



Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu nr

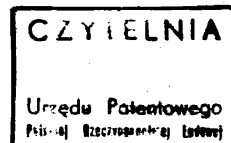
Int. Cl.³ C07D 243/12

Zgłoszono: 14.07.79 (P. 217138)

Pierwszeństwo:

Zgłoszenie ogłoszono: 14.07.80

Opis patentowy opublikowano: 30.09.1982



Twórcy wynalazku: Bogusław Bobrański, Edwin Wagner, Zdzisław Kleinrok,
Krystyna Kolasa, Grażyna Szurska

Uprawniony z patentu tymczasowego: Akademia Medyczna, Wrocław (Polska)

**Sposób wytwarzania nowej 3-etylo-3-allilo-7-chloro-
2,4-dwuketo-1,2,4,5-tetrahydro-3H-1,5-benzodiazepiny**

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowej 3-etylo-3-allilo-7-chloro-2,4-dwuketo-1,2,4,5-tetrahydro-3H-1,5-benzodiazepiny, o wzorze przedstawionym na rysunku. Związek ten wykazuje działanie depresyjne na ośrodkowy układ nerwowy.

Związek wytwarzany sposobem według wynalazku jest związkiem nowym i jest pochodną znanej 3-etylo-3-allilo-2,4-dwuketo-1,2,4,5-tetrahydro-3H-1,5-benzodiazepiny.

Z polskiego opisu patentowego nr 71 544, z przykładu IV, znany jest sposób wytwarzania 3-etylo-3-allilo-2,4-dwuketo-1,2,4,5-tetrahydro-3H-1,5-benzodiazepiny przez kondensację o-fenilenodwuaminy z etylo-allilomalonanem dwuetylowym w bezwodnym toluenie wobec etoksylanu sodowego. Wytworzony tym sposobem związek charakteryzuje się działaniem depresyjnym na ośrodkowy układ nerwowy. Intensywność działania, jak wykazują badania farmakologiczne, jest mniejsza niż pochodnej 1,4-benzodiazepiny, znanej pod nazwą diazepam.

Według wynalazku sposób wytwarzania 3-etylo-3-allilo-7-chloro-2,4-dwuketo-1,2,4,5-tetrahydro-3H-1,5-benzodiazepiny, o wzorze przedstawionym na rysunku, polega na kondensacji estru kwasu etylo-allilomalonowego we wrzących niepalarnych rozpuszczalnikach, korzystnie w toluenie lub ksylenie, w atmosferze azotu, z 4-chlorofenilo-1,2-dwuaminą, wobec środków kondensujących takich jak etoksylan lub metoksylan sodu bądź amidek sodu. Jest korzystne stosowanie równomolarnych ilości reagentów oraz dwukrotnej molowej ilości środka kondensującego.

Podczas badań nad syntezą pochodnych benzodiazepiny 1,5 okazało się, że jeżeli etylo-allilomalonian dwuetylowy skondensuje się nie z o-fenilenodwuaminą lecz z 4-chloro-fenylene-1,2-dwuaminą, to otrzymuje się nowy związek zawierający atom chloru w rodniku fenylowym w pozycji 7, który ma, czego nie można było przewidzieć, decydujący wpływ na ukierunkowanie i wzrost aktywności biologicznej związku.

Nowy związek wytworzony sposobem według wynalazku charakteryzuje się działaniem nasennym i ponadto przeciwdrgawkowym oraz ataraktycznym. Badania farmakologiczne omawianego związku przeprowadzone na białych myszach szczepu Albino Swiss wykazały, że toksyczność ostra jest bardzo niska — LD_{min} jest większe niż 3000 mg/kg, podczas gdy LD₅₀ diazepamu wynosi 135 mg/kg. Związek otrzymany sposobem według wynalazku zmniejsza ruchliwość spontaniczną w stosunku do allobarbituralu i diazepam, a nie wpływa na zaburzenie koordynacji ruchowej, którą w dużym stopniu zaburza nawet preparat odniesienia — diazepam, stosowany w leczeniu jako ataraktik. Związek zapobiega natomiast nieco słabiej niż diazepam drgawkom elektrycznym i pentetrazolowym, także nieco słabiej wpływa na wydłużenie czasu

trwania snu wywołanego heksobarbiturałem i wodnikiem chloralu. W teście charakterystycznym dla ataryktyków dotyczącym wytwarzania warunkowego odruchu unikania, daje korzystny wynik, prawie identyczny jak diazepam. W rezultacie związek wytworzony sposobem według wynalazku, przy bardzo niskiej toksyczności — około 25 razy mniejszej niż diazepam, charakteryzuje się niemal taką samą siłą działania z jednocześnie słabszym działaniem nasennym i brakiem wpływu na zaburzenia koordynacji ruchowej.

Przedmiot wynalazku jest przedstawiony w przykładzie wykonania.

Przykład. 128,5 g 4-chlorofenyleno-1,2-dwuaminy rozpuszcza się w 1000 ml wrzącego toluenu i dodaje porcjami 133 g 60% amidku sodowego zawieszonego w toluenie, po czym ogrzewa się przez jedną godzinę w atmosferze azotu, do wrzenia. Po ochłodzeniu do około 80°C dodaje się porcjami 228 g bezwodnego etylo-allilomalonianu dwuetylowego i całość ogrzewa się w ciągu 24 godzin do wrzenia, w atmosferze azotu. Toleń oddestylowuje się, rozciera się z małą ilością, 30 ml metanolu, a następnie z 300 ml zimnej wody i sączy. Surowy produkt reakcji podaje się krystalizacji z 1,5 l etanolu. Otrzymuje się 97,5 g 3-etylo-3-allilo-7-chloro-2,4-dwuketo-1,2,4,5-tetrahydro-3H-1,5-benzodiazepiny co odpowiada około 35% wydajności teoretycznej. Otrzymany produkt ma formę krystaliczną o temperaturze topnienia 244–246°C.

Zastrzeżenia patento we

1. Sposób wytwarzania nowej 3-etylo -3-allilo -7-chloro -2,4-dwuketo -1,2,4,5-tetrahydro -3H -1,5-benzodiazepiny o wzorze przedstawionym na rysunku, **znamienny tym**, że ester kwasu etylo-allilomalonowego poddaje się kondensacji we wrzących niepolarnych rozpuszczalnikach, korzystnie w toluenie lub ksylene, w atmosferze azotu z 4-chloro-fenilo-1,2-dwuaminą, wobec środków kondensujących takich jak etoksylan lub metoksylan sodu bądź amidek soku.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się równomolarne ilości reagentów oraz dwukrotną molową ilość środka kondensującego.

