

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

69468

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12p,5

Zgłoszono: 15.I.1968 (P 148 192)

Pierwszeństwo: 18.I.1967 Francja

MKP C07d 41/08

Opublikowano: 30.XI.1973

UKD

Właściciel patentu: Rhône-Poulenc S.A., Paryż (Francja)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 10,11-dwuwodorodwubenzo [b,f] azepiny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych 10,11-dwuwodorodwubenzo [b, f] azepiny o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza rodnik alkilowy, R oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy, hydroksyalkilowy, lub fenyloalkilowy, R_5 oznacza rodnik alkilowy, hydroksyalkilowy lub fenyloalkilowy, przy czym we wszystkich podstawnikach alkile zawierają 1—5 atomów węgla, ewentualnie w postaci soli lub czwartorzędowych pochodnych aminowych.

Sposobem według wynalazku, nowe związki o wzorze ogólnym 1 wytwarza się przez działanie związku o wzorze ogólnym R_5X , w którym R_5 ma wyżej podane znaczenie, a X oznacza resztę zdolnego do reakcji estru, takiego jak atom chlorowca albo resztę estru kwasu siarkowego albo kwasu sulfonowego, na przykład resztę metanosulfonyloksylową albo p-toluenosulfonyloksylową, na związek o wzorze ogólnym 2, w którym R i R_1 mają wyżej podane znaczenie.

Przez zastosowanie tego sposobu do związków o wzorze ogólnym 2, w którym R oznacza atom wodoru oraz zależnie od użytych ilości związku o wzorze ogólnym R_5-X , otrzymuje się związki o wzorze ogólnym 1, w którym $R-N-R_5$ oznacza bądź ugrupowanie $-NH-R_5$ bądź ugrupowanie $-N(R_5)_2$.

Reakcję korzystnie prowadzi się w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, takim jak dwumetylo-

2

formamid i w obecności wodorowęglanu sodowego, korzystnie w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika.

Związki o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, a R ma wyżej podane znaczenie z wyjątkiem atomu wodoru otrzymuje się ze związku o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, przez zastosowanie jednego z niżej opisanych sposobów.

Pierwszy z nich polega na redukcji związku o wzorze 4, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie a R' oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy, hydroksyalkilowy, hydroksyalkoksyalkilowy, fenyloalkilowy lub fenyloalkilowy, przy czym alkile zawierają 1—4 atomów węgla a rodnik fenyloalkilowy ewentualnie jest podstawiony jednym lub więcej atomem chlorowca i/lub rodnikiem alkilowym o 1—5 atomach węgla, rodnikiem alkoksylowym o 1—5 atomach węgla, grupą aminową lub trójfluorometylową, przez zastosowanie wszystkich znanych sposobów redukcji grupy karboamidowej do grupy metylenoamino.

Związki o wzorze 4 otrzymuje się ze związku o wzorze 3 przez zastosowanie wszystkich znanych metod acylowania.

Inny sposób wytwarzania związku o wzorze 2 polega na jednoczesnym działaniu związku o wzorze $R'-CHO$, w którym R' ma wyżej podane znaczenie, i wodoru na związek o wzorze 3.

Jeszcze inny sposób polega na rozszczepieniu związku o wzorze 5, w którym R_1 ma wyżej podane

znaczenie, R ma wyżej podane znaczenie z wyjątkiem atomu wodoru, a Y oznacza grupę cyjanową, alkoksykarbonylową, alkanoiolową, alkanosulfonylową lub arylosulfonylową.

Związki o wzorze 5 otrzymuje się przez działanie bromkiem cyjanu, chloromrówczanem alkilu albo sulfochlorkiem alifatycznym lub aromatycznym na związek o wzorze 6, w którym R₁ ma wyżej podane znaczenie, a R' ma wyżej podane znaczenie z wyjątkiem atomu wodoru, albo przez alkilowanie związku o wzorze 7, w którym R₁ i Y mają wyżej podane znaczenie, za pomocą reaktywnego estru o wzorze R—X, w którym R ma wyżej podane znaczenie z wyjątkiem atomu wodoru a X ma wyżej podane znaczenie, w obecności alkalicznego środka kondensującego.

Związki o wzorze 7 otrzymuje się ze związku o wzorze 3 przez działanie bromkiem cyjanu, chloromrówczanem alkilowym, halogenkiem kwasowym albo sulfochlorkiem alifatycznym lub aromatycznym.

