową lub niższą karboalkoksylową.

Znane jest z szwajcarskiego opisu patentowego nr 414 653 otrzymanie analogicznych pochodnych benzodwuzepiny na drodze czteroetapowego sposobu, polegającego na acylowaniu aminobenzofenonu, alkilowaniu lub benzylovaniu acylowanego aminobenzofenonu, odacylowywaniu otrzymanego produktu i działaniu na odacylowany związek aminokwasem.

Stwierdzono, że związki o wzorze 5 można otrzymać w prostszy sposób, ograniczając ilość etapów reakcji w stosunku do znanego sposobu, a zwłaszcza unikając ochronnego acylowania i późniejszego odacylowywania, jeżeli zastosuje się sposób według wynalazku.

Sposób według wynalazku polega na tym, że związek o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, czwartorzęduje się za pomocą środka alkilującego lub benzylovującego, a otrzymaną monoczwartorzędową sól imoniową o wzorze 2 lub dwuczwartorzędową sól imoniową o wzorze 3, w których to wzorach R_1 , R_2 , R_3 mają wyżej podane znaczenie, R oznacza niższą grupę alkilową lub benzylową, X oznacza anion

2

pochodzący od środka czwartorzędującego a symbole b i c oznaczają liczby dodatnie w ten sposób, że dodatni ładunek b moli kationu zubożniany jest ujemnym ładunkiem c moli anionu, poddaje się reakcji z pochodną aminokwasu o ogólnym wzorze 4, w którym R_5 ma wyżej podane znaczenie, a R_6 oznacza grupę hydroksylową, niższą grupę alkoksylową, aryloksylową lub aminową.

Jako środek alkilujący stosuje się korzystnie siarczan dwumetylowy.

Jako pochodne aminokwasów o ogólnym wzorze 4 stosuje się korzystnie estry aminokwasów na przykład ester etylowy glicyny lub odpowiednie pochodne podstawione przy węglu α .

Stosowane jako substancje wyjściowe, związki o wzorze 1 uzyskuje się z podstawionych pochodnych aminobenzofenonu o wzorze 6, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają znaczenie wyżej podane w obecności katalizatorów stosowanych w reakcji Friedel-Crafts'a, na przykład $AlCl_3$, $TiCl_4$, $SnCl_4$, $SbCl_5$, BF_3 i tym podobnych w obojętnym rozpuszczalniku. Reakcję prowadzi się korzystnie tak, że odpowiednie pochodne aminobenzofenonu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w chlorobenzenie w obecności jednego z wyżej wymienionych katalizatorów.

Niżej wymienione związki są przykładami związków o wzorze 1 wytworzonych tym sposobem: 2,8-dwuchloro-6,12-dwufenylo-dwubenzo [b, f] [1,5] dwuazocyna, 2,8-dwunitro-6,12-dwufenylo-dwubenzo [b, f] [1,5] dwuazocyna, 2,8-dwufluoro-6,12-dwufenylo-dwubenzo [b, f] [1,5] dwuazocyna, 2,8-dwubromo- 6,12- dwufenylo-dwubenzo

[b, f] [1,5] dwuazocyna, 2,8-dwumetoksy-6,12-dwufenylo-dwubenzo [b, f] [1,5] dwuazocyna, 2,8-dwubromo-6,12-bis (O-fluorofenylo)-dwubenzo [b, f] [1,5] dwuazocyna, 2,8-dwuchloro-6,12-bis (o-metoksyfenylo)-dwubenzo [b, f] [1,5] dwuazocyna, 2,8-dwuchloro-6,12-bis (m-chlorofenylo)-dwubenzo [b, f] [1,5] dwuazocyna, 2,8-dwuchloro-6,12-bis (p-fluorofenylo)-dwubenzo [b, f] [1,5] dwuazocyna, 3,9-dwuchloro-6,12-dwufenylo-dwubenzo [b, f] [1,5] dwuazocyna, 1,7-dwuchloro-6,12-dwufenylo-dwubenzo [b, f] [1,5] dwuazocyna, 2, 3, 8, 9-czterochloro-6,12-dwufenylo-dwubenzo [b, f] [1,5] dwuazocyna.

