

C09d 53/06.



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ OPIS PATENTOWY

Nr 47083

Kl. 12 p, 10
Kl. internat. C 07 d

F. Hoffmann-La Roche & Co.*)
Aktiengesellschaft

Bazyleja, Szwajcaria

Sposób wytwarzania pochodnych 1,4-benzodwuzepiny

Patent trwa od dnia 7 grudnia 1960 r.

Pierwszeństwo: 10 grudnia 1959 r. (Stany Zjednoczone Ameryki).

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania pochodnych 1,4-benzodwuzepiny o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza wodór, grupę alkilową, alkenylową lub aralkilową, R_1 — wodór lub grupę alkilową, R_2 — wodór, grupę alkilową, alkoksylową, trójfluorometylową lub chlorowec, a oznaczony przez liczbę I pierścień jest niepodstawiony, albo jednopodstawiony przez grupę trójfluorometylową lub jedno- albo dwupodstawiony przez grupę alkilową, alkoksylową, alkilotio, hydroksyalkilotio, chlorowec, grupę nitrową, aminową, alkilosulfinylową, alkilosulfonylową, hydroksylową lub acyloaminową. Jako rodniki alkilowe i alkenylowe w cząsteczce występują

przede wszystkim niższe rodniki alkilowe lub alkenylowe, które mogą być o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, jak rodnik metylowy, etylowy, propylowy, izopropylowy, butylowy, izobutylowy, trzeciorzędowy butylowy, amyłowy, heksylowy, allilowy i butenylowy. Jako chlorowce w obu pierścieniach benzenowych zasługują na wyróżnienie chlor i brom. Rodnikiem aralkilowym jest przede wszystkim grupa benzylowa.

Sposób według wynalazku polega na tym, że β -oksym-2-aminobenzofenonu o ogólnym wzorze 2, w którym symbole I , R i R_2 posiadają uprzednio podane znaczenia, wprowadza się w reakcję z haloidkiem α -chlorowcoacylowym o ogólnym wzorze 3, w którym X i Y oznaczają chlorowec, a R_1 posiada wyżej podane znaczenie, w obecności środka wiążącego kwasy, przy czym otrzymany produkt reakcji nitruje się,

*) Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są Earl Reeder i Leo Henryk Sternbach.

grupy nitrowe redukuje do grup aminowych i te ostatnie poddaje acylowaniu.

W sposobie według wynalazku można też stosować jako substancję wyjściową oksym o ogólnym wzorze 4, w którym R_3 , R_4 i R_5 oznaczają wodór, chlorowlec lub niższą grupę alkilową.

Reakcję z haloidkiem α -chlorowcoacylowym wskazane jest prowadzić w obecności wodorotlenku sodowego. Reakcja przebiega poprzez acyloamid jako produkt przejściowy, który wydziela się, jeżeli w toku reakcji wymiany obecny jest tylko jeden mol środka wiążącego kwas. Przez dalsze traktowanie jednym molem zasady, przede wszystkim rozcieńczonym ługiem sodowym, zachodzi zamknięcie pierścienia, przy czym tworzy się odpowiedni 4-tlenek 1,4-benzodwuazepin-2(1H)-onu. Nitrowanie odbywa się za pomocą kwasu azotowego, przy czym wprowadza się jedną lub dwie grupy nitrowe. Redukcję grupy nitrowej prowadzi się korzystnie katalitycznie w obecności niklu Raneya. Przez traktowanie bezwodnikiem kwasowym, na przykład niższego kwasu tłuszczowego, jak kwas octowy, acyluje się grupy aminowe.

Związki odpowiadające wyżej podanemu wzorowi ogólnemu 1 wykazują właściwości uspokajające, odprężające mięśnie lub przeciwskurczowe. Odpowiednio do wymagań terapeutycznych (stosownie do sposobu podawania i indywidualnych wymagań) związki te stosować można doustnie lub pozajelitowo.

Następujący przykład objaśnia sposób według wynalazku. Wszystkie temperatury są podane w °C i temperatury topnienia są skorygowane.

Przykład: Do mieszanego, ochłodzonego do temperatury 10–15° roztworu 26,2 g β -oksymu 2-amino-5-chlorobenzofenonu w 150 ml dioksanu wprowadza się małymi porcjami 12,4 chloru chloroacetylu i równoważnikową ilość 3 n ługu sodowego. Chlorek chloroacetylu i ług sodowy wprowadza się w ten sposób, że temperatura utrzymuje się poniżej 15°, a mieszanina reakcyjna jest obojętna lub lekko alkaliczna. Po 30 minutach reakcja jest zakończona. Następnie zakwasza się lekko mieszaninę reakcyjną kwasem solnym, rozcieńcza wodą i ekstrahuje eterem. Wyciąg eterowy suszy się i odparowuje w próżni. Oleistą pozostałość traktuje się eterem, przy czym krystalizuje β -oksym 2-chloroacetamido-5-chlorobenzofenonu w postaci bezbarwnych graniastosłupów o temperaturze topnienia 161–162°.

20 ml 1 n ługu sodowego dodaje się do roztworu 6,4 g β -oksymu 2-chloroacetamido-5-chlo-

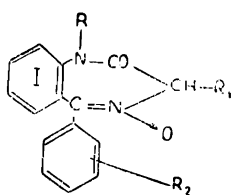
robenzofenonu. Po 15 godzinach do mieszaniny reakcyjnej dodaje się chłodzonego lodem 1 n normalnego ługu sodowego i ekstrahuje eterem. Wyciąg eterowy odrzuca się. Alkaliczny roztwór zakwasza się kwasem solnym i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Roztwór w chlorku metylenu zagęszcza się do małej objętości i następnie rozcieńcza eterem naftowym, przy czym otrzymuje się 4-tlenek 7-chloro-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuazepin-2(1H)-onu.