W przypadku gdy we wzorze 2 R₄ oznacza rodnik metylowy, związki o wzorze 2 wytwarzają się przez redukcję uretanu o wzorze ogólnym 8, w którym R₁ ma wyżej podane znaczenie, a R₇ oznacza rodnik alkilowy o 1—5 atomach węgla.

Związki o wzorze 8 wytwarzają się przez zastosowanie każdej znanej metody wytwarzania ureanów do związków o wzorze 3.

Związki o wzorze 3 otrzymuje się przez redukcję związku o wzorze 9, w którym R₁ ma wyżej podane znaczenie, przez działanie sodem w pierwszorzędowym, nasyconym alkoholu alifatycznym o 2—6 atomach węgla, lub amalgamatem sodu.

Związki o wzorze 9 są związkami nowymi i wytwarzają się je z odpowiednich ketonów o wzorze ogólnym 10, w którym R₁ ma wyżej podane znaczenie, przez zastosowanie znanych sposobów wytwarzania oksymów.

Związki o wzorze 10, w którym R₁ ma wyżej podane znaczenie z wyjątkiem atomu wodoru można otrzymać sposobem znanym z niemieckiego opisu patentowego nr 1 142 870.

Nowe związki o wzorze ogólnym 1 ewentualnie oczyszcza się metodami fizycznymi, takimi jak destylacja, krystalizacja, chromatografia albo chemicznymi, takimi jak tworzenie soli, krystalizacja tych soli i następny rozkład w środowisku alkalicznym. W operacjach tych charakter anionu soli jest obojętny, jedynym warunkiem jest, aby sól była dokładnie oznaczona i łatwo krystalizowała.

Nowe związki wytworzone sposobem według wynalazku można przeprowadzić w sole addycyjne z kwasami i w czwartorzędowe sole amoniowe.

Sole addycyjne otrzymuje się działając na nowe związki kwasami w odpowiednich rozpuszczalnikach; jako rozpuszczalniki organiczne stosuje się na przykład alkohole, etery, ketony albo rozpuszczalniki chlorowane; utworzona sól wytrąca się po ewentualnym zatężeniu roztworu i oddziela się ją przez odsączenie albo dekantację.

Czwartorzędowe sole amoniowe otrzymuje się działaniem nowych związków na estry, ewentualnie w rozpuszczalniku organicznym, w temperaturze pokojowej albo szybciej przez lekkie ogrzanie.

Nowe związki wytwarzane sposobem według wynalazku oraz ich sole addycyjne i czwartorzędowe sole amoniowe wykazują interesujące właściwości farmakodynamiczne; wykazują one bardzo dużą aktywność na ośrodkowy układ nerwowy jako środki antydepresyjne i przeciwbólowe; wykazują one również dobrą aktywność jako środki przeciwkonwulsyjne i uspokajające. Dają one dobre wyniki w próbach fizjologicznych przeprowadzonych na zwierzętach w dawkach 5—50 mg na kg wagi zwierzęcia.

Najbardziej interesujące są te związki o wzorze ogólnym 1, w których R₁ i R są takie same albo różne i oznaczają atom wodoru albo rodnik alkilowy, a R₅ oznacza rodnik alkilowy. Należy szczególnie podkreślić 5-metylo-10-metyloamino-10,11-dwuwodorodwubenzo[b,f]azepinę.

Do użytku leczniczego stosuje się nowe związki bądź w postaci zasad, bądź w postaci farmakologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych albo czwartorzędowych soli amoniowych, to jest nietoksycznych w stosowanych dawkach.

Jako przykłady farmakologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych można wymienić sole z kwasami mineralnymi (takie jak chlorowodorki, siarczany, azotany, fosforany) albo z kwasami organicznymi (takie jak octany, propioniany, bursztyniany, benzoesy, fumarany, maleiniany, winiany, teofilinooctany, salicylany, fenoloftaleiniany, dwumetyleno-β-hydroksynaftoesany albo podstawione pochodne tych kwasów.

Jako przykłady farmakologicznie dopuszczalnych czwartorzędowych soli amoniowych można wymienić pochodne estrów mineralnych albo organicznych, takich jak chloro-, bromo- albo jodometanole, chloro-, bromo- albo jodoetanole, alilany albo benzylany, siarczany metylu albo siarczany etylu, benzenosulfoniany albo podstawione pochodne tych związków.

