

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

223449
(11) (B1)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 04 06 82
(21) (PV 4170-82)

(40) Zveřejněno 31 12 82

(45) Vydáno 15 03 86

(51) Int. Cl.³
C 07 D 243/22

(75)

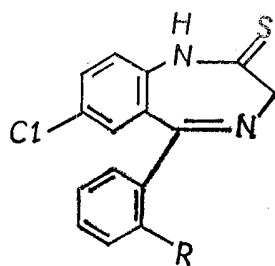
Autor vynálezu

POLÍVKA ZDENĚK ing. CSc., VEJDĚLEK ZDENĚK ing. CSc., PROTIVA
MIROSLAV dr. ing. DrSc., PRAHA

(54) Způsob přípravy 5-aryl-7-chlor-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-thionů

1

Vynález se týká způsobu přípravy 5-aryl-7-chlor-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-thionů obecného vzorce I,



(I)

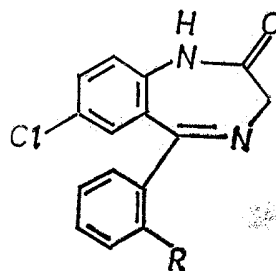
ve kterém R značí atom vodíku nebo atom chloru.

Látky obecného vzorce I mají jednak samy o sobě psychotropní účinnost (centrálně tlumivou, anxiolytickou, myorelaxační a protikřečovou), jednak jsou použitelné jako meziprodukty pro výroby dalších psychotropně účinných léčiv, zejména látek ze série 6-aryl-8-chlor-4H-s-triazolo[4,3-a]-1,4-benzodiazepinů (Moffett R. B., Lectures Heterocycl. Chem. 3, S-123, 1976).

Látky obecného vzorce I byly v literatuře

2

popsány a připravují se reakcí 5-aryl-7-chlor-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-nů obecného vzorce II,



(II)

ve kterém R značí totéž jako ve vzorci I, se sulfidem fosforečným ve vroucím pyridinu (Archer G. A. a Sternbach L. H., J. Org. Chem. 29, 231, 1964; Hester J. B. jr., Rudzik A. D., Kamdar B. V., J. Med. Chem. 14, 1078, 1971; US patenty 3 144 439 a 3 243 427). Pro všechny literární prameny je charakteristické, že uvádějí relativně nízké výtěžky na žádaných produktech, které se pohybují od 35 až 41 %. Dále je typické, že popisované postupy používají ekvimolekulární poměr reagujících komponent, tj. látek vzorce II a sulfidu fosforečného: na 1 molekulu látky vzor-

ce II se tedy používá 1 molekula sulfidu fosforečného.

Při bližším studiu přípravy látek vzorce I právě uvedenou reakcí bylo nyní zjištěno, že použije-li se přebytku sulfidu fosforečného, dochází k snížení výtěžků. Dále bylo učiněno překvapující zjištění, že při použití méně než ekvimolekulárního množství sulfidu fosforečného dochází naopak k zvýšení výtěžnosti. Je to zřejmě způsobeno tím, že v molekule sulfidu fosforečného se při uvedené reakci uplatňuje více než 1 atom síry z 5 přítomných atomů tohoto prvku. Množství sulfidu fosforečného lze snížit až na polovinu ekvimolekulárního množství při zachování vysoké výtěžnosti.

Předmětem tohoto vynálezu je tedy způsob přípravy látek obecného vzorce I reakcí látek obecného vzorce II se sulfidem fosforečným ve vroucím pyridinu, při které se použije 50 až 90 % ekvimolekulárního množství sulfidu fosforečného. Výhody tohoto postupu jsou zvýšení výtěžnosti prakticky na dvojnásobek proti údajům citované literatury, dále úspora relativně cenné výchozí látky a konečně snížení obtíží spojených s likvidací odpadů po provedení reakce (výhodné z hlediska nižšího znečištění odpadních vod a nižšího stupně zapáchajících a toxických exhalací).

Příklad 1

5-fenyl-7-chlor-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-thion

Směs 55,3 g (0,2 molu) 5-fenyl-7-chlor-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-onu (DD patent 57 126), 22,2 g sulfidu fosforečného (0,1 molu) a 400 ml pyridinu se míchá a vaří 30 min. pod zpětným chladičem v dusíkové atmosféře. Potom se míchá bez zahřívání ještě 1 hodinu a po ochlazení se získaný roztok vlije do míchaného roztoku 630 g chloridu sodného ve 2,1 l vody. Směs se ochladí na 5 °C, přičemž vyloučený olejovitý produkt během 10 minut míchání zkrystalu-

je. P 1 hodině stání se zfiltruje, promyje se vodou a vysuší ve vakuu. Tento produkt se rozpustí ve 3 l dichlormethanu a roztok se zfiltruje přes sloupec 200 g neutrálního oxidu hlinitého (aktivita II). Vymytím dichlormethanem získaný roztok se odpaří za atmosférického tlaku, zbytek (43,8 g) se suspenduje ve 200 ml ethanolu, suspenze se vyhřeje k varu a ponechá v klidu při teplotě místnosti přes noc. Potom se vyloučený produkt odsaje, promyje trochu ethanolu a vysuší na vzduchu nebo ve vakuu. Získá se 38,1 g (67 %) žádaného produktu tajícího při 233 až 238 °C. Tento produkt je dostatečně čistý pro další použití.

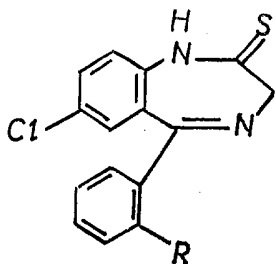
Příklad 2

7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-thion

Směs 152,2 g (0,5 molu) 7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-onu (Vejdělek Z. a spol., Collect. Czech. Chem. Commun. **45**, 3593, 1980), 88,8 g (0,4 molu) sulfidu fosforečného a 880 ml pyridinu se míchá a vaří pod zpětným chladičem 1 hodinu v dusíkové atmosféře. Po ochlazení na 16 °C se vlije do míchaného roztoku 1,62 kg chloridu sodného v 5,4 l vody, ochlazeného na 5 °C. Směs se míchá 2 hodiny, vyloučený surový produkt se odsaje a důkladně promyje vodou. Vysušením na vzduchu se získá 145,7 g (91 %) surového produktu s t. t. 227 až 233 °C. Za účelem přečištění se tento produkt rozpustí ve 150 ml dimethylformamidu při 140 °C, horký roztok se odsaje přes 0,5 cm vysokou vrstvu oxidu hlinitého a stále ještě horký filtrát (100 °C) se pomalu vlije do 550 ml vroucího ethanolu. Směs se ponechá v klidu do druhého dne při 5 °C, potom se vyloučený produkt odsaje, promyje ethanolem a trochu hexanu a vysuší se na vzduchu nebo ve vakuu. Získá se 104,0 g (65 %) zcela čistého produktu tajícího při 233 až 237 °C.

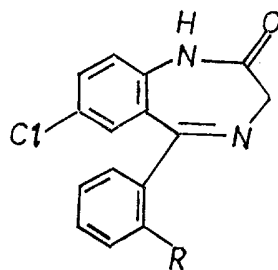
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy 5-aryl-7-chlor-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-thionů obecného vzorce I,



(I)

ve kterém R značí atom vodíku nebo atom chloru, reakcí 5-aryl-7-chlor-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-onů obecného vzorce II,



(II)

ve kterém R značí totéž jako ve vzorci I, se sulfidem fosforečným ve vroucím pyridinu vyznačující se tím, že sulfid fosforečný se použije v 50 až 90 % ekvimolekulárního množství.