Jako substancje wyjściowe w sposobie według wynalazku stosuje się korzystnie związki o wzorze 1, w którym jeden z symboli R_1 i R_2 oznacza atom wodoru, a drugi z symboli R_1 i R_2 znajduje się w położeniu 2 i 8 cząsteczki dwufenylo-dwubenzo [b, f] [1,5] dwuazocyny i oznacza atom wodoru, chlorowca, w tym przypadku zwłaszcza chloru lub bromu, grupę trójfluorometylową lub nitrową, a R_3 znajduje się w położeniu orto i oznacza atom wodoru, fluoru, chloru lub grupę trójfluorometylową.

Sole imoniowe o wzorze 2 wytwarza się w znany sposób stosując znane środki czwartorzędowe na przykład związki alkilujące, takie jak halogenki alkilowe, halogenki benzylo- we, azotany alkilowe, fosforany trójmetylowe lub siarczany alkilowe lub również estry innych mocnych organicznych kwasów takie jak metylo-sulfoniany, benzenosulfoniany, p-toluenosulfoniany i tym podobne. Symbol X oznacza w wzorach 2 i 3 anionowy składnik związków czwartorzędowych i oznacza anion taki jak halogenek, na przykład bromek, chlorek, jodek, metylosiarczan, metylofosforan i tym podobne.

Reakcję czwartorzędowania prowadzi się korzystnie przez dodanie środka alkilującego do roztworu odpowiedniego związku o wzorze 1 w obojętnym rozpuszczalniku organicznym. Reakcję można jednak prowadzić również bez rozpuszczalnika. Przykładem rozpuszczalników stosowanych jako środowisko reakcyjne są węglowodory, takie jak benzen, chlorobenzen, toluen, nitrometan i tym podobne. Temperatura reakcji nie musi być ściśle określona, chociaż korzystnie reakcję prowadzi się w temperaturze pomiędzy temperaturą pokojową, a temperaturą wrzenia mieszaniny reakcyjnej. Również stosunki molowe substratów reakcji nie muszą być ściśle określone, chociaż w czasie prowadzenia procesu stosuje się nadmiar środka czwartorzędowego.

Sole dwuczwartorzędowe o wzorze 3 można wytwarzać przez dalsze działanie środkiem czwartorzędowym na sole monoczwartorzędowe w wyżej opisany sposób, lub też można je otrzymywać bezpośrednio przez stosowanie skrajnych warunków reakcji, na przykład wyższych temperatur, dłuższego czasu reakcji, wyższych stężeń substratów reakcji, większego nadmiaru środka alkilującego w stosunku do materiału wyjściowego i tym podobne.

Sposobem powyższym można wytworzyć na przykład niżej podane podstawione czwartorzędowe sole dwufenylo-dwubenzo [b, f] [1,5] dwuazocyniowe: metylosiarczan 2,8-dwuchloro-5-metylo-6,12-dwufenylo-dwubenzo [b, f] [1,5] dwuazocyniowy, metylosiarczan 2,8-dwufuoro-5-metylo-6,12-dwufenylo-dwubenzo [b, f] [1,5] dwuazocyniowy, metylosiarczan 2,8-dwubromo-5-metylo-6,12-dwufenylo-dwubenzo [b, f] [1,5] dwuazocyniowy, metylosiarczan 2,8-dwumetoksy-5-metylo-6,12-dwufenylo-dwubenzo [b, f] [1,5] dwuazocyniowy, metylosiarczan 2,8-