Poniższy przykład ilustruje sposób według wynalazku, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład. Do roztworu 3,5 g 5-metylo-10-metyloamino-10, 11-dwuwodorodwubenzo [b, f] azepiny w 10 ml bezwodnego dwumetyloformamidu dodaje się w ciągu 4 minut roztwór 1,39 g siarczanu metylu w 5 ml bezwodnego dwumetyloformamidu w obecności 1,7 g wodorowęglanu sodowego. Otrzymaną zawiesinę wstrząsa się w temperaturze pokojowej w ciągu 3 godzin, po czym dodaje 150 ml lodowatej wody destylowanej oraz 10 ml 10 n ługu sodowego i ekstrahuje 3 razy ogółem 180 ml eteru. Połączone roztwory eterowe ekstrahuje się 2 razy ogółem 60 ml 1 n roztworu wodnego kwasu metanosulfonowego. Połączone kwaśne roztwory wodne alkalizuje się 10 ml 10 n ługu sodowego i ekstrahuje 3 razy ogółem 120 ml eteru. Połączone roztwory eterowe suszy się nad węglanem potasowym i odparowuje. Z pozostałości (1,6 g) otrzymuje się 0,9 g 5-metylo-10-dwumetylo-amino-10, 11-dwuwodorodwubenzo [b, f] azepiny o temperaturze topnienia 65—66°C poprzez wytworzenie chlorowodoru w etanolu, powrót do zasady im przekrystalizowanie tejże z wodnego roztworu etanolu.

Wyjściową 5-metylo-10-metyloamino-10, 11-dwuwodorodwubenzo [b, f] azepinę wytwarza się następująco: według niemieckiego opisu patentowego

nr 1142870 wytwarza się 60 g 5-metylo-10-keto-10, 11-dwuwodorodwubenzo [b, f] azepiny o temperaturze topnienia 104°C, z której przez działanie nadmiarem hydroksyloaminy w środowisku wodno-
 5 etanolowym otrzymuje się 53,3 g 5-metylo-10-hydroksyimino-10, 11-dwuwodorodwubenzo [b, f] azepiny o temperaturze topnienia 196°C. 19 g tego związku poddaje się redukcji za pomocą 13 g sodu w butanolu, w temperaturze 100°C. Otrzymuje się 11,5 g 5-metylo-10-amino-10, 11-dwuwodorodwubenzo [b, f] azepiny o temperaturze topnienia 96°C. Związek ten ogrzewa się w autoklawie w temperaturze 80°C, w ciągu 2 godzin z mrówczanem etylu. Otrzymuje się 5-metylo-10-formamido-10, 11-
 10 dwuwodorodwubenzo [b, f] azepinę o temperaturze topnienia 142°C, którą poddaje się reakcji z wodorkiem litowo-glinowym, w bezwodnym eterze, w ciągu 5 godzin pod ciśnieniem zwrótną. Otrzymuje się 5-metylo-10-metyloamino-10, 11-dwuwodorodwubenzo [b, f] azepinę, której chlorowodorek ma
 15 temperaturę topnienia 238—240°C.

Postępując w sposób analogiczny otrzymuje się: 5-metylo-10-(2-hydroksyetyloamino)-10, 11-dwu-
 20 wodorodwubenzo [b, f] azepinę o temperaturze topnienia 112°C,

5-metylo-N-metylo-N-(2-hydroksyetylo(-10-amino-
 25 -10, 11-dwuwodorodwubenzo [b, f] azepinę, której

maleinian ma temperaturę topnienia 140°C,

5-metylo-10-benzyloamino-10, 11-dwuwodorodwubenzo [b, f] azepinę, której szczawian ma temperaturę topnienia 175—176°C.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 10, 11-dwuwodorodwubenzo [b, f] azepiny o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza rodnik alkilowy, R oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy, hydroksyalkilowy, albo fenyloalkilowy, a R_5 oznacza rodnik alkilowy, hydroksyalkilowy albo fenyloalkilowy, przy czym alkile zawierają 1—5 atomów węgla, ewentualnie w postaci soli lub czwartorzędowych pochodnych amoniowych, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym R_5X , w którym R_5 ma wyżej podane znaczenie, a X oznacza resztę zdolnego do
 10 reakcji estru, takiego jak atom chlorowca, albo resztę estru kwasu siarkowego albo kwasu sulfonowego, np. grupę metanosulfonyloksylową lub p-toluenosulfonyloksylową poddaje się reakcji ze
 15 związkiem o wzorze ogólnym 2, w którym R i R_1 mają wyżej podane znaczenie, i ewentualnie przeprowadza otrzymaną zasadę w sól addycyjną lub czwartorzędową pochodną amoniową.