W analogiczny sposób jak wyżej opisany otrzymuje się następujące związki: 4-tlenek 7-chloro-1-metylo-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuazepin-2(1H)-onu w postaci bezbarwnych graniastosłupów, o temperaturze topnienia 188–189°, 4-tlenek 7-metylo-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuazepin-2(1H)-onu w postaci bezbarwnych rombów, o temperaturze topnienia 226–227°, 4-tlenek 7-bromo-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuazepin-2(1H)-onu, o temperaturze topnienia 230–231° oraz 4-tlenek 7,8-dwumetylo-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuazepin-2(1H)-onu, o temperaturze topnienia 234–235° w postaci bezbarwnych płytek, 4-tlenek 7-bromo-5-(p-tolilo)-3H-1,4-benzodwuazepin-2(1H)-onu w postaci bezbarwnych płytek, o temperaturze topnienia 237–238°, 4-tlenek 7-chloro-5-(chlorofenilo)-3H-1,4-benzodwuazepin-2(1H)-onu w postaci bezbarwnych płytek, o temperaturze topnienia 250–252°, 4-tlenek 7-chloro-1-alkilo-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuazepin-2(1H)-onu w postaci bezbarwnych płytek o temperaturze topnienia 250–252°, 4-tlenek 7-chloro-1-alkilo-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuazepin-2(1H)-onu w postaci bezbarwnych płytek, o temperaturze topnienia 150–151°, 4-tlenek 7-trójfliuorometylo-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuazepin-2(1H)-onu, o temperaturze topnienia 170–180° w postaci małych graniastosłupów, 4-tlenek 7-metylomekcapto-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuazepin-2(1H)-onu w postaci igieł, o temperaturze topnienia 191–193°, 4-tlenek 1-benzilo-7-chloro-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuazepin-2(1H)-onu w postaci bezbarwnych graniastosłupów, o temperaturze topnienia 151–152°, 4-tlenek 7-chloro-5-(2-chlorofenilo)-3H-1,4-benzodwuazepin-2(1H)-onu, o temperaturze topnienia 248–249° oraz 4-tlenek 7-nitro-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuazepin-2(1H)-onu o temperaturze topnienia 218–220° w postaci żółtych graniastosłupów, 4-tlenek 7-chloro-1-etylo-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuazepin-2(1H)-onu w postaci bezbarwnych płytek o temperaturze topnienia 207–208°.

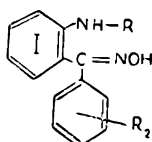
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych 1,4-benzodwuażepiny, znamienny tym, że β -oksym 2-aminobenzofenonu o ogólnym wzorze 2, w którym R oznacza wodór, grupę alkilową, alkenylową lub aralkilową, R_2 — wodór, grupę alkilową, alkoksylową, trójfluorometylową lub chlorowiec, a oznaczony liczbą I pierścień jest niepodstawiony albo jednopodstawiony przez grupę trójfluorometylową, lub jedno- albo dwupodstawiony przez grupę alkilową, alkoksylową, alkilotio, hydroksyalkilotio, chlorowiec, grupę nitrową, aminową alkilosulfinylową, alkilosulfonylową, hydroksylową lub acylaminową wprowadza się w reakcję z halogenkiem α -chlorowcoacylowym o ogólnym wzorze 3, w którym X i Y oznaczają chlorowiec, a R_1 — wodór lub grupę alkilową, w obecności środka wiążącego kwasy, przy czym otrzymany produkt reakcji może być nitrowany, grupy nitrowe mogą być redukowane do grup aminowych i te ostatnie acylowane.
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że stosuje się oksym, którego pierścień I jest jednopodstawiony w położeniu 5.
3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że stosuje się oksym, którego pierścień I jest jednopodstawiony w położeniu 5 przez grupę alkilotio, alkilosulfinylową, alkilosulfonylową, trójfluorometylową, chlorowiec lub nitrową.
4. Sposób według zastrz. 1—3, znamienny tym, że stosuje się oksym, który jest podstawiony w położeniu 2.
5. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że stosuje się oksym o ogólnym wzorze 4, w którym R_3 , R_4 i R_5 oznaczają wodór, chlorowiec lub niższą grupę alkilową.
6. Sposób według zastrz. 5, znamienny tym, że jako produkt wyjściowy stosuje się β -oksym 2-amino-5-chlorobenzofenonu.
7. Sposób według zastrz. 1—6, znamienny tym, że jako środek wiążący kwasy stosuje się wodorotlenki metali alkalicznych lub metali ziem alkalicznych.
8. Sposób według zastrz. 1—6, znamienny tym, że oksym poddaje się reakcji ze środkiem acylującym w obecności jednego mola zasady, a otrzymaną pochodną acyloamidową ponownie traktuje się około jednym molem zasady.
9. Sposób według zastrz. 8, znamienny tym, że jako zasadę stosuje się ług sodowy.

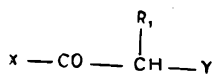
F. Hoffmann-La Roche & Co.
Aktiengesellschaft
Zastępca: dr Andrzej Au
rzecznik patentowy



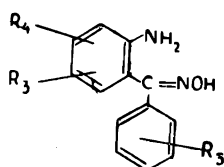
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4