dwubromo-5-metylo-6,12-bis (O-fluorofenylo)-dwubenzo [b, f] [1,5] dwuazocyniowy, metylosiarczan 2,8-dwuchloro-5-metylo-6,12-bis (o-metoksyfenylo)-dwubenzo [b, f] [1,5] dwuazocyniowy, metylosiarczan 2,8-dwuchloro-5-metylo-6,12-bis (m-chlorofenylo)-dwubenzo [b, f] [1,5] dwuazocyniowy, metylosiarczan 2,8-dwuchloro-5-metylo-6,12-bis (p-fluorofenylo)-dwubenzo [b, f] [1,5] dwuazocyniowy, metylosiarczan 3,9-dwuchloro-5-metylo-6,12-dwufenylo-dwubenzo [b, f] [1,5] dwuazocyniowy, metylosiarczan 1,7-dwuchloro-5-metylo-6,12-dwufenylo-dwubenzo [b, f] [1,5] dwuazocyniowy, metylosiarczan 2,3,8,9-czterochloro-5-metylo-6,12-dwufenylo-dwubenzo [b, f] [1,5] dwuazocyniowy, oraz odpowiednie związki 1,5-dwu-metylowe.

Reakcję czwartorzędowej soli dwuazocyniowej z pochodną aminokwasu prowadzi się korzystnie w obecności obojętnego w warunkach reakcji rozpuszczalnika organicznego o charakterze zasadowym, w temperaturze pomiędzy temperaturą pokojową, a temperaturą wrzenia mieszaniny reakcyjnej, chociaż można ją prowadzić również w niższych temperaturach.

Związki o wzorze 5 mają działanie uspokajające, rozluźniające układ mięśniowy oraz przeciwskurczowe.

Sposobem według wynalazku wytwarza się na przykład następujące pochodne 1,3-dwu-wodoro-5-fenilo-2H-1,4-benzodwuzapinonu-2 o wzorze 5: pochodne 7-bromo-, 7-metoksy-, 7-bromo-, 2'-fluoro-, 7-chloro-2'-metoksy-, 7-chloro-3'-chloro-, 7-chloro-4'-fluoro-8-chloro-, 6-chloro- i 7,8-dwuchlorowe.

Korzystne właściwości mają związki o wzorze 5, w którym R_3 znajduje się w położeniu 2' a R_1 i R_2 oznaczają atom wodoru, chlorowca, grupę nitrową, lub grupę trójfluorometylową, przy czym jeden z symboli R_1 i R_2 oznacza atom wodoru, szczególnie zaś takie związki, w których jeden z symboli R_1 i R_2 oznacza atom wodoru, a drugi połączony jest ze szkieletem benzodwuzapiny w położeniu 7, zwłaszcza 7-chloro-1-metylo-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuzapin-2 (1H)-on.

Korzystnie postępuje się tak, że 2,8-dwuchloro-6,12-dwufenylo-dwubenzo [b, f] [1,5] dwuazocynę przeprowadza się w związek czwartorzędowy za pomocą siarcznanu dwumetylowego, po czym uzyskany metylosiarczan 2,8-dwuchloro-5-metylo-6,12-dwufenylo-dwubenzo [b, f] [1,5] dwuazocyniowy poddaje się reakcji z estrem etylowym glicyny, albo 2,8-dwunitro-6,12-dwufenylo-dwubenzo [b, f] [1,5] dwuazocynę przeprowadza się w związek monoczwartorzędowy za pomocą siarcznanu dwumetylowego, po czym otrzymany metylosiarczan 2,8-dwunitro-5-metylo-6,12-dwufenylo-dwubenzo [b, f] [1,5] dwuazocyniowy poddaje się reakcji z estrem etylowym glicyny.

Można również 2,8-dwuchloro-6,12-dwufenylo-dwubenzo [b, f] [1,5] dwuazocynę przeprowadzić w związek dwuczwartorzędowy za pomocą siarcznanu dwumetylowego, po czym otrzymany metylosiarczan 2,8-dwuchloro-5,11-dwumetylo-6,12-dwufenylo-dwubenzo [b, f] [1,5] dwuazocyniowy poddaje się reakcji z estrem etylowym glicyny.

Poniższy przykład wyjaśnia bliżej wynalazek. Wszystkie temperatury podano w stopniach Celsjusza, a temperatury topnienia są korygowane.

