

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

81625

Patent dodatkowy
do patentu _____

MKP C07d 41/08

Zgłoszono: 03.04.1971 (P. 147346)

Pierwszeństwo: 04.04.1970 Republika
Federalna
Niemiec

Int. Cl.² C07D 223/10

Zgłoszenie ogłoszono: 10.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 30.03.1976



Twórca wynalazku: _____

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

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 7-acylo-1,2,4,5-czterowodoro-(3H)-3-benzoazepiny

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych 7-acylo-1,2,4,5-czterowodoro-(3H)-3-benzoazepiny o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza rodnik alkilowy o 1–6 atomach węgla lub grupę trójfluorometylową, a R_2 i R_3 oznaczają jednakowe lub różne podstawniki mianowicie atom wodoru lub rodnik metylowy, oraz ich soli addycyjnych z kwasami.

Sposób wytwarzania benzoazepin o wzorze 1, polega według wynalazku na tym, że 1,2,4,5-czterowodoro-(3H)-benzoazepinę o ogólnym wzorze 2, w którym R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, a R_4 oznacza atom wodoru lub dającą się odszpeci hydrolitycznie lub hydrogenolitycznie grupę ochronną, w warunkach reakcji Friedel-Crafts'a acyluje się w położeniu – 7 związkiem o ogólnym wzorze 3, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, a Y oznacza atom chlorowca lub rodnik o wzorze 4, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie i ewentualnie w przypadku gdy podstawnik R_4 nie oznacza atomu wodoru odszpeci się go hydrolitycznie lub hydrogenolitycznie, a otrzymany związek ewentualnie przekształca się w sól addycyjną z kwasami.

Przy tym do mieszaniny składającej się z katalizatora korzystnie chlorku glinu i odpowiedniego rozpuszczalnika korzystnie chlorku etylenu lub nitrobenzenu dodaje się kolejno związek o wzorze 2 i związek o wzorze 3. W przypadku gdy podstawnik R_4 oznacza grupę ochronną, to po zakończeniu reakcji odszpeci się ją w znany sposób hydrolitycznie lub hydrogenolitycznie. Jeżeli podstawnik R_4 oznacza atom wodoru, to jako substrat o ogólnym wzorze 2 stosuje się korzystnie sól 1,2,4,5-czterowodoro-(3H)-3-benzoazepiny zwłaszcza jej sole z kwasami chlorowcowodorowymi.

1,2,4,5-czterowodoro-(3H)-3-benzoazepina stosowana jako substrat jest znana z literatury, przy czym można ją otrzymywać na drodze uwadarniającego cyklizowania o-fenylenodwuacetonitrylu w warunkach podanych przez P. Ruggli'ego i innych w Helv. 1935 tom 18, strona 1388.

Wytwarzanie takich związków wyjściowych o wzorze 2, w którym R_4 oznacza grupę ochronną, zachodzi na drodze reakcji 1,2,4,5-czterowodoro-(3H)-3-benzoazepiny z halogenkiem kwasowym, bezwodnikiem kwasu lub halogenkiem benzylu.

Produkty o wzorze 1 stosuje się korzystnie w postaci ich soli dopuszczalnych farmakologicznie. Do wytwarzania soli tych związków odpowiednie są kwasy nieorganiczne takie jak kwasy chlorowcowodorowe, kwas siarkowy, azotowy, fosforowy lub też kwasy organiczne, takie jak kwas mrówkowy, octowy, propionowy,

szczawiowy, bursztynowy, winowy, cytrynowy, maleinowy, askorbinowy, salicylowy, metanosulfonowy, toluenosulfonowy, cykloheksylosulfaminowy lub pamosowy.

