

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

OPIS PATENTOWY 100889

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 22.11.71 (P. 183471)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.73

Opis patentowy opublikowano: 15.03.1979

Int. Cl.²

C07D 487/04

C07D 243/20

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Ciba-Geigy AG.,
Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych dwuazepiny

Wynalazek dotyczy nowych pochodnych dwuazepiny o cennych właściwościach farmakologicznych.

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych dwuazepiny o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1–3 atomach węgla, symbol A oznacza grupę alkilową o 1–3 atomach węgla, a pierścienie B i C mogą zawierać jako podstawniki atom chlorowca o liczbie atomowej do 35, grupy trójfluorometylową, alkilową lub alkoksylową o 1–6 atomach węgla, jak i soli addycyjnych tych związków z kwasami nieorganicznymi i organicznymi.

W związkach o ogólnym wzorze 1, R_1 jako grupa alkilowa jest grupą metylową, etylową lub propylową.

Grupę alkilową oznaczoną symbolem A stanowi dowolny dwuwartościowy rodnik nasyconego węglowodoru alifatycznego o 1–3 atomach węgla, jak grupa metylenowa, etylenowa, izopropylidenowa, propylenowa, 1-metyloetylidenowa, lub cyklopropanowa a zwłaszcza metylenowa.

Jako atomy chlorowców stanowiące podstawniki w pierścieniach B i C odpowiednie są atomy fluoru, chloru lub bromu, a jako grupy alkilowe względnie alkoksylowe o 1–6 atomach węgla, wymienia się grupy, jak metylowa, etylowa, propylowa, izopropylowa, butylowa, izobutylowa, IIIrząd.butylowa, pentylowa, izopentylowa, 2,2-dwumetylopropylowa, heksylowa, izohexylowa, względnie grupy metoksylowe, etoksylowe, propoksylo-owe, izopropoksylo-owe, butoksylo-owe, izobutoksylo-owe, pentyloksylowe, izopentyloksylowe, 2,2-dwumetylopropoksylo-owe, heksyloksylowe lub izohexyloksylowe. Podstawnik w pierścieniu B umiejscowiony jest zwłaszcza w pozycji 8 i oznacza korzystnie atom fluoru, bromu, grupę trójfluorometylową, a przede wszystkim atom chloru. Pierścień C jest niepodstawiony, lub podstawiony przez atomy fluoru, chloru lub bromu w dowolnej pozycji, zwłaszcza jednak podstawiony przez atom fluoru lub chloru w pozycji orto.

Związki o ogólnym wzorze 1 i ich odpowiednie sole addycyjne z kwasami nieorganicznymi i organicznymi mają cenne właściwości farmakologiczne. Oddziałują one tłumiająco na ośrodkowy układ nerwowy np. przeciwdrgawkowo i przeciwcześnie, nadto hamują one odruchy somatyczne. Skuteczność działania przeciwdrgawkowego daje się stwierdzić np. w teście na wstrząs elektryczny wywołany u myszy przy dawkach doustnych związku według wynalazku, poczynając od około 2,0 mg/kg, w teście na tłumienie drgawek u myszy strychniną przy dawkach doustnych od ca 1,5 mg/kg i w teście z pentetrazolem u myszy przy dawkach doustnych od około

0,05 mg/kg. Skuteczność działania przeciwciepłego uwidoczniła się w hamowaniu reakcji zaczepnej u myszy przy dawkach doustnych poczynając od około 0,3 mg/kg, podczas gdy ogólne stłumienia aktywności ośrodkowego układu nerwowego uwidoczniła się np. ze spotęgowanego działania narkotycznego w stosunku do dawek doustnych u myszy, jak i z testu obserwacyjnego. Wymienione i dalsze rodzaje skutków działania, jakie mogłyby zostać objęte wybranymi badaniami standardowymi, [por. W.Theobald i H.A.Kunz, *Arzneimittelforsch.* 13, 122 (1963), jak i W.Theobald et al., *Arzneimittelforsch.* 17, 561 (1967)] charakteryzują związki o ogólnym wzorze 1 i ich 5-tlenki, jak również przydatne do zastosowań farmaceutycznych sole addycyjne związków ogólnym wzorze 1 z nieorganicznymi i organicznymi kwasami, jako ciała czynne dla środków uspokajających i środków przeciwdrgawkowych, które można zastosować do leczenia stanów napięcia i podniecenia, jak i do leczenia padaczki.

Szczególne znaczenie mają związki o ogólnym wzorze 1, w których R_1 oznacza atom wodoru, a symbol A oznacza grupę alkilenową, korzystnie metylenową, a zwłaszcza te spośród tych związków, które zawierają atom chloru w pozycji 8, jak zwłaszcza 6-fenilo-8-chloro-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodwuzepino-1-metanol, jak i 6-/o-fluorofenilo/- i 6-/o-chlorofenilo/-8-chloro-4H-s-triazolo [4,3-a][1,4]benzodwuzepino-1-metanol.

