



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

57249

Patent dodatkowy
do patentu: _____

Kl. 12 q, 1/02

Zgłoszono: 20. IX. 1966 (P 116 547)

Pierwszeństwo: 22. IX. 1965

Stany
Zjednoczone
Ameryki

MKP C 07 c

87/5

Opublikowano: 30. VIII. 1969

UKD

Współtwórcy wynalazku: Rodney Ian Fryer, Earl Reeder, Leo Henryk Sternbach

Właściciel patentu: F. Hoffmann — La Roche and Co. Aktiengesellschaft, Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych dwuamin

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych dwuamin o wzorze ogólnym 1, w którym A oznacza atom tlenu, grupę = NH, = NOH lub = N-Alk, w której Alk oznacza niższy rodnik alkilowy, B oznacza rodnik pirydylowy, korzystnie 2- lub 4-pirydylowy, lub ewentualnie podstawiony atomem chlorowca, grupą trójfluorometylową, nitrową, niższą alkilową, niższą alkiloaminową lub niższą alkoksyłową rodnik fenyłowy, R oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, R₁ i R₂ oznaczają atom wodoru, chlorowca, niższy rodnik alkilowy, grupę trójfluorometylową, nitrową, aminową, lub niższą grupę alkoksyłową, R₃ i R₄ oznaczają atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, przy czym co najmniej jeden z podstawników R₃ lub R₄ oznacza niższy rodnik alkilowy, a R₅ oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy lub alkenylowy. Wynalazek dotyczy także sposobu wytwarzania soli addycyjnych tych dwuamin z kwasami.

Związki o wzorze 1 wykazują działanie na centralny układ nerwowy.

Korzystne właściwości wykazują związki o wzorze 1, w którym R₁ oznacza atom wodoru, lub też R₁ oznacza atom wodoru, R₂ jest połączone z pierścieniem benzenowym w położeniu 5 (położenie para w stosunku do azotu aniliny) i oznacza chlorowiec, korzystnie chlor.

Inną grupą związków o szczególnie korzystnych właściwościach są związki o wzorze 1, w którym R₁, R₂, A i B mają wyżej podane znaczenie, R₃

2

i R₆ oznaczają atom wodoru, R₄ oznacza niższy rodnik alkilowy, a R oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy.

Określenie „niższy rodnik alkilowy”, stosowane w niniejszym opisie, w przypadku jeżeli nie jest inaczej podane, oznacza zarówno proste jak i rozgałęzione nasycone łańcuchy węglowodorowe o 1—7 atomach węgla w łańcuchu na przykład rodnik metylowy, etylowy, propylowy, izopropylowy, butylowy. Określenie „niższa grupa alkoksyłowa”, stosowane w opisie, oznacza prosty lub rozgałęziony, nasycony łańcuch węglowodorowy, który zawiera jedną grupę hydroksylową, na przykład grupę metoksyłową, etoksyłową, izopropylksylową. Określenie „niższy rodnik alkenylowy” oznacza prosty lub rozgałęziony, nienasycony rodnik węglowodorowy o podwójnym wiązaniu zawierający 1—7 atomów węgla w łańcuchu, na przykład allil.

Podstawniki R₃ i R₄ oznaczają przykładowo wodór albo prosty lub rozgałęziony łańcuch węglowodorowy o 1—7 atomach węgla, na przykład rodnik metylowy, etylowy, propylowy, izopropylowy, butylowy.

Jak już wspomniano, sposobem według wynalazku wytwarza się także sole addycyjne związków o wzorze 1 z kwasami. Związki o wzorze 1 tworzą sole addycyjne z jednym lub kilkoma molami kwasu w zależności od ilości zasadowych atomów azotu obecnych w cząsteczce. Związki

o wzorze 1 tworzą sole z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami jak kwas solny, bromowodorowy, cytrynowy, fosforowy, maleinowy, salicylowy, toluenosulfonowy, askorbinowy, azotowy, bursztynowy, mrówkowy itd.

