



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 10.06.1970 (P. 141229)

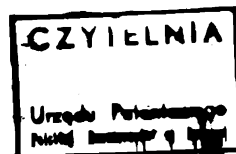
Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 15.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 20.02.1976

MKP C07d 53/04

Int. Cl.²
C07D2 43/12



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim n/Renem
(Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania nowych tetrahydrobenzodiazepinonów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych tetrahydrobenzodiazepinonów o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza wodór, nasycony lub nienasycony rodnik alkilowy o 1–6 atomach węgla, o łańcuchu prostym, lub rozgałęzionym, rodnik alkilowy o 2–3 atomach węgla podstawiony grupą hydroksylową w pozycji ω , grupę cykloalkilometylową o 3–6 atomach węgla w pierścieniu, R_2 oznacza grupę α -pirydylową lub fenyłową, przy czym ta ostatnia może być podstawioną w pozycji orto przez atom chlorowca lub grupę nitrową lub trójfluorometylową, R_3 oznacza atom wodoru, chlorowca lub grupę hydroksylową, trójfluorometylową, nitrową lub nitrylową, oraz ich fizjologicznie dopuszczalnych addycyjnych soli z kwasami.

Według wynalazku nowe związki wytwarza się przez arylowanie względnie heteroarylowanie benzodiazepinonu o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie za pomocą halogenku o wzorze ogólnym R_2-X , w którym R_2 posiada powyżej podane znaczenie i X oznacza atom chlorowca. Arylowanie zachodzi w obecności miedzi i octanu metalu alkalicznego przez ogrzewanie, ewentualnie w autoklawie. Korzystne okazało się dodanie soli miedziawych CuO , słabej zasady organicznej, jak pirydyny i/lub użycie rozpuszczalnika nie reagującego ze składnikami reakcji, jak ksylen.

Związki o wzorze 2 wytwarza się ze związków o wzorze 3, w którym R_1 i R_3 posiadają wyżej po-

2

dane znaczenie, przez redukcję grupy nitrowej za pomocą Zn w kwasie solnym, przy czym na ogół zamyka się równocześnie pierścień diazepinowy. Przy użyciu innych środków redukujących można przeprowadzić zamknięcie pierścienia oddzielnie ewentualnie sposobem opisanym wyżej. Związki o wzorze 3, w których R_3 oznacza grupę nitrową, można redukować selektywnie siarczkiem amonu.

Związki o wzorze 1 mogą tworzyć jednozasadowe sole addycyjne kwasów, zgodnie z ich strukturą aminowo-amidową. Nadające się do tego kwasy to kwasy chlorowcowodorowe, kwas siarkowy i kwas metanosulfonowy.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku, jak też ich fizjologicznie dopuszczalne addycyjne sole z kwasami, stanowią cenne środki lecznicze o działaniu, przede wszystkim uspokajającym, jak również stanowią produkty przejściowe do ich otrzymania. Podkreślić należy w szczególności takie związki, w których R_1 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy lub alkenylowy o 1–5 atomach węgla, R_2 oznacza grupę fenyłową lub o-chlorofenyłową, R_3 oznacza atom chloru lub bromu, lub grupę nitrową, nitrylową lub trójfluorometylową.

Jako jednorazową dawkę przy stosowaniu nowych związków o wzorze ogólnym 1 zaleca się 0,5–50, korzystniej 1–25 mg i jako dawkę dzienną 5–150 mg.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku

można stosować same lub w kombinacji z innymi środkami czynnymi otrzymanymi sposobem według wynalazku, ewentualnie także w połączeniu z innymi środkami czynnymi farmakologicznie, takimi jak środki rozkurczowe lub psychotropowe. Nadającymi się formami użytkowymi są, np. tabletki, kapsułki, czopki, roztwory, syropy, emulsje i proszki zdyspergowane.

Tabletki można otrzymywać, na przykład przez zmieszanie substancji czynnej lub substancji czynnych ze znanymi środkami pomocniczymi, na przykład obojętnymi środkami rozcieńczającymi jak węgiel wapniowy, fosforan wapniowy, lub cukier mlekowy, środkami rozpuszczającymi jak skrobia kukurydziana lub kwas alginowy, jak skrobia lub żelatyna, środkami smarnymi, jak stearynian magnezowy lub talk i/lub środkami dla uzyskania przedłużonego działania jak karboksypolimetylem, karboksymetyloceluloza, ftalan acetylocelulozy lub polioctan winylu.

