



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 27.01.76 (P. 213254)

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 14.08.78

Opis patentowy opublikowano: 15.04.1981



Int. Cl.²
C07D 243/08

Twórcy wynalazku: Bogusław Bobrański, Grażyna Burak

Uprawniony z patentu: Akademia Medyczna, Wrocław (Polska)

Sposób wytwarzania 6,6-dwuetylo-heksahydro-7H-[1,4]-diazepino-5,7-dionu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 6,6-dwuetylo-heksahydro-7H-[1,4]-diazepino-5,7-dionu o wzorze 2.

Wymieniony związek jest związkiem nowym, wykazującym w badaniach farmakologicznych działanie przeciwbólowe. Związek ten jest pochodną [1,4]-dwubenzylilo-6,6-dwuetylo-heksahydro-7H-[1,4]-diazepino-5,7-dionu charakteryzującym się również działaniem kojącym i będącym również związkiem nowym.

Według wynalazku sposób wytwarzania 6,6-dwuetylo-heksahydro-7H-[1,4]-diazepino-5,7-dionu o wzorze 2 polega na tym, że N,N-dwubenzyliloetylenodwuaminy kondensuje się z chlorkiem dwuetylomalonowym, a powstały w wyniku kondensacji [1,4]-dwubenzylilo-6,6-dwuetylo-heksahydro-7H-[1,4]-diazepino-5,7-dion o wzorze 1 poddaje się redukcji sodem metalicznym w cieplem amoniaku.

Preparat badany w dawce 200 i 400 mg/kg zmniejsza unoszenie się szczurów w teście otwartego pola odpowiednio o 53% i 42%, w dawce wyższej zmniejsza ruchliwość szczurów o 35%.

Badany związek w dawce 200 mg/kg zwiększa czas wystąpienia reakcji bólowej w teście gorącej płytki maksymalnie o 63%.

Przedmiot wynalazku jest przedstawiony w poniższych przykładach wykonania.

Przykład I. 0,02 gmoła N,N-dwubenzyliloetylenodwuaminy rozpuszcza się w 45 cm³ suchego benzenu i dodaje wolno 0,01 gmoła chlorku dwu-

2

etylomalonowego. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia przez pięć godzin, jednocześnie mieszając. Następnie odsąca się wydzielony dwuchlorowodorek dwubenzyliloetylenodwuaminy i po przesączeniu odparowuje się w próżni. Pozostałość przemycywa się wodą, otrzymane bezbarwne kryształy oczyszcza się przez krystalizację z ligroiny. Otrzymuje się [1,4]-dwubenzylilo-6,6-dwuetylo-heksahydro-7H-[1,4]-diazepino-5,7-dion z wydajnością 16,8% w stosunku do przereagowanego chlorku dwuetylomalonowego.

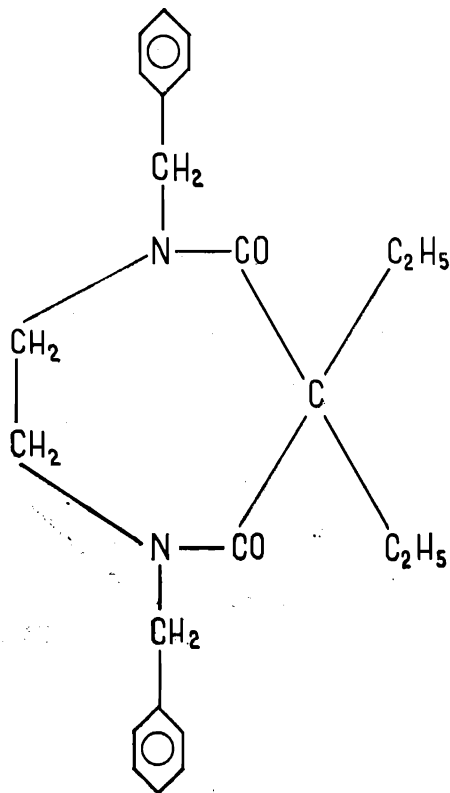
Przykład II. 0,055 gmoła związku otrzymanego w przykładzie I rozpuszcza się w 350 cm³ ciepłego amoniaku i dodaje powoli 0,065 gmoła metalicznego sodu w czasie mieszania. Po upływie trzech godzin dodaje się 0,065 gmoła chlorku amonowego. Następnie odparowuje się amoniak, pozostałość rozpuszcza się w wodzie i z wodnego roztworu ekstrahuje się butanolem produkt reakcji. Ekstrakt suszy się bezwodnym siarczanem magnezu i oddestylowuje butanol. Surowy produkt reakcji krystalizuje się z acetonu otrzymując 6,6-dwuetylo-heksahydro-7H-[1,4]-diazepino-5,7-dion w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 203–204°C, rozpuszczalnych w wodzie i chloroformie, z wydajnością 60% wydajności teoretycznej.

Zastrzeżenie patentowe

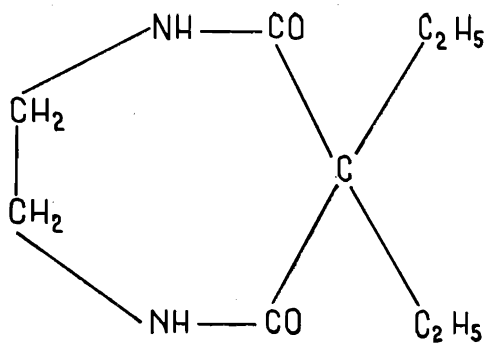
Sposób wytwarzania 6,6-dwuetylo-heksahydro-7H-[1,4]-diazepino-7,5-dionu o wzorze 2, znamien-

ny tym, że N,N-dwubenzylodwuaminy kondensuje się z chlorkiem dwuetylomalonowym, a powstały w wyniku kondensacji [1,4]-dwubenzyl-

lo-6,6-dwuetyloheksahydro-7H-[1,4]-diazepino-5,7-dion, o wzorze 1, poddaje się reakcji sodem metalicznym w ciekłym amoniaku.



Wzór 1



Wzór 2