

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

68934

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12p,10/01

Zgłoszono: 29.XI.1967 (P 123 801)

Pierwszeństwo: 03.XII.1966 Węgry

MKP C07d 53/06

Opublikowano: 29.IX.1973

UKD

Współtwórcy wynalazku: Miklos Löw, Julianna Röhrich, Lajos Kisfaludy

Właściciel patentu: Richter Gedeon Vegyeszeti Gyar RT, Budapeszt (Węgry)

Sposób wytwarzania 1-metylo-5-fenylo-7-chloro-1,3,4,5-czterowodoro-2H-1,4-benzodiazepinonu-2

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 1-metylo-5-fenylo-7-chloro-1,3,4,5-czterowodoro-2H-1,4-benzodiazepinonu-2 o wzorze 1.

Pochodne 1,4-benzodiazepiny znalazły w ostatnich latach szerokie zastosowanie w lecznictwie jako cenne leki kojące i uspokajające. Do tej grupy związków zalicza się także związek o wzorze 1, który po pierwsze wykazuje cenne właściwości kojące i uspokajające, a po drugie stanowi ważny produkt pośredni przy wytwarzaniu innych cennych związków wykazujących podobne działanie, np. przy wytwarzaniu z niego przez utlenianie analogowych pochodnych nienasyconych w pierścieniu heterocyklicznym.

Znane są różne sposoby wytwarzania takich pochodnych 1,3,4,5-czterowodoro-2H-1,4-benzodiazepinonu-2. I tak związki takie według opisu patentowego Niemieckiej Republiki Federalnej nr 1199176 wytwarza się przez katalityczne uwodornienie odpowiednich pochodnych 1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodiazepinonu-2. Według francuskiego opisu patentowego nr 1405699 można także związki otrzymać na drodze wewnątrz cząsteczkowej kondensacji aminooctanów podstawionych przy atomie azotu grupą 2-aminobenzhydrołową, lub ich podstawionych pochodnych.

W przypadku wytwarzania związków podstawionych w położeniu — 1 grupą metylową, występują w znanych sposobach znaczne trudności. Mianowicie związek wyjściowy dla sposobu opisanego

2

w opisie patentowym Niemieckiej Republiki Federalnej nr 1199766 wytwarza się według brytyjskich opisów patentowych nr 972964—972968 na drodze cyklizacji odpowiednio podstawionej pochodnej 2-aminobenzofenonu, którą najpierw przeprowadza się w pochodną 2-glicyloamidobenzofenonu. Acylowanie za pomocą glicyny w przypadku pochodnych 2-metyloamino-benzofenonu zachodzi nadzwyczaj trudno.

Stwierdzono, że reakcję acylowania prowadzi się znacznie łatwiej i z bardzo wysokimi wydajnościami wówczas, gdy jako substrat zamiast 2-metyloamino-benzofenonu stosuje się odpowiednią pochodną benzhydrołu. W przypadku tym także reakcja cyklizacji zachodzi znacznie korzystniej, ponieważ N- zabezpieczoną pochodną 2-(N-metylo-N-glicyloamido)-benzhydrołu można łatwiej przeprowadzić w odpowiedni bromek benzhydrołu, a ten przez działanie nań kwasem bromowodorowym i równoczesne odszczepienie grupy zabezpieczającej można cyklizować z prawie ilościową wydajnością.

1-metylo-5-fenylo-7-chloro-1,3,4,5-czterowodoro-2H-1,4-benzodiazepinon-2 o wzorze 1 wytwarza się bardzo korzystnie sposobem według wynalazku, który polega na tym, że 2-metyloamino-5-chlorobenzhydroł o wzorze 2 poddaje się reakcji z pochodną karbobenzoksyglicyny o ogólnym wzorze 3, w którym H_{al} oznacza grupę hydroksylową lub atom chloru, z otrzymanego 2-(N-metylo-N-

-karbobenzoksyglicylo)- amino- 5- chlorobenzhydro-
lu o wzorze 4 w znany sposób odszczepia się za-
bezpieczającą grupę karbobenzoksylową, w znany
sposób wymienia się grupę hydroksylową na atom
bromu, i tak otrzymany bromek 2-(N-metylo-N-
glicylo)-amino-5-chlorobenzhydrylu o wzorze 5
poddaje się cyklizacji.

