



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 23.08.1971 (P. 150145)

Pierwszeństwo: 24.08.1970 Japonia

Zgłoszenie ogłoszono: 15.04.1973

Opis patentowy opublikowano: 31.08.1976

MKP C07d 53/06

Int. Cl.² C07D
243/14

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Sumitomo Chemical Company Ltd, Osaka (Japonia)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych benzodwuzepiny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych benzodwuzepiny o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom chlorowca, R_2 oznacza grupę o wzorze 2 lub grupę o wzorze 3, w którym R_3 i R_4 oznaczają atomy wodoru lub chlorowca, grupa o wzorze 4 oznacza grupę eterową o 3—6 członach, a n oznacza liczbę całkowitą 1—4. Związki te jak również ich addycyjne sole z kwasami, mają cenne właściwości farmakologiczne, a w szczególności stanowią bardzo dobre środki uspokajające, uśmierzające, rozluźniające mięśnie, przeciwdrgawkowe i heksobarbitalowe.

W związkach o wzorze 1 rodnik $-C_nH_{2n}$ oznacza prosty lub rozgałęziony łańcuch alkilenowy o 1—4 atomach węgla, np. rodnik metylenowy, etylenowy, 1-metyloetylenowy, 2-metyloetylenowy, trójmetylenowy, 1-metylotrójmetylenowy lub 2-metylotrójmetylenowy. Grupa o wzorze 4 oznacza np. grupę czterowodoropiranylową, czterowodorofurylową, 1,3-epoksypropyloową i 1,2-epoksyetyloową.

Sposobem według wynalazku związki o wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, wytwarza się z nie mających podstawnika w pozycji 1 pochodnych benzodwuzepiny o ogólnym wzorze 5, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, przez reakcję ze zdolnym do reakcji estrem alkoholu o ogólnym wzorze 6, w którym n ma wyżej podane znaczenie. Przykładami estrów o wzorze 6 są estry kwasów chlorowcowodorowych, takie jak chlorki, bromki i jodki,

2

estry kwasów sulfonowych, np. kwasu metanosulfonowego, p-toluenosulfonowego, β -naftalenosulfonowego i trójchlorometanosulfonowego.

Reakcję związków o wzorze 5 ze związkami o wzorze 6 prowadzi się w obecności alkalicznego środka lub działając na związek o wzorze 5 środkiem alkalicznym i poddając następnie otrzymaną sól reakcji z estrem o wzorze 6. Jako środki alkaliczne stosuje się wodorki metali alkalicznych, takie jak wodorek sodowy lub litowy, wodorotlenki metali alkalicznych, takie jak wodorotlenek potasowy, amidki metali alkalicznych, takie jak amidek sodu, potasu lub litu, związki alkilowe lub fenyłowe metali alkalicznych, takie jak butylolit lub fenylolit, alkoholany metali alkalicznych, takie jak metanolan lub etanolan sodowy, II-rzęd. butanolan potasowy itp. Reakcję prowadzi się korzystnie w organicznym rozpuszczalniku lub w mieszaninie rozpuszczalników. Jako rozpuszczalniki stosuje się benzen, toluen, ksylen, dwumetyloformamid, dwumetyloacetamid, eter dwufenyłowy, eter dwumetyłowy glikolu dwuetylenowego, sulfotlenek dwumetylu, keton metyloetylowy, N-metylopirolidon itp. lub ich mieszaniny. Reakcja zachodzi korzystnie w temperaturze pokojowej lub podwyższonej do temperatury wrzenia użytego rozpuszczalnika.

Wytworzone sposobem według wynalazku pochodne benzodwuzepiny o wzorze 1 można w znany sposób przeprowadzać w addycyjne sole z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi, zwłaszcza

dopuszczalnymi w farmakologii, takimi jak kwas solny, bromowodorowy, siarkowy, fosforowy, azotowy, octowy, maleinowy, fumarowy, winowy, bursztynowy, cytrynowy, kamforosulfonowy, etanosulfonowy, askorbinowy, mlekowy itp.

Jak wyżej wspomniano, związki o wzorze 1 mają cenne właściwości farmakologiczne. Na przykład 1-(β,γ -epksypropylo)-5-(o-fluorofenylo)-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzazepinon-2, zwany dalej w skróceniu związkiem A i 1-czterowodorofurfurylo-5-(o-fluorofenylo)-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzazepinon-2, zwany dalej związkiem B, wykazują silne działanie przeciwdrgawkowe, czego dowodem są wyniki prób na myszach metodą antypentylentetrazolową, podane w tablicy 1.

W tablicy tej podano wartości ED_{50} w mg/kg przy doustnym podawaniu myszom.

Tablica 1

Badany związek	ED_{50}
Związek A	0—13
Związek B	0,7
4-tlenek-2-metyloamino-5-fenylo-7-chloro-3H-1,4-benzodwuzazepiny (związek znany)	8,0

Związki o wzorze 1 lub ich sole można stosować pozajelitowo lub doustnie w postaciach dostosowanych do potrzeb, np. w postaci preparatów stałych lub ciekłych, takich jak tabletki, drażetki, kapsułki, zawiesiny, roztwory, eliksiry itp.