Sposobem według wynalazku, bliżej objaśnionym w niżej podanych przykładach, mogą być otrzymywane następujące związki o wzorze 1 ewentualnie ich sole: 7-acetylo-1,2,4,5-czterowodoro-(3H)-3-benzoazepina, 7-propionylo-1,2,4,5-czterowodoro-(3H)-benzoazepina, 7-butyrylo-1,2,4,5-czterowodoro-(3H)-3-benzoazepina, 7-pentanoilo-1,2,4,5-czterowodoro-(3H)-3-benzoazepina, 7-heksanoilo-1,2,4,5-czterowodoro-(3H)-3-benzoazepina, 7-heptanoilo-1,2,4,5-czterowodoro-(3H)-3-benzoazepina, 7-trójfluoroacetylo-1,2,4,5-czterowodoro-(3H)-3-benzoazepina, 7-izobutyrylo-1,2,4,5-czterowodoro-3H-3-benzoazepina, 7-acetylo-6,9-dwumetylo-1,2,4,5-czterowodoro-(3H)-3-benzoazepina i 7-propionylo-8-metylo-1,2,4,5-czterowodoro-(3H)-3-benzoazepina.

Nowe związki o wzorze 1 są substancjami powstrzymującymi łaknienie i wielokrotnie przewyższają działanie znanych substancji tłumiących odczucie głodu, przy czym ich dodatkową zaletą jest brak, spotykanego w większości środków powstrzymujących łaknienie, niepożądanego działania pobudzającego ośrodek centralny.

Odpowiednie badania przeprowadza się metodami standartowymi. Zahamowanie pobierania pokarmu (ED_{50} w mg/kg) określa się za pomocą aplikowania podskórnego szczurom różnych dawek substancji o wzorze 1. W celu ustalenia wielkości pobudzenia motorycznego, po zaaplikowaniu podskórnym określa się ED_{5000} w mg/kg także na szczurach w drgającej klatce. Okazało się, że przypadku związków wytworzonych sposobem według wynalazku, wyrażona przez wielkość ED_{5000} ilość 5000 kontaktów nie została osiągnięta przy dawkowaniu 40 mg/kg w ciągu 6 godzin, stąd też wartość ED_{5000} nie została określona ściśle, natomiast wartość ED_{50} dla tych nowych związków osiągnano już przy dawkach ośmio- do osiemnastokrotnie niższych niż dla znanych środków powstrzymujących łaknienie.

Dawka jednostkowa dla człowieka wynosi 5–100 mg, korzystnie 5–50 mg związku o wzorze 1. Dla celów terapeutycznych, odpowiednie sole addycyjne nowych związków z kwasami miesza się ze znanymi, stosowanymi w farmacji, napełniaczami, nośnikami, środkami rozdzielającymi rozpraszającymi, wiążącymi, poślizgowymi, zagęszczającymi, rozcieńczalnikami, rozpuszczalnikami, pomocniczymi rozpuszczalnikami lub środkami wywołującymi efekt kumulacyjny, które umożliwiają doustne podawanie leku. Do preparatów farmaceutycznych zalicza się tabletki, drażetki pigułki i kapsułki, przy czym mogą one zawierać oprócz nowych substancji czynnych dodatkowo środki konserwujące, stabilizujące lub inne terapeutyki, np. środki przeczyszczające.

Przykład I. Do mieszaniny 40 g chlorku glinu w 110 ml absolutnego chlorku etylenu chłodząc wprowadza się 22 g chlorowodoru 1,2,4,5-czterowodoro-(3H)-benzoazepiny, po czym mieszając dodaje się 10,5 ml chlorku propionylu i ogrzewa w ciągu 15 minut w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Po rozłożeniu za pomocą wody z lodem, z warstwy wodnej uwalnia się zasadę za pomocą ługu sodowego, ekstrahuje ją eterem i destyluje. Otrzymuje się (z wydajnością równą 80% wydajności teoretycznej) 7-propionylo-1,2,4,5-czterowodoro-(3H)-benzoazepinę o temperaturze wrzenia 115–117°C pod ciśnieniem 0,01 mm Hg, którą można przekształcić w chlorowodorek o temperaturze topnienia 204–205°C (z izopropanolu).

