

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

Egz. SŁUŻBOWY
OPIS PATENTOWY

68 343

Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12p,5

Zgłoszono: 15.I.1968 (P. 148 194)

Pierwszeństwo: 18.I.1967 Francja

MKP C07d 41/08

Opublikowano: 3.I.1974

Właściciel patentu: Rhône — Poulenc S.A., Paryż (Francja)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 10, 11-dwuwodorodwubenzo [b, f] azepiny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych 10,11-dwuwodorodwubenzo [b,f] azepiny o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza rodnik alkilowy, R_5 oznacza rodnik alkilowy, hydroksyalkilowy lub fenyloalkilowy, przy czym we wszystkich podstawnikach alkile zawierają 1—5 atomów węgla, ewentualnie w postaci soli lub czwartorzędowych pochodnych amoniowych.

Sposobem według wynalazku, nowe związki o wzorze ogólnym 1 wytwarza się przez zastąpienie w pochodnej o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 i R_5 mają wyżej podane znaczenie, a Y oznacza grupę cyjanową, alkoksycarbonylową, alkanoilową, alkanosulfonylową lub arylosulfonylową, podstawnika Y atomem wodoru.

Wymianę tę można przeprowadzić zwykłymi metodami właściwymi dla każdego znaczenia symbolu Y. Gdy Y oznacza grupę cyjanową, alkoksycarbonylową lub alkanoilową wymianę przeprowadza się na drodze hydrolizy alkalicznej, a gdy Y oznacza grupę alkanosulfonylową lub arylosulfonylową na drodze hydrogenolizy za pomocą sodu i alkoholu.

Związki wyjściowe o wzorze 2 otrzymuje się według jednego z niżej opisanych sposobów.

Pierwszy z nich polega na reakcji bromku cyjanu, chloromrówczanu alkilu albo sulfochloroku alifatycznego lub aromatycznego ze związkiem

2

o wzorze 3, w którym R_1 i R_5 mają wyżej podane znaczenie.

Drugi sposób polega na alkilowaniu związku o wzorze 4, w którym R_1 i Y mają wyżej podane znaczenie, za pomocą reaktywnego estru o wzorze R_5-X , w którym R_5 ma wyżej podane znaczenie, a X oznacza resztę reaktywnego estru, taką jak atom chlorowca, lub resztę estru kwasu siarkowego lub sulfonowego, np. grupę metanosulfonyloksylową lub p-toluenosulfonyloksylową, w obecności alkalicznego środka kondensującego.

Związki o wzorze 4 otrzymuje się działając na związek o wzorze 5, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, bromkiem cyjanu, chloromrówczanem alkilu, halogenkiem kwasowym albo sulfochlorkiem alifatycznym lub aromatycznym.

Związki o wzorze 5 otrzymuje się przez redukcję związku o wzorze 6, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, za pomocą sodu w pierwszorzędowym, nasyconym alkoholu alifatycznym o 2—6 atomach węgla, lub amalgamatu sodu.

Związki o wzorze 6 są związkami nowymi i otrzymuje się je z ketonów o wzorze 7, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, stosując wszystkie znane metody wytwarzania oksynów.

Związki o wzorze 7, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, wytwarza się sposobem według niemieckiego opisu patentowego nr 1 142 870.

Nowe związki o wzorze ogólnym 1 ewentualnie oczyszcza się metodami fizycznymi, takimi jak de-

stylacja, krystalizacja, chromatografia albo chemicznymi, takimi jak przeprowadzenie w sól, krystalizacja soli i następny rozkład w środowisku alkalicznym. W operacjach tych charakter anionu soli jest obojętny, jedynym warunkiem jest, aby sól była dokładnie określona i łatwo krystalizowała.

Nowe związki wytworzone sposobem według wynalazku można przeprowadzić w sole addycyjne z kwasami i w czwartorzędowe sole amoniowe.

Sole addycyjne otrzymuje się działając na nowe związki kwasami w odpowiednich rozpuszczalnikach. Jako rozpuszczalniki organiczne stosuje się na przykład alkohole, eter, ketony albo rozpuszczalniki chlorowane. Utworzona sól wytrąca się przez ewentualne zatężenie roztworu i oddziela się ją przez osądzenie albo dekantację.