Stwierdzono, że można wytworzyć nowe związki o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 , A, B i C mają wyżej podane znaczenie, jeśli związek o ogólnym wzorze 2, w którym Y oznacza resztę węglowodorową o co najwyżej 8 atomach węgla, zwłaszcza grupę niskoalkilową i A' oznacza bezpośrednie wiązanie, lub grupę metylenową, etylidenową lub etylenową, R_1 ma znaczenie podane przy wzorze 1, a pierścienie B i C mogą zawierać wyżej wymienione podstawniki, podda się redukcji za pomocą kompleksowego wodorku w rozpuszczalniku eterowym. Jako kompleksowy wodorek stosuje się wodorek litowo-glinowy, a jako rozpuszczalnik rodzaju eterowego np. tetrahydrofuran lub eter etylowy. Redukcję prowadzi się w temperaturze -15° do $+20^\circ\text{C}$, zwłaszcza w temperaturze około 0°C .

Związki o ogólnym wzorze 2 można wytworzyć przez kondensację związków o ogólnym wzorze 3, w którym X oznacza grupę merkapto, niższą grupę alkoksy- lub alkilomerkapto-, które mogą być ewentualnie aktywowane podstawnikiem, albo oznacza ewentualnie mono- lub dwupodstawioną grupę aminową, R_1 , B i C mają wyżej podane znaczenie, z hydrazydami alifatycznych estrów kwasu dwukarboksylowego, jak z hydrazidem szczawianu metylu lub z hydrazidem szczawianu etylu.

Otrzymane sposobem według wynalazku związki o ogólnym wzorze 1, jeśli to jest pożądane, przeprowadza się w zwykły sposób w ich sole addycyjne z kwasami nieorganicznymi i organicznymi. Na przykład dla wytworzenia soli stosuje się kwas chlorowodorowy, kwas bromowodorowy, kwas siarkowy, kwas fosforowy, kwas nadchlorowy, kwas metanosulfonowy, kwas etanosulfonowy lub kwas cytrynowy, zwłaszcza w obecności rozpuszczalnika, jak aceton, metanol, etanol, eter lub jego mieszaniny.

Związki o ogólnym wzorze 1, jak również ich farmakologicznie odpowiednie sole addycyjne z kwasami podaje się zwłaszcza doustnie lub doodbytniczo. Dawki dzienne dla zwierząt stałocieplnych wahają się między 0,01 i 2 mg/kg. Dogodne formy jednostkowego dawkowania, jak drażetki, tabletki lub czopki, zawierają zwłaszcza 0,5–0,25 mg związku o ogólnym wzorze 1, lub przydatnej do zastosowań farmaceutycznych soli addycyjnej tej substancji z kwasami. Do wytworzenia tabletek lub do wnętrza drażetek zestawia się substancję aktywną ze stałymi nośnikami w postaci sproszkowanej, jak laktoza, sacharoza, sorbit, mannit; skrobią, jak skrobia ziemniaczana, skrobia kukurydziana lub amylopektyna, następnie proszki laminarne, lub proszki z pulpy cytrusowej; pochodne celulozy lub żelatyna, ewentualnie z dodatkiem środków poślizgowych, jak stearynian magnezu lub wapnia, lub poliglikole etylenowe. Drażetki powleka się np. stężonymi roztworami cukru, które mogą ponadto zawierać gumę arabską, talk i/lub dwutlenek tytanu, lub lakier rozpuszczony w łatwo utleniających się rozpuszczalnikach organicznych lub w mieszaninach rozpuszczalników. Do tych powłok mogą być dodawane barwniki, np. dla oznaczania różnych dawek substancji czynnej. Jako dalsze formy jednostkowego dawkowania doustnego odpowiednie są kapsułki wtykowe z żelatyny, jak i miękkie, zamknięte kapsułki z żelatyny i zmiękczacza, jak gliceryna. Pierwsze z nich zawierają substancję czynną, zwłaszcza jako granulaty w mieszaninie ze środkami poślizgowymi, jak talk lub stearynian magnezu i ewentualnie stabilizatory, jak metawodorosiarczyn sodowy lub kwas askorbinowy.

W przykładach temperaturę podano w stopniach Celsjusza, a jako eter naftowy stosowano stale eter naftowy o temperaturze wrzenia $40-65^\circ\text{C}$.