Sposób według wynalazku polega na tym, że pochodną benzodiazepiny zawierającą kation o wzorze ogólnym 2, w którym B, R, R₁, R₂ i R₅ mają wyżej podane znaczenie, poddaje się hydrolizie w środowisku zasadowym, po czym w otrzymanym związku o wzorze 1 ewentualnie alkiluje się lub alkenyduje atom azotu aniliny, alkiluje końcową grupę aminową, lub związek o wzorze 1 traktuje się amoniakiem, hydroksyloaminą lub niższą alkiloaminą, lub w związku o wzorze 1 ewentualnie obecną grupę fluorofenyłową odpowiadającą podstawnikowi B przeprowadza się w grupę alkiloaminofenyłową, poddaje otrzymaną iminę hydrolizie za pomocą mocnego kwasu i przeprowadza otrzymany związek o wzorze 1 w sól addycyjną z kwasem.

Hydrolizę związku zawierającego kation o wzorze 2 prowadzi się w środowisku wodnym, przy czym w środowisku reakcji mogą być obecne również rozpuszczalniki organiczne mieszające się z wodą, jak metanol, etanol. Jako zasady stosuje się korzystnie wodorotlenki metali alkalicznych lub metali ziem alkalicznych, jak wodorotlenek sodowy, potasowy lub wapniowy. Reakcję prowadzi się korzystnie w temperaturze poniżej pokojowej.

Związki o wzorze 1, w którym A oznacza grupę = NOH otrzymuje się przez działanie hydroksyloaminą na związek o wzorze 1, w którym A oznacza atom tlenu. Przez reakcję pod ciśnieniem związku o wzorze 1, w którym A oznacza atom tlenu, z amoniakiem otrzymuje się związek o wzorze 1, w którym A oznacza grupę = NH, a z pierwszorzędową aminą otrzymuje się w analogiczny sposób związek, w którym A oznacza grupę = N-Alk.

Do związków o wzorze 1, w którym R₃ lub R₄ oznaczają atom wodoru, można wprowadzić niższy rodnik alkilowy. Pochodne N-dwualkilowe związków o wzorze 1, w którym R₃ i R₄ oznaczają niższe rodniki alkilowe, można otrzymać przez alkilowanie odpowiednich amin drugorzędowych za pomocą mieszaniny aldehydu i kwasu mrówkowego. Na przykład związki o wzorze 1, w którym R₃ i R₄ oznaczają rodniki metylowe, otrzymuje się przez metylowanie aminy drugorzędowej o wzorze 1, w którym jeden z podstawników R₃ i R₄ oznacza atom wodoru, a drugi rodnik metylowy, za pomocą mieszaniny wodnego roztworu formaldehydu i kwasu mrówkowego.

Jak już wspomniano sposobem według wynalazku przeprowadza się ponadto ewentualnie podstawnik B oznaczający grupę fluorofenyłową w grupę alkiloaminofenyłową oraz ewentualnie prowadzi się hydrolizę otrzymanej iminy za pomocą mocnego kwasu. W tym celu związek o wzorze 3, w którym R, R₁, R₂, R₃, R₄ i R₅ mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z co najmniej dwoma molami pierwszorzędowej aminy pod ciśnieniem w sposób wyżej opisany i otrzymuje się związek o wzorze 4, w którym R, R₁, R₂, R₃, R₄

i R₅ mają wyżej podane znaczenie. Związek o wzorze 4 ewentualnie zadaje się mocnym kwasem uzyskując związek o wzorze 5, w którym R, R₁, R₂, R₃, R₄ i R₅ mają wyżej podane znaczenie, który przez reakcję z hydroksyloaminą lub amoniakiem można, jak to opisano powyżej, przeprowadzić w oksym lub związek iminowy.

Związki o wzorach 1, 3, 4 i 5 i ich farmaceutycznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami oznaczają się działaniem antydepresyjnym na centralny układ nerwowy i nadają się nie tylko do osłabiania objawów związanych z depresjami centralnego układu nerwowego, lecz także do zapobiegania i usuwania stanów depresji centralnego układu nerwowego, wywołanych przez podawanie środków chemicznych.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku stosuje się jako leki, na przykład w postaci farmaceutycznych preparatów zawierających wymienione związki lub ich sole w mieszaninie z odpowiednim do pozajelitowego i dojelitowego podawania farmaceutycznym organicznym lub nieorganicznym obojętnym nośnikiem, jak woda, żelatyna, cukier mlekowy, skrobia, stearynian magnezowy, talk, oleje roślinne, guma, glikole polialkilenowe, wazelina itd. Preparaty farmaceutyczne mogą mieć postać stałą na przykład tabletki, drażetki, czopki, kapsułki, lub postać płynną jak roztwory, zawiesiny lub emulsje. Mogą one ewentualnie być sterylizowane i/lub zawierać środki pomocnicze, jak środki konserwujące, stabilizujące, zwilżające lub emulgujące, sole powodujące zmianę ciśnienia osmotycznego lub bufory. Mogą one również zawierać inne terapeutycznie wartościowe związki.