Tabletki mogą także składać się z szeregu warstw. Drażetki odpowiednio można wytworzyć przez powleknięcie rdzenia otrzymanego analogicznie jak tabletki, środkami zwykle stosowanymi do powlekania drażetek, takimi jak, na przykład kolidon lub szelak, guma arabska, talk, dwutlenek tytanu lub cukier. Dla uzyskania efektu przedłużonego działania lub dla uniknięcia nietolerancji również i rdzeń może składać się z kilku warstw. Podobnie i powłoka drażetki może się składać z warstw dla uzyskania przedłużonego działania, przy czym mogą być stosowane pomocnicze wymienione wyżej środki jak przy tabletkach.

Syropy ze środków czynnych lub kombinacji środków czynnych mogą dodatkowo zawierać środek słodzący, jak sacharyna, cyklaminy, gliceryna lub cukier, jak też środki poprawiające smak, na przykład środki aromatyzujące jak wanilina lub ekstrakt pomarańczowy. Poza tym mogą zawierać środki pomocnicze dla uzyskania zawiesiny lub zagęszczające, jak sól sodowa karboksymetylocelulozy, środki zwilżające, na przykład produkty alkoholi tłuszczowych z tlenkiem etylenu lub środki zabezpieczające jak p-hydroksybenzoesany.

Roztwory do iniekcji otrzymuje się w zwykły sposób, na przykład z dodatkiem środków konserwujących jak p-hydroksybenzoesany lub stabilizatorów jak sole alkaliczne kwasu etylenodwuamino-czterooctowego i rozlewa się do fiolek iniekcyjnych lub ampułek.

Kapsułki zawierające jeden lub kilka środków czynnych lub ich kombinacje można, na przykład wytworzyć przez zmieszanie środka czynnego z obojętnym nośnikiem jak cukier mlekowy lub sorbit i zakapsułkowanie w kapsułce żelatynowej.

Odpowiednie czopki można wytworzyć, na przykład przez zmieszanie z przewidzianymi do tego nośnikami, jak tłuszcze obojętne lub glikol polietylenowy lub jego pochodne.

Następujące przepisy wyjaśniają bliżej skład preparatów farmaceutycznych i sposoby ich sporządzania.

- a. 7-chloro-1-n-propylo-5-fenylo-1H-2,3-
-4,5-tetrahydro-1,5-benzodiazepinonu-4 5,0 mg
cukru mlekowego 28,5 mg

skrobi kukurydzianej	15,0 mg
żelatyny	1,0 mg
stearynianu magnezu	0,5 mg
	50,0 mg

b. 5-/o-chlorofenylo/-7-chloro-1H-2,3-
-4,5-tetrahydro-1,5-benzodiazepinonu-4 5,0 mg
cukru mlekowego 28,5 mg
skrobi kukurydzianej 15,0 mg
żelatyny 1,0 mg
stearynianu magnezu 0,5 mg

50,0 mg

Otrzymywanie: mieszanie substancji czynnej z cukru mlekowego, skrobi kukurydzianą granulując się z 10% wodnym roztworem żelatyny przez sito o oczkach szerokości 1 mm, suszy w temperaturze 40°C i powtórnie przeciera przez sito. Otrzymany w ten sposób granulat miesza się ze stearynianem magnezowym i sprasowuje. Otrzymane tak jądra powleka się w znany sposób powłoką, którą nanosi się za pomocą wodnej zawiesiny cukru, dwutlenku tytanu, talku i gumy arabskiej. Gotowe drażetki poleruje się woskiem pszczelim. Ostateczny ciężar drażetki wynosi 100 mg.

Jeden czopek zawiera:

- a. 7-chloro-1-n-propylo-5-fenylo-1H-2,3,
4,5-tetrahydro-1,5-benzodiazepinonu-4 5,0 mg
masy czopkowej (np. Witepsol W 45, mieszanina trójglicerydowa) 1695,0 mg

Otrzymywanie. Drobną sproszkowaną substancję czynną wprowadza się za pomocą homogenizatora zanurzeniowego do stopionej i oziębionej do 40°C masy czopkowej. Masę wylewa się w temperaturze 35°C do uprzednio lekko oziębionych form.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej wynalazek, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. 7-chloro-5-fenylo-1H-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzodiazepinonu-4

Ogrzewa się 10 g 7-chloro-1H-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzodiazepinonu-4 przez 6 godzin w autoklawie w temperaturze 160°C razem z 25 ml bromobenzenu, 50 ml pirydyny, 10 g miedzi metalicznej w postaci proszku, 1 g chlorku miedziowego i 10 g octanu potasowego. Następnie odsącza się przez filtr z ziemi okrzemkowej, przemywa chlorkiem metylenu, odparowuje w próżni, zadaje 50 ml stężonego amoniaku i wytrząsa z chlorkiem metylenu. Suszy się siarczanem magnezowym, zagęszcza w próżni, oczyszcza za pomocą węgla aktywnego i krystalizuje za pomocą chlorku metylenu/eteru izopropylowego.