Przykład d. Roztwór 43 g (0,1 mola) 2,8-dwuchloro-6,12-dwufenylo-dwubenzo [b, f] [1,5] dwuazocyny w 100 ml siarcznanu dwumetylowego i w 20 ml benzenu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 minut. Następnie dodaje się 80 ml benzenu po czym roztwór

ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu dalszych 4 godzin. Po pozostawieniu przez noc wytrącają się kryształy, które odsąca się i przemywa benzolem. Otrzymany metylosiarczan 5,11-dwuchloro-1,5-dwumetylo-6,12-dwufenylo-dwubenzo [b, f] [1,5] dwuazocyniowy przerabia się dalej bez dalszego oczyszczania.

Roztwór 6,8 g (0,01 mola) metylosiarczanu 2,8-dwuchloro-5,11-dwumetylo-6,12-dwufenylo-dwubenzo [b, f] [1,5] dwuazocyniowego oraz 13,9 g (0,1 mola) chlorowodoru estru etylowego glicyny w 50 ml metanolu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin. Metanol odpędza się w próżni, a pozostałość rozpuszcza w 50 ml pirydyny. Następnie ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu dalszych 6 godzin. Pirydynę odpędza się w próżni, pozostałość rozpuszcza w eterze, po czym sączy przez 50 g tlenku glinu (Woelm, stopień aktywności I, zasadowy). Dalsze przemywanie eterem usuwa 5-chloro-2-metyloaminobenzofenon, który powstaje jako produkt uboczny. Tlenek glinu wymywa się octanem etylu, po czym przesącz odparowuje się.

Pozostałość przekrystalizowuje się z mieszaniny etanol i eter naftowy. Otrzymuje się 7-chloro-1-metylo-5-fenylo-3H-1,4-benzodwiazepin-2-(1H)-on w postaci białych słupków o temperaturze topnienia 130—134°. Produkt ten przy zmieszaniu z autentycznym 7-chloro-1-metylo-5-fenylo-3H-1,4-benzodiazepin-2-(1H)-onem nie wykazuje obniżenia temperatury topnienia.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych benzodwiazepiny o ogólnym wzorze 5, w którym R_1 , R_2 i R_3 oznaczają niezależnie od siebie atom wodoru, chlorowca, niższą grupę alkilową, niższą grupę alkoksylową, grupę nitrową, trójfluorometylową, cyjanową, niższą grupę alkilową, niższą grupę alkilosulfinylową lub niższą grupę alkilosulfonylową, R_4 oznacza niższą grupę alkilową lub grupę benzyliową, a R_5 oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową lub niższą grupę karboalkoksylową, **zna-**

mienny tym, że związek o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, czwartorzędowy się za pomocą środka alkilującego lub benzyliującego, po czym otrzymany związek czwartorzędowy poddaje się reakcji z pochodną aminokwasu o ogólnym wzorze 4, w którym R_5 ma wyżej podane znaczenie, a R_6 oznacza grupę hydroksylową, niższą grupę alkoksylową, aryloksylową lub aminową.

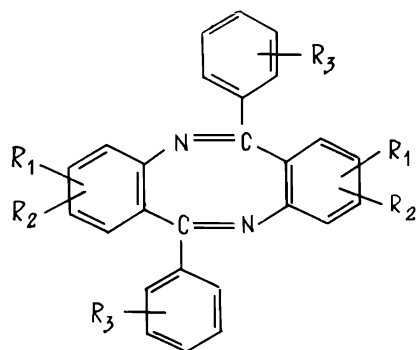
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcji z pochodną aminokwasu poddaje się związek czwartorzędowy o wzorze ogólnym 2 lub o wzorze ogólnym 3, w których to wzorach R_1 , R_2 i R_3 mają znaczenie wyżej podane, R ma znaczenie takie jak R_4 , X oznacza anion pochodzący od środka czwartorzędowego, a symbole b i c oznaczają liczby dodatnie w ten sposób, że dodatni ładunek b moli kationu jest zobojętniany ujemnym ładunkiem c moli anionu.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako środek alkilujący stosuje się siarczan dwumetylowy.