Analogicznie jak w przykładzie I wytwarza się następujące związki: 7-acetylo-1,2,4,5-czterowodoro-(3H)-3-benzoazepinę o temperaturze wrzenia 112–115°C pod ciśnieniem 0,01 mm Hg (chlorowodorek wykazuje temperaturę topnienia 201–202°C) 7-butyrylo-1,2,4,5-czterowodoro-(3H)-benzoazepinę o temperaturze wrzenia 123–125°C pod ciśnieniem 0,03 mm Hg, i 7-heptanoilo-1,2,4,5-czterowodoro-(3H)-3-benzoazepinę o temperaturze wrzenia 146–149°C pod ciśnieniem 0,01 mm Hg (chlorowodorek wykazuje temperaturę topnienia 174–176°C).

Przykład II. Do mieszaniny 10 g chlorku glinu w 50 ml chlorku etylenu dodaje się w temperaturze 10°C 6,7 g 3-chloro-acetylo-1,2,4,5-czterowodoro-(3H)-3-benzoazepiny (o temperaturze topnienia 72°). Do całości mieszając wkrapla się 3 g chlorku propionylu i ogrzewa się w ciągu 12 minut w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Wyodrębniona z wydajnością równą 75% wydajności teoretycznej 7-propionylo-3-chloroacetylo-1,2,4,5-czterowodoro-(3H)-3-benzoazepina wykazuje temperaturę topnienia 124–125°C (z izopropanolu).

W celu odszczepienia grupy ochronnej, 6 g tego związku ogrzewa się z 1,8 g tiomocznika w 100 ml wody w ciągu 1 godziny w temperaturze 65–70°C. Po zatężeniu pozostałości zadaje się 30 ml wody i 3 ml stężonego kwasu solnego i ogrzewa się w ciągu 90 minut w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Powstałą 7-propionylo-1,2,4,5-czterowodoro-(3H)-3-benzoazepinę wyodrębnia się w postaci zasady (o temperaturze wrzenia 118–120°C pod ciśnieniem 0,03 mm Hg).

Przykład III. 27,4 chlorowodoru 3-benzylo-1,2,4,5-czterowodoro-(3H)-3-benzoazepiny wprowadza się do mieszaniny 34,5 g chlorku glinu w 100 ml chlorku etylenu i zadaje 7,1 ml chlorku acetylu. Całość ogrzewa się w ciągu 15 minut w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną, a powstałą 7-acetylo-3-benzylo-1,2,4,5-czterowodoro-(3H)-3-benzoazepinę wyodrębnia się w postaci zasady. Pozostałość zakwasza się kwasem solnym i w mieszaninie 2 części metanolu i 1 części wody w obecności katalizatora palladowego na nośniku węglowym uwadarnia w temperaturze 60°C pod ciśnieniem 5 atmosfer nadciśnieniowych, aż do wchłonięcia obliczonej

teoretycznie ilości wodoru. Otrzymana 7-acetylo-1,2,4,5-czterowodoro-(3H)-3-benzoazepina wykazuje temperaturę wrzenia 112–115°C pod ciśnieniem 0,01 mm Hg.

Przykład IV. Do mieszaniny 14,9 g chlorku glinu i 100 ml chlorku metylenu dodaje się w temperaturze 0°C 10 g 3-chloroacetylo-1,2,4,5-czterowodoro-(3H)-3-benzoazepiny, po czym mieszając dodaje się 6 g chlorku trójfluoroacetylu o temperaturze 40°C. Całość utrzymuje się w powoli wzrastającej temperaturze tak, że mieszanina reakcyjna po 5 godzinach osiąga temperaturę pokojową. Po 2 dniowym pozostawieniu, całość poddaje się dalszej obróbce chemicznej otrzymując z wydajnością równą 58% wydajności teoretycznej 7-trójfluoroacetylo-3-chloroacetylo-1,2,4,5-czterowodoro-(3H)-3-benzoazepinę o temperaturze topnienia 87–90°C (z cykloheksanu). Grupy ochronne odszczepia się analogicznie jak w przykładzie II, a powstałą 7-trójfluoroacetylo-1,2,4,5-czterowodoro-(3H)-3-benzoazepinę wyodrębnia się w postaci zasady o temperaturze topnienia 116–121°C. Chlorowodorek tej zasady krystalizowany z 1 molem wody wykazuje temperaturę topnienia 225–227°C.

