

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

70 873

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 28.07.1971 (P. 149706)

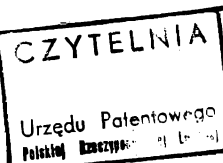
Pierwszeństwo: 30.07.1970 Węgry

Zgłoszenie ogłoszono: 15.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 15.07.1974

Kl. 12p, 10/01

MKP C07d 53/06



Twórcy wynalazku: Lajos Kisfaludy, Julianna Röhricht, László Szporny,
Eva Pálosi, László Ürögdi
Uprawniony z patentu: Richter Gedeon Vegyeszeti Gyar RT, Budapeszt (Węgry)

Sposób wytwarzania nowych optycznie czynnych izomerów pochodnych 1,4-benzodiazepinonu-2

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych optycznie czynnych izomerów znanych pochodnych 1,4-benzodiazepinonu-2 i ich soli.

W przypadku wielu związków występują, jak wiadomo, znaczne różnice między czynnością biologiczną enancjomerów a racematów tego samego związku. Pochodne 1,4-benzodiazepinonu-2 uzyskały w ciągu ostatnich lat duże znaczenie jako środki lecznicze o działaniu kojącym i uspokajającym. Mimo faktu, że w cząsteczkach związków 1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepinu występuje w pozycji 5 asymetryczny atom węgla, jednak w literaturze (porównaj na przykład G.A. Archer i L.H. Sternbach, Chem. Rev. 68, 747(1968)) brak jest wzmianek dotyczących optycznie czynnych izomerów tych, licznie opisanych w literaturze związków.

Stwierdzono, że optycznie czynne postacie 1,3,4,5-czterowodoro-2H-1,4-benzodiazepinonu-2 o ogólnym wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1-5 atomach węgla, X oznacza atom wodoru lub chlorowca, grupę trójsfluorometylową lub nitrową, a symbol * wskazuje asymetryczny atom węgla, wykazują interesujące własności farmakologiczne, różniące się od własności odpowiadających im racematów. Te optycznie czynne izomery związków o ogólnym wzorze przedstawionym na rysunku, można otrzymywać z dobrymi wydajnościami, sposobem według wynalazku, który polega na tym, że odpowiedni związek racemiczny o ogólnym wzorze przedstawionym na rysunku, poddaje się reakcji z odpowiednim optycznie czynnym kwasem, otrzymaną parę diastereoizomerycznych soli rozdziela się w znany sposób na enancjomery, a następnie z rozdzielonych soli uwalnia się optycznie czynne zasady o ogólnym wzorze przedstawionym na rysunku.

W optycznie czynnych związkach 1,3,4,5-czterowodoro-2H-1,4-benzodiazepinonu-2 o ogólnym wzorze przedstawionym na rysunku, wytworzonych sposobem według wynalazku, R oznacza przede wszystkim atom wodoru lub rodnik metylowy, a X oznacza przede wszystkim atom chlorowca, zwłaszcza atom chloru.

Jako optycznie czynne kwasy korzystnie jest stosować w wyżej wymienionej reakcji takie kwasy, które łatwo tworzą z racematami wyjściowymi pary diastereoizomerycznych soli. Jako szczególnie w tym celu korzystny kwas okazał się kwas kamforo-beta-sulfonowy.

Szczególnie korzystna postać wykonania sposobu według wynalazku polega na tym, że stosowany jako substancja wyjściowa racemat 1,3,4,5-czterowodoro-2H-1,4-benzodiazepinonu-2 rozpuszcza się w gorącym

etanolu i poddaje reakcji z kwasem (+) – lub (–) – kamforo – beta – sulfonowym, a po ochłodzeniu wydziela się z dobrą wydajnością jeden z enancjomerów w postaci soli kwasu kamforosulfonowego, po czym z otrzymanej soli łatwo uwalnia się optycznie czynną zasadę.

Wytworzone sposobem według wynalazku optycznie czynne postacie związków 1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepinonu-2 o ogólnym wzorze przedstawionym na rysunku wykazują cenne własności lecznicze. Na przykład optycznie czynny (+) – 1,3,4,5-tetrahydro-7-chloro-1-metylo-5-fenilo-2H-1,4-benzodiazepinon-2 wywiera znacznie silniejsze działanie hamujące stany lękowe niż odpowiadający mu racemat i w próbach na myszach hamuje agresywność tych zwierząt (mierzoną sposobem H.C.Y.Yen, *Toscicol. Appln. Pharmacol.* 17, 597, (1970)9 nawet podawany w znacznie mniejszych dawkach niż odpowiedni związek racemiczny. Różnice te są szczególnie wyraźnie widoczne wówczas, gdy wielkości oddziaływujących czynnie dawek wymienionych związków porównuje się z wielkościami dawek tych samych związków wywołującymi już rozkojarzenie mięśni. W przeciwieństwie do silniejszego działania hamującego stany lękowe, wywoływane przez wspomniane optycznie czynne związki działanie rozluźniające mięśni jest słabsze niż w przypadku ich racematów. Tym samym optycznie czynny związek odznacza się większą selektywnością w zakresie hamowania stanów lękowych, co można z pożytkiem wykorzystać w praktyce leczniczej.