Wydajność 8,5 g (61% wydajności teoretycznej), temperatura topnienia 166—168°C. Temperatura chlorowodorku wynosi 158—161°C.

Przykład II. 7-bromo-1-hydroksyetylo-5-fenylo-1H-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzodiazepinonu-4

Ogrzewa się do wrzenia 6 g 7-bromo-1-hydroksyetylo-1H-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzodiazepinonu-4 przy silnym mieszanii z 20 ml bromobenzenu, 20 ml eteru dwuetylenodwuglikolodwumetylowego, 6 g octanu potasowego, 1 g chlorku miedziowego i 6 g tlenku miedziowego przez 3 godziny pod chłodnicą zwrotną. Po zakończeniu reakcji dodaje się węgiel, przesącza na gorąco przez ziemię okrzemkową,

przemywa chlorkiem metylenu, zagęszcza pod próżnią i przekrystalizowuje z metanolu.

Wydajność 3,4 g (51% wydajności teoretycznej), temperatura topnienia 153–154°C.

Zgodnie ze sposobami opisanymi w powyższych przykładach otrzymano następujące związki:

oznacza wodór, nasycony lub nienasycony rodnik alkilowy o 1–6 atomach węgla, o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, rodnik alkilowy o 2–3 atomach węgla podstawiony grupą hydroksylową w pozycji ω, grupę cykloalkilometylową o 3–6 atomach węgla w pierścieniu, R₂ oznacza grupę α-pi-

Przykład	R ₁	R ₂	R ₃	Temperatura topnienia °C
III	H	C ₆ H ₅	H	166–167
IV	H	o-Cl-C ₆ H ₄	Cl	186–187
V	H	o-HO ₂ -C ₆ H ₄	Cl	171–172
VI	H	C ₆ H ₅	CF ₃	152–155
VII	H	o-Cl-C ₆ H ₄	CF ₃	134
VIII	H	α-pirydylo	CF ₃	150–152
IX	H	o-NO ₂ -C ₆ H ₄	CF ₃	156
X	H	C ₆ H ₅	NO ₂	241
XI	H	o-Cl-C ₆ H ₄	NO ₂	232–233
XII	H	o-CF ₃ -C ₆ H ₄	Cl	132–135
XIII	H	o-NO ₂ -C ₆ H ₄	NO ₂	233–233
XIV	wzór 4	C ₆ H ₅	NO ₂	170–171
XV	-CH ₂ CH=CH ₂	C ₆ H ₅	CF ₃	144–145
XVI	-C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	NO ₂	160–162
XVII	-/CH ₂ /CH ₂ CH ₃	C ₆ H ₅	Cl	125–126
XVIII	-CH ₂ -CH=CH ₂	C ₆ H ₅	Cl	138–139
XIX	-CH ₂ -CH=CH ₂	C ₆ H ₅	NO ₂	126–127
XX	-CH ₂ -C=CH	o-Cl-C ₆ H ₄	NO ₂	168–170
XXI	wzór 5	C ₆ H ₅	NO ₂	127
XXII	-CH ₂ -CH=CH-CH ₃	C ₆ H ₅	NO ₂	135–137
XXIII	-/CH ₂ /CH ₂ CH ₃	C ₆ H ₅	NO ₂	125–126
XXIV	-/CH ₂ /CH ₂ CH ₃	C ₆ H ₅	CF ₃	143–145
XXV	-CH ₃	C ₆ H ₅	NO ₂	123–125
XXVI	-CH ₃	C ₆ H ₅	CF ₃	91–92
XXVII	H	o-F-C ₆ H ₄	Cl	159–160
XXVIII	H	o-Br-C ₆ H ₄	Cl	186–188
XXIX	H	C ₆ H ₅	CN	175–180
XXX	H	C ₆ H ₅	OH	192–193
XXXI	-/CH ₂ /CH ₂ CH ₃	C ₆ H ₅	NO ₂	olej
XXXII	-/CH ₂ /CH ₂ CH ₃	C ₆ H ₅	NO ₂	114–115
XXXIII	-CH ₂ -C ₆ H ₁₁	C ₆ H ₅	NO ₂	olej
XXXIV	-CH ₃	C ₆ H ₅	Br	122–124
XXXV	-/CH ₂ /CH ₂ CH ₃	C ₆ H ₅	Br	141–142
XXXVI	-/CH ₂ /CH ₂ CH ₃	C ₆ H ₅	Br	130–131
XXXVII	-/CH ₂ /CH ₂ CH ₃	C ₆ H ₅	Br	144–145
XXXVIII	wzór 4	C ₆ H ₅	Br	123–124
XXXIX	-/CH ₂ /CH ₂ CH ₃	C ₆ H ₅	CF ₃	88–89
XL	-CH ₃	o-NO ₂ -C ₆ H ₄	Cl	176–178
XLI	H	C ₆ H ₅	Br	183–185
XLII	-CH ₂ -CH=CH ₂	C ₆ H ₅	Br	158–160
XLIII	-CH ₂ -CH=CH-CH ₃	C ₆ H ₅	Br	129–130
XLIV	-CH ₂ -CH ₂ -OH	C ₆ H ₅	NO ₂	188–193
XLV	-CH ₂ -CH ₂ -OH	C ₆ H ₅	Cl	155–157
XLVI	-CH ₃	C ₆ H ₅	Cl	137–139
XLVII	CH ₃ -CH=CH-CH ₂	C ₆ H ₅	NO ₂	135–137
XLVIII	CH ₂ -CH-CH ₂	C ₆ H ₅	Cl	138–139
XLIX	HO-CH ₂ -CH ₂ -	C ₆ H ₅	CF ₃	91–92
L	HO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	C ₆ H ₅	Br	161–163