Przy podawaniu związku o wzorze 1, 3, 4 i 5 organizmom ciepłokrwistym stosuje się dawki 0,1–100 mg na kilogram wagi ciała, korzystnie dawki 0,1–30 mg na kilogram wagi ciała, najlepiej 0,2–10 mg na kilogram wagi ciała.

Następujące przykłady ilustrują wynalazek:

Wszystkie temperatury podano w stopniach Celsjusza.

Przykład I. Roztwór 23,2 g (86 milimoli) 7-chloro-2,3-dwuwodoro-1-metylo-5-fenilo-1H-1,4-benzodiazepiny w 250 ml benzenu i 100 milimoli siarczanu dwumetylowego ogrzewa się przez noc pod chłodnicą zwrotną. Rozpuszczalnik odparowuje się w próżni i krystalizuje pozostałość z mieszaniny chlorek metylenu-eter. Otrzymuje się metylosiarczan 7-chloro-2,3-dwuwodoro-1,4-dwumetylo-5-fenilo-1H-1,4-benzodiazepin-4-iowy w postaci pomarańczowo-czerwonych słupków o temperaturze topnienia 118–126°.

Roztwór 30,6 g (78 milimoli) metylosiarczanu 7-chloro-2,3-dwuwodoro-1,4-dwumetylo-5-fenilo-1H-1,4-benzodiazepin-4-iowego w 50 ml wody miesza się w temperaturze 0°. Równoważnikową ilość wodorotlenku sodowego (78 milimoli) w 50 ml wody chłodzi się do temperatury 0° i dodaje kroplami do poprzednio wymienionego roztworu wodnego w ciągu 30 minut. Po wkropleniu około połowy ilości dodaje się 50 ml eteru etylowego celem rozpuszczenia utworzonej wolnej zasady.

Mieszaninę reakcyjną ekstrahuje się eterem, suszy

nad siarczanem magnezowym i odparowuje w próżni. Otrzymuje się 5-chloro-2-/2-metyloaminoetyloamino/-benzofenon. Zasadę rozpuszcza się w eterze i zadaje roztwór eterowy kwasem bromowodorowym. Otrzymuje się dwubromowodorek 5-chloro-2-/2-metyloaminoetyloamino/-benzofenonu, który topnieje w temperaturze 150–160°. Po przekrystalizowaniu z acetonu otrzymuje się żółte słupki o niezmiennionej temperaturze topnienia. Po dalszej krystalizacji z mieszaniny izopropanol-eter otrzymuje się jednobromowodorek w postaci żółtych słupków o temperaturze topnienia 145–150°.

Przykład II. Mieszaninę 13,0 g 7-chloro-2,3-dwuwodoro-5-fenilo-1H-1,4-benzodiazepiny i 100 ml jodku etylu ogrzewa się na łaźni wodnej w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w niewielkiej ilości metanolu i roztwór ten dodaje do 1,5 litra wody. Mieszaninę doprowadza się za pomocą amoniaku do wartości pH = 7–8.

Produkty smoliste oddziela się przez sączenie. Wodny roztwór przemycia się eterem i odparowuje w próżni do sucha. Do pozostałości dodaje się izopropanolu i wydziela się jodek 7-chloro-2,3-dwuwodoro-4-etylo-5-fenilo-1H-1,4-benzodiazepin-4-iowy w postaci żółtych kryształów, topiących się w temperaturze 208–212°. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny metanol-eter otrzymuje się żółte słupki, które topnieją w temperaturze 210–212°.

Mieszaninę 2,8 g (6,8 milimoli) jodku 7-chloro-2,3-dwuwodoro-4-etylo-5-fenilo-1H-1,4-benzodiazepin-4-iowego w 300 ml wody i 50 ml etanolu miesza się w temperaturze pokojowej. Dodaje się równoważnikową ilość 1 N roztworu wodorotlenku sodowego podczas starannego mieszania. Mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się 100 ml wody i ekstrahuje eterem. Wyciąg eterowy przemycia się trzy razy wodą i jeden raz rozcieńczonym roztworem sody. Przemity wyciąg eterowy suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje w próżni. Pozostaje żółty olej, który krystalizuje się z eteru naftowego. Po przekrystalizowaniu z eteru naftowego otrzymuje się 5-chloro-2-/2-etyloaminoetyloamino/-benzofenon w postaci żółtych beleczek o temperaturze topnienia 64–66°.