Czwartorzędowe sole amoniowe otrzymuje się działaniem nowych związków na estry, ewentualnie w rozpuszczalniku organicznym, w temperaturze pokojowej albo szybciej przez lekkie ogrzanie.

Nowe związki wytwarzane sposobem według wynalazku oraz ich sole addycyjne i czwartorzędowe sole amoniowe wykazują interesujące właściwości farmakodynamiczne. Wykazują one bardzo dużą aktywność na ośrodkowy układ nerwowy jako środki antydepresyjne i przeciwbólowe oraz dobrą aktywność jako środki przeciwnowulsyjne i uspokajające. Dają one dobre wyniki w próbach fizjologicznych przeprowadzonych na zwierzętach w dawkach 5–50 mg na kg wagi zwierzęcia.

Najbardziej interesujące są te związki o wzorze ogólnym I, w którym R_1 i R_2 oznaczają rodniki alkilowe. Należy szczególnie podkreślić 5-metylo-10-metyloamino-10,11-dwuwodorodwubenzo[b,f]azepinę.

Do użytku leczniczego nowe związki stosuje się bądź w postaci zasad, bądź w postaci farmakologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych albo czwartorzędowych soli amoniowych, to jest nietoksycznych w stosowanych dawkach.

Jako przykłady farmakologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych można wymienić sole z kwasami mineralnymi (takie jak chlorowodorki, siarczany, azotany, fosforany) albo z kwasami organicznymi (takie jak octany, propioniany, bursztyniany, benzoesany, fumarany, maleiniany, winiany, teofilino-octany, salicylany, fenoloftaleiniany, dwumetyleno- β -hydroksynaftoesany) albo podstawione pochodne tych kwasów.

Jako przykłady farmakologicznie dopuszczalnych czwartorzędowych soli amoniowych można wymienić pochodne estrów mineralnych albo organicznych, takich jak chloro-, bromo-, albo jodometaanolany, chloro-, bromo-, albo jodoetanolany, -alilany albo benzylany, siarczany metylu albo siarczany etylu, benzenosulfoniany albo podstawione pochodne tych związków.

Poniższe przykłady ilustrują sposób według wynalazku nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Roztwór 0,53 g 5-metylo-10-N-cyjano-N-metyloamino-10,11-dwuwodorodwubenzo[b,f]azepiny (temperatura topnienia = 85–87°C) w 10 ml butanolu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 8 godzin w obecności 0,66 g wodorotlenku potasowego. Po ochłodzeniu dodaje się

100 ml wody destylowanej i ekstrahuje 2 razy ogółem 100 ml eteru. Połączone roztwory eterowe przemywa się 25 ml wody destylowanej, potem ekstrahuje 2 razy ogółem 100 ml oziębionego 1n wodnego roztworu kwasu metanosulfonowego. Połączone kwaśne roztwory wodne alkalizuje się 25 ml 10n ługu sodowego i ekstrahuje 3 razy ogółem 120 ml eteru. Połączone roztwory eterowe przemywa się 20 ml wody destylowanej, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezowym i odparowuje. Z pozostałości (0,40 g) otrzymuje się po krystalizacji z izopropanolu 0,42 g chlorowodorku 5-metylo-10-metyloamino-10,11-dwuwodorodwubenzo[b,f]azepiny topniejącej w temperaturze 237–240°C.

Przykład II. Roztwór 0,1 g 5-metylo-10-N-etoksykarbonylo-N-metyloamino-10,11-dwuwodorodwubenzo[b,f]azepiny (temperatura wrzenia = 172–175°C) (0,1 mm Hg) w 5 ml butanolu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin w obecności 1,0 g wodorotlenku potasowego. Po ochłodzeniu dodaje się 100 ml wody destylowanej i ekstrahuje 2 razy ogółem 120 ml eteru. Połączone roztwory eterowe przemywa się 25 ml wody destylowanej, potem ekstrahuje 2 razy ogółem 100 ml oziębionego 1n roztworu wodnego kwasu metanosulfonowego. Kwaśne roztwory wodne alkalizuje się 25 ml 10n ługu sodowego i ekstrahuje 2 razy ogółem 120 ml eteru. Połączone roztwory eterowe przemywa się 20 ml wody destylowanej, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje. Z pozostałości (0,31 g) otrzymuje się po krystalizacji z izopropanolu 0,27 g chlorowodorku 5-metylo-10-metyloamino-10,11-dwuwodorodwubenzo[b,f]azepiny o temperaturze topnienia 238–240°C.