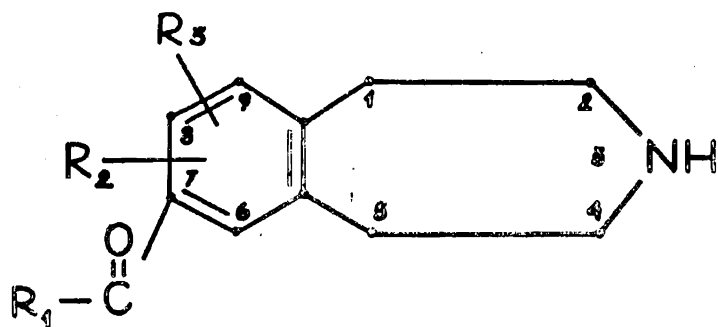
Przykład V. Wychodząc z 6,9-dwumetylo-1,2,4,5-czterowodoro-(3H)-3-benzoazepiny HCl o temperaturze topnienia 207–208°C wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I, 7-acetylo-6,9-dwumetylo-1,2,4,5-czterowodoro-(3H)-3-benzoazepinę (o temperaturze wrzenia 112–116°C pod ciśnieniem 0,08 mm Hg). Jej chlorowodorek wykazuje temperaturę topnienia 213–214°C.

Przykład VI. Z 7-metylo-1,2,4,5-czterowodoro-(3H)-3-benzoazepiny, HCl (o temperaturze topnienia 194–196°C) wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I, 7-metylo-8-propionylo-1,2,4,5-czterowodoro-(3H)-3-benzoazepinę (o temperaturze wrzenia 125°C pod ciśnieniem 0,01 mm Hg). Jej chlorowodorek wykazuje temperaturę topnienia 179–180°C.

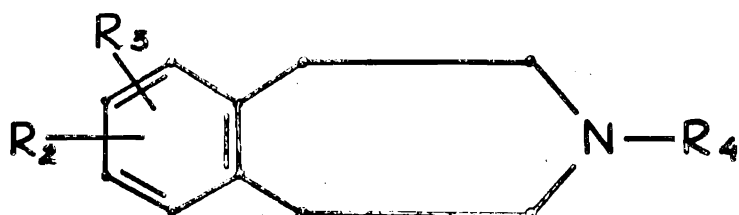
Przykład VII. Stosując chlorek kwasu izomastowego, analogicznie jak w przykładzie II wytwarza się 7-izobutyrylo-1,2,4,5-czterowodoro-(3H)-3-benzoazepinę (o temperaturze wrzenia 125–127°C pod ciśnieniem 0,01 mm Hg). Jej chlorowodorek wykazuje temperaturę topnienia 186–187°C.

Zastrzeżenie patentowe

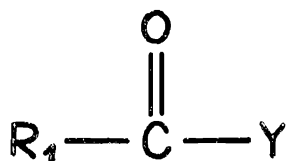
Sposób wytwarzania nowych pochodnych 7-acylo-1,2,4,5-czterowodoro-(3H)-3-benzoazepiny o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza rodnik alkilowy o 1–6 atomach węgla lub grupę trójfluorometylową, a R_2 i R_3 oznaczają jednakowe lub różne podstawniki, mianowicie atom wodoru lub rodnik metylowy, oraz ich soli addycyjnych z kwasami, z n a m i e n n y t y m, że 1,2,4,5-czterowodoro-(3H)-benzoazepinę o ogólnym wzorze 2, w którym R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, a R_4 oznacza atom wodoru lub dającą się odszczepić hydrolitycznie lub hydrogenolitycznie grupę ochronną, w warunkach reakcji Friedel-Crafts'a acyluje się w położeniu –7 związkiem o ogólnym wzorze 3, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie a Y oznacza atom chlorowca lub rodnik o wzorze 4, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, i ewentualnie w przypadku gdy podstawnik R_4 nie oznacza atomu wodoru, odszczepia się go hydrolitycznie lub hydrogenolitycznie i otrzymany związek ewentualnie przekształca się w sól addycyjną z kwasami.



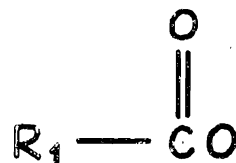
WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4