Przykład I. Roztwór 5 g 5-(o-fluorofenylo)-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzazepinonu-2 w 40 ml N,N-dwumetyloformamidu dodaje się do zawiesiny 1,25 g metanolanu sodowego w 40 ml N,N-dwumetyloformamidu i mieszaninę ogrzewa w ciągu 1 godziny w temperaturze 50—60°C, po czym chłodzi i w temperaturze poniżej 10°C dodaje roztwór 2,4 g epichlorohydryny w 20 ml bezwodnego toluenu i miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 1 godziny, a następnie w temperaturze 60—70°C w ciągu 3 godzin. Mieszaninę poreakcyjną chłodzi się, wlewa do wody z lodem i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Połączone wyciągi płucze się nasyconym roztworem chlorku sodowego suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w chloroformie i chromatografuje na żelu krzemionkowym, eluując chloroformem. Otrzymany syrop przekształca się z eteru izopropylowego i następnie z mieszaniny eteru izopropylowego z chlorkiem metylenu, otrzymując 1-(β,γ -epksypropylo)-5-(o-fluorofenylo)-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzazepinon-2

w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 118—119°C.

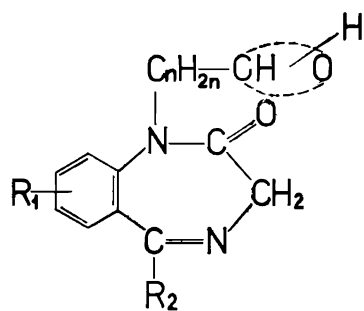
W analogiczny sposób otrzymuje się 1-(β,γ -epksypropylo)-5-fenylo-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzazepinon-2 o temperaturze topnienia 135—137°C.

Przykład II. Roztwór 1 g 5-(o-fluorofenylo)-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzazepinonu-2 w 15 ml toluenu i 15 ml N,N-dwumetyloformamidu dodaje się do 0,15 g 63% zawiesiny wodoru sodowego w oleju mineralnym i mieszaninę ogrzewa w ciągu 1/2 godziny w temperaturze 50—60°C, po czym dodaje 0,69 g bromku czterowodorofurfurylu i ogrzewa w temperaturze 90—95°C w ciągu 3 godzin. Mieszaninę poreakcyjną chłodzi się, wlewa do wody i ekstrahuje chloroformem. Połączone wyciągi chloroformowe płucze się nasyconym roztworem chlorku sodowego, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w chloroformie i chromatografuje na żelu krzemionkowym, eluując mieszaninę chloroformu z octanem etylu (1;1). Otrzymuje się 1-czterowodorofurfurylo-5-(o-fluorofenylo)-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzazepinon-2 w postaci lepkiego oleju o jasnożółtej barwie. Widmo produktu w podczerwieni wykazuje charakterystyczne pasmo przy długości fali 1665 cm^{-1} . Chlorkowodorek tego związku topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 87—91°C.

W podobny sposób wytwarza się 1-czterowodorofurfurylo-5-(o-chlorofenylo)-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzazepinon-2 w postaci lepkiego oleju o jasnożółtej barwie, którego widmo w podczerwieni wykazuje charakterystyczne pasmo również przy długości fali 1665 cm^{-1} . Chlorkowodorek tego związku topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 90—95°C.

Zastrzeżenie patentowe

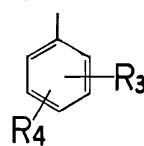
Sposób wytwarzania nowych pochodnych benzodwuzazepiny o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom chlorowca, R_2 oznacza grupę o wzorze 2 lub grupę o wzorze 3, w którym R_3 i R_4 oznaczają atomy wodoru lub chlorowca, grupa o wzorze 4 oznacza grupę eterową o 3—6 członach, a n oznacza liczbę całkowitą 1—4, **znamienny tym**, że nie podstawioną w pozycji 1 pochodną benzodwuzazepiny o ogólnym wzorze 5, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze zdolnym do reakcji estrem alkoholu o ogólnym wzorze 6, w którym n ma wyżej podane znaczenie, po czym otrzymany związek o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 , R_2 i n mają wyżej podane znaczenie, ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem.



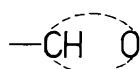
Wzdr 1



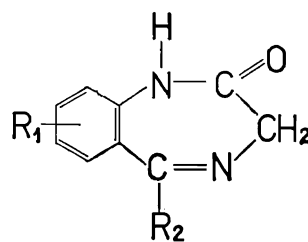
Wzdr 2



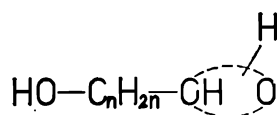
Wzdr 3



Wzdr 4



Wzdr 5



Wzdr 6