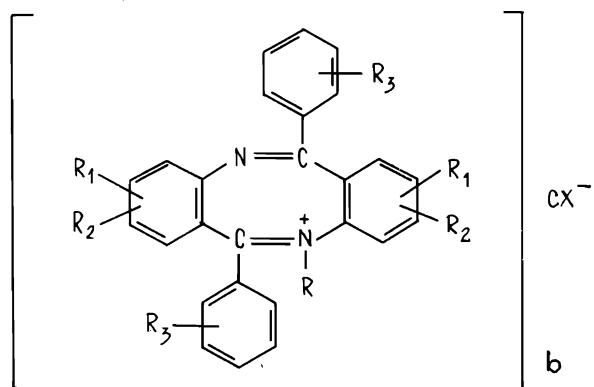
4. Sposób według zastrz. 1—3, **znamienny tym**, że 2,8-dwuchloro-6,12-dwufenylo-dwubenzo [b, f] [1,5] dwuazocynę przeprowadza się w związek czwartorzędowy za pomocą siarczanu dwumetylowego, po czym uzyskany metylosiarczan 2,8-dwuchloro-5-metylo-6,12-dwufenylo-dwubenzo [b, f] [1,5] dwuazocyniowy poddaje się reakcji z estrem etylowym glicyny.

5. Sposób według zastrz. 1—4, **znamienny tym**, że 2,8-dwunitro-6,12-dwufenylo-dwubenzo [b, f] [1,5] dwuazocynę przeprowadza się w związek monoczwartorzędowy za pomocą siarczanu dwumetylowego, po czym otrzymany metylosiarczan 2,8-dwunitro-5-metylo-6,12-dwufenylo-dwubenzo [b, f] [1,5] dwuazocyniowy poddaje się reakcji z estrem etylowym glicyny.

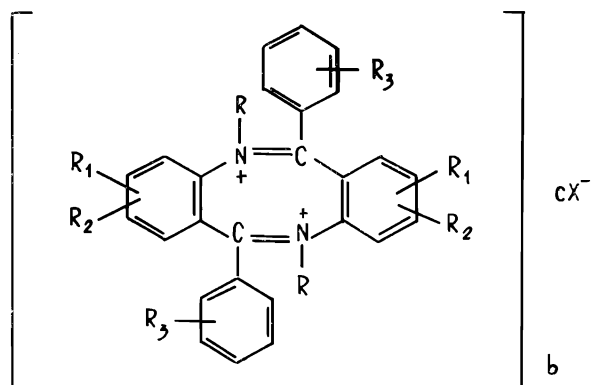
6. Sposób według zastrz. 1—4, **znamienny tym**, że 2,8-dwuchloro-6,12-dwufenylo-dwubenzo [b, f] [1,5] dwuazocynę przeprowadza się w związek dwuczwartorzędowy za pomocą siarczanu dwumetylowego, po czym otrzymany metylosiarczan 2,8-dwuchloro-5,11-dwumetylo-6,12-dwufenylo-dwubenzo [b, f] [1,5] dwuazocyniowy poddaje się reakcji z estrem etylowym glicyny.



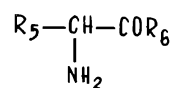
WZÓR 1.



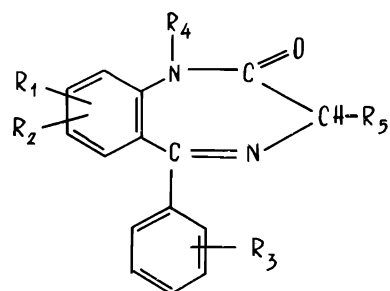
WZÓR 2.



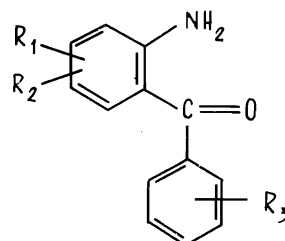
WZÓR 3.



WZÓR 4.



WZÓR 5.



WZÓR 6.