Przykład III. Roztwór 0,53 g 5-metylo-10-N-formylo-N-metyloamino-10,11-dwuwodorodwubenzo[b,f]azepiny w 10 ml butanolu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 8 godzin w obecności 0,66 g wodorotlenku potasowego. Po ochłodzeniu dodaje się 100 ml wody destylowanej i ekstrahuje 2 razy ogółem 100 ml eteru. Połączone roztwory eterowe przemywa się 25 ml wody destylowanej, potem ekstrahuje 2 razy ogółem 100 ml oziębionego 1n roztworu wodnego kwasu metanosulfonowego. Połączone kwaśne roztwory wodne alkalizuje się 25 ml 10n ługu sodowego i ekstrahuje 3 razy ogółem 120 ml eteru. Połączone roztwory eterowe przemywa się 30 ml wody destylowanej, suszy nad bezwodnym siarczanem magnezowym i odparowuje. Z pozostałości (0,39 g) otrzymuje się po krystalizacji z izopropanolu 0,39 g chlorowodorku 5-metylo-10-metyloamino-10,11-dwuwodorodwubenzo[b,f]azepiny topniejącej w temperaturze 237–240°C.

Wyjściową 5-metylo-10-N-formylo-N-metyloamino-10,11-dwuwodorodwubenzo[b,f]azepinę wytwarza się następującym sposobem: według niemieckiego opisu patentowego nr 1 142 870 otrzymuje się 5-metylo-10-keto-10,11-dwuwodorodwubenzo[b,f]azepinę o temperaturze topnienia 104°C. Na 60 g tego związku działa się nadmiarem hydroksyloaminy i ogrzewa do wrzenia w środowisku wodno-etanolowym. Otrzymuje się 53,3 g 5-metylo-10-

-hydroksyimino-10,11-dwuwodorodwubenzo[b,f]azepiny o temperaturze topnienia 196°C. 19 g tego związku redukuje się za pomocą 13 g sodu w butanolu, w temperaturze 100°C. Otrzymuje się 11,5 g 5-metylo-10-amino-10,11-dwuwodorodwubenzo[b,f]azepiny o temperaturze topnienia 96°C, którą ogrzewa się w autoklawie w temperaturze 80°C, w ciągu 2 godzin z mrówczanem etylu. Otrzymuje się 5-metylo-10-formamido-10,11-dwuwodorodwubenzo[b,f]azepinę o temperaturze topnienia 142°C. Na 2,5 g tego związku działa się wodorkiem sodowym, a następnie siarczanem metylu, w temperaturze pokojowej, w bezwodnym czterowodorofuraniu. Otrzymuje się 1,8 g 5-metylo-10-(N-formylo-N-metyloamino)-10,11-dwuwodorodwubenzo[b,f]azepiny o temperaturze topnienia 95°C.

Przykład IV. Do zawiesiny 0,98 g 5-metylo-10-N-metylo-N-tolueno-4-sulfonyloamino-10,11-dwuwodorodwubenzo[b,f]azepiny w 15 ml butanolu w temperaturze 100°C dodaje się porcjami w ciągu 8 minut 0,58 g sodu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się następnie pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut do całkowitego zaniku sodu. Po ochłodzeniu dodaje się 100 ml wody destylowanej i ekstrahuje się 2 razy ogółem 100 ml eteru. Połączone roztwory eterowe ekstrahuje się 2 razy ogółem 80 ml oziębionego 1n roztworu kwasu metanosulfonowego. Połączone kwaśne roztwory wodne alkalizuje się 20 ml 10n ługu sodowego i ekstrahuje 2 razy ogółem 120 ml eteru. Połączone roztwory eterowe suszy się nad węglanem potasowym i odparowuje. Pozostałość (0,56 g) rozpuszcza się w mieszaninie 3 ml izopropanolu i 3 ml eteru. Do otrzymanego roztworu dodaje się 0,6 ml 4n roztworu eterowego chlorowodoru. Po 1-godzinnym ochładzaniu w temperaturze 3°C powstałe kryształy odwirowuje się, przemywa 2 ml mieszaniny izopropanolu i eteru (1:1), potem 2 razy ogółem 4 ml eteru i w końcu suszy pod zmniejszonym ciśnieniem (20 mm Hg). Otrzymuje się 0,6 g chlorowodoru 5-metylo-10-metyloamino-10,11-dwuwodorodwubenzo[b,f]azepiny o temperaturze topnienia 237—240°C.