Przykład III. Mieszaninę 32,0 g 7-chloro-2,3-dwuwodoro-5-/2'-fluorofenilo/-1H-1,4-benzodiazepiny i 260 ml jodku etylu ogrzewa się na łaźni wodnej w ciągu dwóch godzin, pod chłodnicą zwrotną. Nadmiar jodku etylu oddestylowuje się w próżni. Pozostałość rozpuszcza się w ciepłym izopropanolu, dodaje eteru i odszadza jodek 7-chloro-2,3-dwuwodoro-4-etylo-5-/2'-fluorofenilo/-1H-1,4-benzodiazepin-4-iowy wytrącony w postaci czerwonego krystalicznego osadu, który topnieje w temperaturze 242–245°. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny chlorek metylenu-izopropanol-eter otrzymuje się czwartorzędowy jodek w postaci pomarańczowo-czerwonych beleczek o temperaturze topnienia 244–247°.

Roztwór 15,0 g (34,8 milimoli) jodku 7-chloro-2,3-dwuwodoro-4-etylo-5-/2'-fluorofenilo/-1H-1,4-benzodiazepin-4-iowego i 300 ml metanolu miesza

się w temperaturze pokojowej. Podczas mieszania dodaje się ostrożnie równoważnikową ilość 1 N roztworu wodorotlenku sodowego. Metanol oddestylowuje się w próżni i przenosi pozostały żółty olej do 200 ml wody. Wodny roztwór ekstrahuje się kilkakrotnie eterem i połączone wyciągi eterowe przemycia dwa razy wodą i jeden raz rozcieńczonym roztworem sody, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje w próżni. Otrzymuje się 5-chloro-2-/2-etyloaminoetyloamino/-2'-fluorobenzofenon w postaci żółtego oleju. Olej rozpuszcza się w małej ilości absolutnego alkoholu. Po dodaniu w nadmiarze etanolowego roztworu chlorowodoru wytrąca się chlorowodorek 5-chloro-2-/2-etyloaminoetyloamino/-2'-fluorobenzofenonu w postaci żółtych kryształów, które topnieją w temperaturze 205–215°.

Analogicznie do wyżej podanych sposobów można otrzymać następujące związki:

Półwodzian chlorowodoru 5-chloro-2-/2-dwuetyloamino-etyloamino/-benzofenonu. Po przekrystalizowaniu z izopropanolu żółte słupki o temperaturze topnienia 197–199°.

Chlorowodorek 5-chloro-2-/2-dwuetyloaminoetylo-2'-fluorobenzofenonu. Żółta krystaliczna sól o temperaturze topnienia 134–143°.

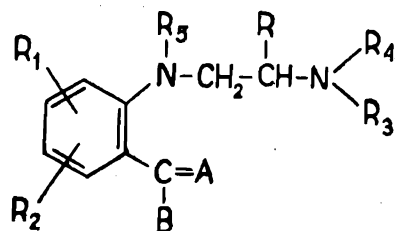
Chlorowodorek 5-trójkfluorometylo-2-/2-dwumetyloaminoetyloamino/-benzofenonu. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny etanol-eter żółte igły o temperaturze topnienia 203–205°.