Pierwszy etap reakcji, mianowicie reakcję 2-me-
tyloamino-5-chlorobenzhydrołu z pochodną glicyny
o ogólnym wzorze 3 prowadzi się korzystnie za po-
mocą karbobenzoksyglicyny, w obecności dwucy-
kloheksylokarbondwumidu, przy czym wtedy re-
akcję prowadzi się w rozpuszczalniku, w którym
powstający dwucykloheksylomocznik nie rozpusz-
cza się, np. w dioksanie, octanie etylowym, cztero-
wodorofuranie lub chloroformie. Jako reagent sto-
sować można także halogenek karbobenzoksyglicy-
ny, a wtedy reakcję prowadzi się w środowisku
rozpuszczalników eterowych, takich jak eter etylo-
wy, czterowodorofuran lub dioksan.

Zabezpieczającą grupę karbobenzoksylową w
związku o wzorze 4 można odszczepiać korzystnie
za pomocą kwasu bromowodorowego rozpuszczone-
go w kwasie octowym lodowatym, dzięki czemu
osiąga się dodatkową korzyść, polegającą na tym,
że równocześnie z odszczepieniem grupy ochronnej
w tej samej operacji przeprowadza się wymianę
grupy hydroksylowej w pochodnej benzhydrołu
o wzorze 4 na atom bromu.

Ostatni etap syntezy związku o wzorze 1 sposo-
bem według wynalazku, zatem cyklizację związku
o wzorze 5, można prowadzić w znany sposób od-
szczepiając cząsteczkę HBr. Stwierdzono jednak, że
cyklizacja zachodzi też bez dodawania odrębnego
środku wiążącego kwas, już na drodze zwykłego
ogrzewania związku o wzorze 5 w rozpuszczalniku
organicznym, takim jak octan etylowy lub dioksan,
ponieważ zasadowe grupy związku o wzorze 5 wy-
starczają do wywołania reakcji cyklizacji.

Podany niżej przykład objaśnia bliżej sposób
według wynalazku.

Przykład A. 2-(N-metylokarbobenzoksyglicy-
lo)-amino-5-chloro-benzhydroł.

a) 24,4 g (0,1 mola) 2-metyloamino-5-chlorobenz-
hydrołu i 21,0 g (0,1 mola) karbobenzoksyglicyny
rozpuszcza się w 245 ml octanu etylu, po czym do-
daje 21 g (0,1 mola) dwucykloheksylokarbondwu-
imidu. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się na noc,
następnie wydzieloną pochodną mocznika odsąca
się i roztwór octanu etylu odparowuje do sucha
pod zmniejszonym ciśnieniem. Po przekrystalizowa-
niu suchej pozostałości otrzymuje się 34,5 g 2-(N-
metylokarbobenzoksyglicylo)- amino- 5- chloro-
benzhydrołu (78,6% wydajności teoretycznej) w po-
stać białych kryształów o temperaturze topnienia
93—95°C; produkt przekrystalizowany z etanolu
topnieje w temperaturze 122—124°C.

Analiza:

Obliczono: C = 65,67%; H = 5,28%; N = 6,38%;
Cl = 8,01%

Znaleziono: C = 65,64%; H = 5,36%; N = 6,40%;
Cl = 7,76%

R_f = 0,6 (-chloroform — heksan — lodowaty kwas
octowy 8 : 1 : 1)

b) Do ochłodzonego roztworu 10,3 g chlorku kar-
bobenzoksyglicylo w eterze etylowym dodaje się
kroplami w temperaturze 0°C roztwór 8,1 g 2-me-
tyloamino-5-chlorobenzhydrołu w 30 ml eteru etylo-
wego. Mieszaninę reakcyjną miesza się w tej tem-
peraturze w ciągu 3 godzin, następnie otrzymany
roztwór eterowy przemywa się również w tempe-
raturze 0°C za pomocą 2n ługu sodowego, po czym
za pomocą wody do odczynu obojętnego, z kolei
suszy się i odparowuje do sucha. Po przekrystaliz-
owaniu pozostałości z eteru etylowego otrzymuje
się 13,0 g (90,8% wydajności teoretycznej) wyżej
wspomnianego produktu.

B. Bromowoderek bromku 2-(N-metylo-N-glicy-
lo)-amino-5-chlorobenzhydrylu.

10 g 2-(N-metylo-N-karbobenzoksyglicylo)-amino-
-5-chlorobenzhydrołu w zabezpieczeniu przed wil-
gocią poddaje się działaniu 50—100 ml kwasu bro-
mowodorowego w lodowatym kwasie octowym
w temperaturze pokojowej w ciągu 1 godziny.
Następnie roztwór odparowuje się do sucha pod
zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość doprowa-
dza się do zestalenia się przez dodatek suchego eteru
etylowego. Eter dekantuje się, a pozostałość
przemywa jeszcze czterokrotnie dalszymi porcjami
eteru etylowego. Tym sposobem otrzymuje się 10 g
(97,5% wydajności teoretycznej) słabo higroskopij-
nego bromowodorku bromku 2-(N-metylo-N-glicy-
lo)-amino-5-chlorobenzhydrylu o temperaturze top-
nienia 139—140°C.