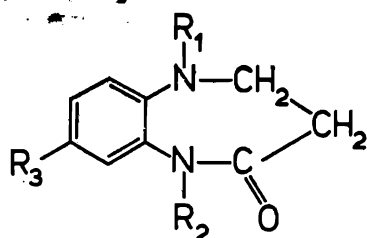
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych tetrahydrobenzodiazepinonów o wzorze ogólnym 1, w którym R₁

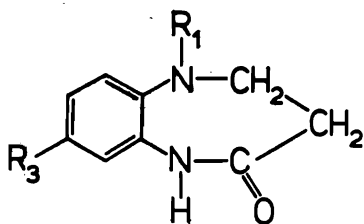
rydylową lub fenyłową, przy czym ta ostatnia może być podstawioną w pozycji orto przez atom chlorowca lub grupę nitrową lub trójfluorometylową, R₃ oznacza atom wodoru, chlorowca lub grupę hy-

droksylową, trójfluorometylową, nitrową lub nitrylową i ich addycyjnych soli z kwasami, dopuszczalnych fizjologicznie, **znamienny tym**, że aryluje się lub heteroaryluje benzodiazepinon o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, za pomocą halogenku arylowego o wzorze ogólnym R_2-X , w którym R_2 posiada wyżej podane znaczenie i X oznacza atom chlorowca i otrzymany związek o wzorze 1, ewentualnie przeprowadza w sole addycyjne z fizjologicznie dopuszczalnymi kwasami.

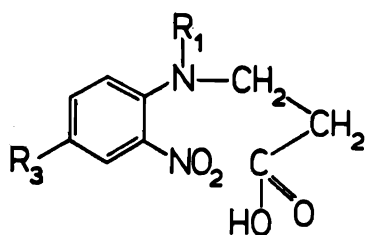
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję z halogenkiem aryłu prowadzi się w obec-



WZÓR 1



WZÓR 2



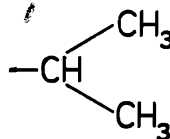
WZÓR 3

ności miedzi i octanu metalu alkalicznego ewentualnie z dodatkiem soli miedzianych lub CuO .

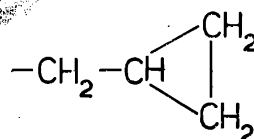
3. Sposób według zastrz. 1 albo 2, **znamienny tym**, że reakcję z halogenkiem aryłu prowadzi się przez ogrzewanie mieszaniny reakcyjnej ewentualnie w autoklawie.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że do mieszaniny reakcyjnej dodaje się słabą zasadę organiczną.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję z halogenkiem aryłu prowadzi się w rozpuszczalniku, który nie reaguje ze składnikami reakcji.



WZÓR 4



WZÓR 5