Zastrzeżenia patentowe

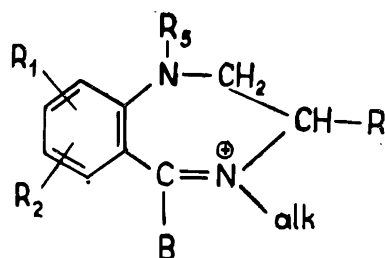
1. Sposób wytwarzania nowych dwuamin o wzorze 1, w którym A oznacza atom tlenu, grupę = NH, = NOH lub = N-Alk, w której Alk oznacza niższy rodnik alkilowy, B oznacza rodnik pirydylowy korzystnie 2- lub 4-pirydylowy lub ewentualnie podstawiony atomem chlorowca, grupą trójkfluorometylową, nitrową, niższą alkilową, niższą alkiloaminową lub niższą alkoksylową, rodnik fenylowy, R oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, R₁ i R₂ oznaczają atom wodoru, chlorowca, niższy rodnik alkilowy, grupę trójkfluorometylową, nitrową, aminową lub niższą grupę alkoksylową R₃ i R₄ oznaczają atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, przy czym co najmniej jeden z podstawników R₃ lub R₄ oznacza niższy rodnik alkilowy, a R₅ oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy lub alkenilowy, **znamienny** tym, że pochodną benzodiazepiny zawierającą kation o wzorze ogólnym 2, w którym B, R, R₁, R₂ i R₅ mają znaczenie wyżej podane, poddaje się hydrolizie w środowisku zasadowym, po czym w otrzymanym związku o wzorze 1 ewentualnie alkiluje się lub alkenyluje atom azotu aniliny, alkiluje się końcową grupę aminową lub związek o wzorze 1 traktuje się amoniakiem, hydroksyloaminą lub niższą alkiloaminą albo w związku o wzorze 1 ewentualnie obecną grupę fluorofenylową odpowiadającą podstawnikowi B przeprowadza się w grupę alkiloaminofenylową, poddaje otrzymaną iminę hydrolizie za pomocą mocnego kwasu i przepro-

wadza otrzymany związek o wzorze 1 w sól addycyjną z kwasem.

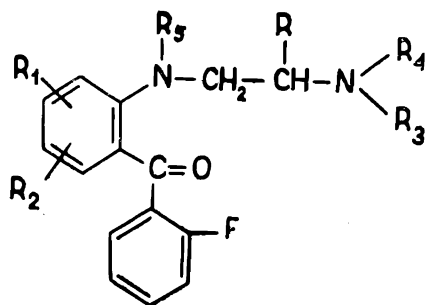
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że hydrolizie poddaje się związek zawierający kation o wzorze 7, w którym R, R₁, R₂ i R₅ mają znaczenie wyżej podane.
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że hydrolizie poddaje się metylosiarczan 7-chlorowco-5-fenilo-2,3-dwuwodoro-1,4-dwumetylo-1H-1,4-benzodiazepin-4-iowy.
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że hydrolizie poddaje się metylosiarczan 7-chloro-



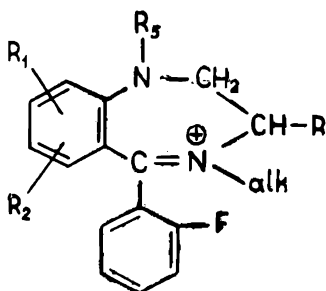
WZÓR 1



WZÓR 2



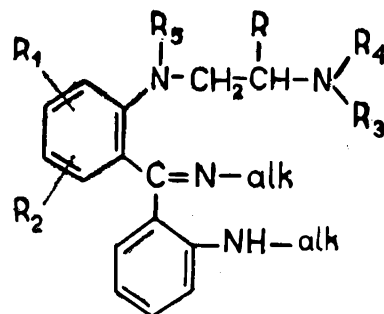
WZÓR 3



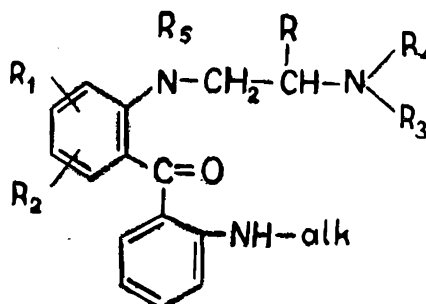
WZÓR 7

-5-fenilo-2,3-dwuwodoro-1,4-dwumetylo-1H-1,4-benzodiazepin-4-iowy.

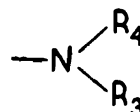
5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że hydrolizie poddaje się jodek 7-chloro-5-fenilo-2,3-dwuwodoro-4-etylo-1H-1,4-benzodiazepin-4-iowy.
6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że hydrolizie poddaje się jodek 7-chloro-5-/2'-fluorofenilo/-2,3-dwuwodoro-4-etylo-1H-1,4-benzodiazepin-4-iowy.
7. Sposób według zastrz. 1-6, **znamienny tym**, że hydrolizę prowadzi się w środowisku wodorotlenku sodowego.



WZÓR 4



WZÓR 5



WZÓR 6