Wytworzone sposobem według wynalazku nowe optycznie czynne związki o ogólnym wzorze przedstawionym na rysunku, można stosować terapeutycznie w postaci preparatów podawanych doustnie, doodbytniczo lub pozajelitowo. Preparaty takie można wytwarzać w postaci stałej lub ciekłej, jako tabletki, drażetki, czopki, roztwory do zastrzyków, syropy, zawiesiny, emulsje i tym podobne, stosując zwykłe farmaceutyczne nośniki, takie jak woda, żelatyna, cukier mlekowy, skrobia, stearynian magnezowy, talk, masło kakaowe, *Tragacantha*, poliglikole etylenowe, syntetyczne trójglicerydy i tym podobne. Preparaty takie mogą być ewentualnie sterylizowane i/lub mogą także zawierać substancje dodatkowe, takie jak stabilizatory, emulgatory, środki konserwujące i tym podobne oraz inne dodatkowe substancje farmakologicznie czynne.

Nowe optycznie czynne związki można także stosować w medycynie weterynaryjnej, jako dodatki do pasz lub w postaci zwykłych preparatów weterynaryjnych.

Sposób wytwarzania nowych optycznie czynnych związków o ogólnym wzorze przedstawionym na rysunku objaśniono bliżej w podanych niżej przykładach.

Przykład I. 5,72 g (20 mmoli) 1,3,4,5-tetrahydro-7-chloro-1-metylo-5-fenilo-2H-1,4-benzodiazepinonu-2 rozpuszcza się na gorąco w 139 ml bezwodnego etanolu i gorący roztwór zadaje również gorącym roztworem 2,32 g (10 mmoli) kwasu (+)-kamforo-beta-sulfonowego w 46,1 ml bezwodnego etanolu.

Mieszanie pozostawia się w ciągu 1 godziny a następnie odsąca wytrąconą sól i przemywa zimnym etanolem. Otrzymuje się 3,64 g (70% wydajności teoretycznej) soli kwasu (+)-kamforo-beta-sulfonowego z (+)-1,3,4,5-tetrahydro-7-chloro-1-metylo-5-fenilo-2H-1,4-benzodiazepinonem-2, o temperaturze topnienia 293°C i o skręcalności właściwej $[\alpha]_D^{25} = +108^\circ$ ($c = 0,667$ w dwumetyloformamidzie).

Analiza elementarna produktu wykazuje:

obliczono:	C 60,2%	H 6,0%	N 5,4%
znaleziono:	C 60,2%	H 6,3%	N 5,6%

3,48 g powyższej soli rozdziela się między warstwami 60 ml chloroformu i 60 ml 5% wodnego roztworu wodorotlenku amonowego. Oddzieloną warstwę chloroformową przemywa się najpierw 5% roztworem wodorotlenku amonowego a następnie wodą, po czym suszy i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość miesza się z heksanem, odsąca i przemywa heksanem. Otrzymuje się 1,44 g (75% wydajności teoretycznej) (+)-1,3,4,5-tetrahydro-7-chloro-1-metylo-5-fenilo-2H-1,4-benzodiazepinonu-2 o temperaturze topnienia 116,5°C i o skręcalności właściwej $[\alpha]_D^{25} = +220^\circ$ ($c = 0,78$, w chloroformie).

Z ługu macierzystego po odsączeniu wyżej wymienionej soli można otrzymać drugą sól diastereoizomeryczną a z niej w powyższy sposób drugą postać enancjomeryczną wolnej zasady o czystości optycznej 94%.

Wykonując reakcję w powyższy sposób, ale przy użyciu kwasu (–)-kamforo-beta-sulfonowego otrzymuje się z wydzielonej soli diastereoizomerycznej (–)-1,3,4,5-tetrahydro-7-chloro-1-metylo-5-fenilo-2H-1,4-benzodiazepinon-2 o temperaturze topnienia 116,5°C i o skręcalności właściwej $[\alpha]_D^{25} = -220^\circ$ ($c = 0,78$, w chloroformie).

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych optycznie czynnych pochodnych 1,3,4,5-czterowodoro-2H-1,4-benzodiazepinonu-2 o ogólnym wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1–5 atomach węgla, X oznacza atom wodoru, chlorowca, grupę trójfluorometylową lub nitrową,

a symbol * wskazuje asymetryczny atom węgla oraz ich soli, znamienny tym, że odpowiedni związek racemiczny o ogólnym wzorze przedstawionym na rysunku, poddaje się reakcji z optycznie czynnym kwasem, otrzymaną parę diastereoizomerycznych soli rozdziela się w znany sposób na enancjomery, a następnie z rozdzielonych soli uwalnia się optycznie czynne zasady o ogólnym wzorze przedstawionym na rysunku.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym że jako optycznie czynny kwas sulfonowy stosuje się kwas (+)—lub (—)—kamforo—beta—sulfonowy.