C. 1-metylo-5-fenilo-7-chloro-1,3,4,5-czterowodo-
ro-2H-1,4-benzodiazepinon-2.

8,8 g bromowodorku bromku 2-(N-metylo-N-gli-
cylo)-amino-5-chlorobenzhydrylu rozpuszcza się
w 80 ml octanu etylu i dodaje 5,2 ml trójetylami-
ny. Powstała sól organiczną odsąca się, roztwór
octanu etylu przemywa wodą, suszy i odparowuje
do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Suchą po-
zostałość rozpuszcza się w benzenie i po dodaniu
trójetylaminy ogrzewa na kąpieli wodnej w ciągu
30 minut albo też pozostawia w temperaturze po-
kojowej w ciągu 5 godzin. Po odsączeniu bromo-
wodorku trójetylaminy i po odparowaniu rozpusz-
czalnika otrzymuje się 1-metylo-5-fenilo-7-chloro-
-1,3,4,5- czterowodoro- 2H- 1,4- benzodiazepinon-2
z wydajnością prawie ilościową. Temperatura top-
nienia związku wynosi 143—144°C.

Wyżej wspomnianą suchą pozostałość po odparo-
waniu można zamiast z benzenem i trójetylaminą
ogrząć także na łaźni wodnej w dioksanie (bez do-
datku zasady organicznej) albo pozostawić w tem-
peraturze pokojowej w ciągu 5 godzin. Reakcja
cyklizacji przebiega również i w tych przypadkach
z wydajnością prawie ilościową.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 1-metylo-5-fenilo-7-chlo-
ro- 1,3,4,5- czterowodoro- 2H- 1,4- benzodiazepino-
nu-2 o wzorze 1, **znamienny tym**, że 2-metyloami-
no-5-chlorobenzhydroł o wzorze 2 poddaje się re-
akcji z pochodną glicyny o ogólnym wzorze 3,
w którym Hal oznacza grupę hydroksylową lub

5

atom chloru, z otrzymanego 2-(N-metylo-N-karbobenzoksyglicylo)-amino-5-chlorobenzhydrolu o wzorze 4 w znany sposób odszczepia się zabezpieczającą grupę karbobenzoksylową, w znany sposób wymienia się grupę hydroksylową na atom bromu i tak otrzymany bromek 2-(N-metylo-N-glicylo)-amino-5-chlorobenzhydrolu o wzorze 5 poddaje się cyklizacji.

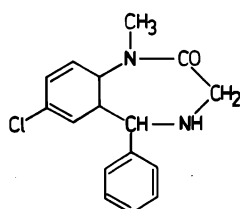
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że na 2-(N-metylo-N-karbobenzoksyglicylo)-amino-5-chlorobenzhydrol o wzorze 4 działa się kwasem bromowodorowym rozpuszczonym w kwasie octowym lodowatym, równocześnie z odszczepieniem

6

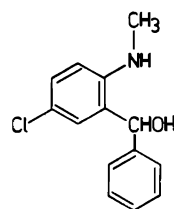
grupy zabezpieczającej wymieniając grupę hydroksylową w tej pochodnej benzhydrolu na atom bromu.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że cyklizację bromku 2-(N-metylo-N-glicylo)-amino-5-chlorobenzhydrolu o wzorze 5 prowadzi się działając zasadą organiczną.

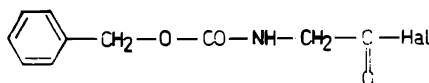
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że cyklizację bromku 2-(N-metylo-N-glicylo)-amino-5-chlorobenzhydrolu o wzorze 5 prowadzi się ogrzewając ten związek w rozpuszczalniku organicznym, korzystnie w octanie etylowym lub dioksanie.



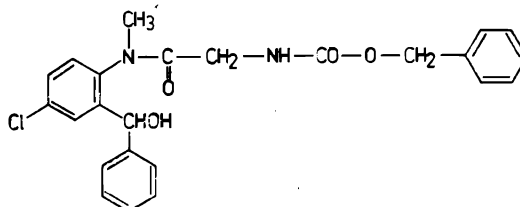
Wzór 1



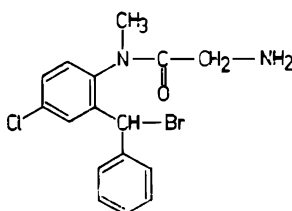
Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4



Wzór 5