Przykład I.

a) Roztwór z 0,37 g estru etylowego kwasu 6-fenilo-8-chloro-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodwuzepino-karboksylowego-1 w 5 ml absolutnego czterowodorofuranu przy chłodzeniu lodem i mieszaniu w ciągu 15 minut, dodaje się kroplami do zawiesiny składającej się z 0,078 g wodorku litowo-glinowego w 5 ml absolutnego czterowodorofuranu. Po upływie dalszych 45 minut mieszania w temperaturze $0-5^\circ$ dodaje się kroplami 0,40 ml 1 N roztworu wodorotlenku sodu. Sole nieorganiczne odsąca się; przesącz zatęga pod obniżonym ciśnieniem, a pozo-

stałość rozpuszcza się w 10 ml chloroformu. Przemycia się roztwór 1 N roztworem wodorotlenku sodu a następnie wodą, po czym suszy siarczanem sodowym i zatęża. Pozostałość przekształca się z octanu etylu-eteru naftowego, przy czym otrzymuje się 6-fenyl-8-chloro-4H-s-triazolo [4,3-a][1,4] benzodwuzepino-1-metanol o temperaturze topnienia 210–211°.

W sposób analogiczny, wychodząc z:

0,33 g estru etylowego kwasu 6-fenyl-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4] benzodwuzepinokarboksylowego-1 otrzymuje się 6-fenyl-4H-s-triazolo [4,3-a][1,4] benzodwuzepino-1-metanol o temperaturze topnienia 205–206° (z octanu etylu-eteru naftowego);

0,38 g estru etylowego kwasu 6-o-fluorofenyl-4H-s-triazolo [4,3-a][1,4] benzodwuzepinokarboksylowego-1, otrzymuje się 6-o-fluorofenyl-4H-s-triazolo [4,3-a][1,4] benzodwuzepino-1-metanol o temperaturze topnienia 195–197° (z octanu etylu-eteru naftowego), i

0,40 g estru etylowego kwasu 6-o-chlorofenyl-4H-s-triazolo [4,3-a][1,4] benzodwuzepinokarboksylowego-1 otrzymuje się 6-o-chlorofenyl-4H-s-triazolo [4,3-a][1,4] benzodwuzepino-1-metanol o temperaturze topnienia 235–237° (z octanu etylu-eteru naftowego).

Stosowany w wyżej wymienionych reakcjach jako związek wyjściowy ester etylowy wytwarza się sposobem następującym

b) Roztwór z 3,0 g 2-metylotio-5-fenyl-7-chloro-3H-1,4 benzodwuzepiny i 4,0 g hydrazidu estru jednoetylowego kwasu szczawiowego w 100 ml n-butanolu utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 8 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie rozpuszczalnik przy obniżonym ciśnieniu odparowuje się, a pozostałość ekstrahuje mieszaniną chlorku metylenu i wodą. Fazę organiczną oddziela się, przemycia nasyconym wodnym roztworem chlorku sodowego, osusza wolnym od wody węglanem potasu i roztwór zatęża. Pozostałość chromatografuje się na 300 g żelu krzemionkowego, przy zastosowaniu mieszaniny octanu etylu i heksanu (3:2), jako środków eluujących. Frakcje zatęża się, pozostałości łączy się i przekształca z octanu etylu i heksanu, przy czym otrzymuje się ester etylowy kwasu 6-fenyl-8-chloro-4H-s-triazolo [4,3-a][1,4] benzodwuzepinokarboksylowego-1 o temperaturze topnienia 233–235°.

W sposób analogiczny otrzymuje się następne estry etylowe, jako dające się stosować środki wyjściowe.

Przykład II. Roztwór 0,5 g 6-fenyl-8-chloro-4H-triazolo [4,3-a][1,4] benzodwuzepino-1-metanolu w 1 ml metanolu i 1 ml acetonu w temperaturze 25° zadaje się 0,13 ml 70% kwasu nadchlorowego. Mieszaninę pozostawia się w ciągu 16 godzin w temperaturze 0°, odsadza się wydzielone kryształy i przekształca z metanolu-acetonu. Otrzymany nadchloran 6-fenyl-8-chloro-4H-s-triazolo [4,3-a][1,4] benzodwuzepino-1-metanolu topi się w temperaturze 247–250°. Kryształy zawierają równomolową ilość acetonu.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych pochodnych dwuzepiny o ogólnym wzorze 1, w którym R₁ oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1–3 atomach węgla, symbol A oznacza grupę alkilową o 1–3 atomach węgla, a pierścienie B i C ewentualnie zawierają jako podstawniki atom chlorowca o liczbie atomowej do 35, grupy trójfluorometylowe, alkilowe lub alkoksylowe o 1–6 atomach węgla, oraz soli addycyjnych tych związków z kwasami nieorganicznymi i organicznymi, z n a m i e n n y t y m, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym Y oznacza resztę węglowodorową o co najwyżej 8 atomach węgla, zwłaszcza niższą grupę alkilową i A' oznacza bezpośrednie wiązanie lub grupę metylenową, etylidenową lub etylenową, R₁, B i C mają wyżej podane znaczenie poddaje się redukcji za pomocą kompleksowego wodorku w rozpuszczalniku eterowym i/lub jeśli jest to pożądane otrzymany związek przeprowadza się w jego sól addycyjną z kwasem nieorganicznym lub organicznym.