Wyjściową 5-metylo-10-N-metylo-N-tolueno-4-sulfonylo-amino-10,11-dwuwodorodwubenzo[b,f]azepinę wytwarza się następującym sposobem: 5-

-metylo-10-amino-10,11-dwuwodorodwubenzo[b,f]azepinę (temperatura topnienia=96°C) otrzymuje się według przykładu III. 2,0 g 5-metylo-10-tolueno-4-sulfonyloamino-10,11-dwuwodorodwubenzo[b,f]azepiny (temperatura topnienia=158°C) otrzymuje się działaniem 1,9 g chlorku toluenosulfonylu na 2,24 g 5-metylo-10-amino-10,11-dwuwodorodwubenzo[b,f]azepiny w pirydynie w temperaturze pokojowej. 0,74 g 5-metylo-10-N-metylo-N-tolueno-4-sulfonyloamino-10,11-dwuwodorodwubenzo[b,f]azepiny (temperatura topnienia=182—183°C) otrzymuje się działaniem 0,75 g siarczanu metylu na 0,95 g 5-metylo-10-tolueno-4-sulfonyloamino-10,11-dwuwodorodwubenzo[b,f]azepiny w etanolu w środowisku alkalicznym.

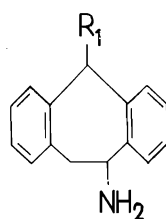
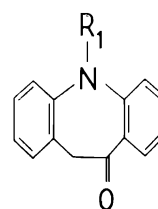
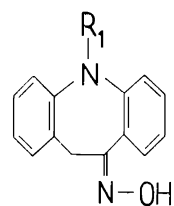
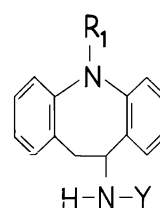
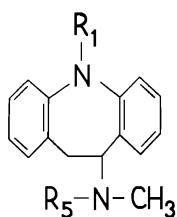
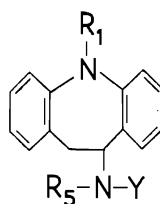
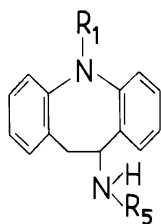
Pozostając w sposób analogiczny otrzymuje się następujące związki:

5-metylo-10-(2-hydroksyetyloamino)-10,11-dwuwodorodwubenzo[b,f]azepinę o temperaturze topnienia 112°C,

5-metylo-10-benzylloamino-10,11-dwuwodorodwubenzo[b,f]azepinę, której szczawian ma temperaturę topnienia 175—176°C.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 10,11-dwuwodorodwubenzo[b,f]azepiny o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza rodnik alkilowy, a R_5 oznacza rodnik alkilowy, hydroksyalkilowy, albo fenyloalkilowy, przy czym rodniki alkilowe i części alkilowe innych grup zawierają 1—5 atomów węgla, ewentualnie w postaci soli lub czwartorzędowych pochodnych amoniowych, **znamienny** tym, że w związku o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 , R_5 mają wyżej podane znaczenie, a Y oznacza grupę cyjanową, alkoksycarbonylową, alkanoilową, alkanosulfonylową albo arylosulfonylową, podstawnik Y zastępuje się atomem wodoru na drodze hydrolizy alkalicznej, gdy Y oznacza grupę cyjanową, alkoksycarbonylową lub alkanoilową albo na drodze hydrogenolizy za pomocą sodu i alkoholu, gdy Y oznacza grupę alkanosulfonylową lub arylosulfonylową, a następnie ewentualnie przeprowadza otrzymaną zasadę w sól addycyjną lub czwartorzędową pochodną amoniową.



Cena 10 zł