

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12p10/01

Zgłoszono: 23.XI.1968 (P 130 213)

Pierwszeństwo: 24.XI.1967 Austria

MKP C07d 53/06

Opublikowano: 15.07.1974

Współtwórcy wynalazku: Karl-Heinz Weber, Karl Zeile, Peter Danneberg, Rolf Gieseemann

Właściciel patentu: C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim n/Renem (Niemiecka Republika Federalna)

Sposób wytwarzania nowych 1-fenylo-4-alkilo-3H-1,4-benzodwua-
zepino-2,5-[1H, 4H]-dionów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych 1-fenylo-4-alkilo-3H-1,4-benzodwua-
zepino-2,5-[1H, 4H]-dionów, o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ ozna-
cza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy o 1—4 ato-
mach węgla lub rodnik benzylowy, R₂ oznacza niższy
rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, rodnik meto-
ksyalkilowy lub etoksyalkilowy, w których łańcuch alki-
lowy może zawierać 1—3 atomów węgla, rodnik alilo-
wy lub rodnik benzylowy ewentualnie podstawiony ato-
mem chlorowca lub rodnikiem alkilowym o 1—2 ato-
mach węgla, R₃ oznacza atom wodoru lub atom chlo-
rowca lub rodnik alkilowy lub alkoksylowy o 1—2 ato-
mach węgla, R₄ oznacza atom wodoru lub atom chlo-
rowca, grupę hydroksylową, nitrową, aminową, trój-
fluorometylową lub cyjanową, lub grupę alkilową lub
alkoksylową o 1—2 atomach węgla, R₅ oznacza atom
wodoru lub atom chlorowca, grupę trójfluorometylową
lub alkilową lub alkoksylową o 1—2 atomach węgla,
R₆ oznacza atom wodoru lub atom chlorowca lub gru-
pę alkilową o 1—2 atomach węgla.

Podane związki wykazują cenne właściwości farma-
kologiczne, zwłaszcza uspakajające i przeciwnurczowe.
Działanie to stwierdzono na zwierzętach ciepłokrw-
istych, zwłaszcza myszach, szczurach, kotach i psach.

Według wynalazku nowe związki o wzorze 1 wy-
tworza się w następujący sposób.

Pochodną kwasu antranilowego o wzorze ogólnym 2,
w którym R₁ — R₆ mają wyżej podane znaczenie,
cyklizuje się traktując środkiem chlorowującym, a w
przypadku ewentualnego zahamowania cyklizacji po-

2

wstającego halogenku kwasowego zamyka się pierścień
przez dodatkowe traktowanie trzeciorzędową zasadą or-
ganiczną, lub pochodną kwasu antranilowego o wzorze
ogólnym 2, w którym wszystkie symbole mają wyżej
podane znaczenie bezpośrednio cyklizuje za pomocą
bezwodnika acylowego lub halogenku acylowego, lub
dwuamid o wzorze 3, w którym R₁ — R₆ mają wyżej
podane znaczenie, a X oznacza atom chlorowca, cykli-
zuje się przez ogrzewanie z alkoholanem metalu alka-
licznego w odpowiednim rozpuszczalniku.

Reakcję pochodnej kwasu antranilowego o wzorze 2
z chlorkiem tionylu, pięciochlorkiem fosforu, trójchlorkiem
fosforu lub innym odpowiednim środkiem chlo-
rowującym prowadzi się korzystnie w odpowiednim
obojętnym rozpuszczalniku organicznym, np. benzenie,
toluenie, ksylene lub w mieszaninie tych rozpuszczal-
ników z dwumetyloformamidem. Temperatury reakcji
zależą każdorazowo od wprowadzonego związku wy-
ściowego i wynoszą od temperatury pokojowej do tem-
peratury wrzenia stosowanego rozpuszczalnika. Cykli-
zacja powstających przejściowo halogenków kwasowych
zachodzi na ogół samorzutnie przy odszczepieniu chlo-
rowcowodoru. Ponieważ jednak w wyjątkowych przy-
padkach, np. gdy reaktywność pochodnej kwasu antra-
nilowego jest bardzo obniżona, np. wskutek występowania
jako podstawnika grupy nitrowej, może dojść do
zahamowania cyklizacji, wówczas korzystne jest trakto-
wanie bezpośrednio trzeciorzędową zasadą organiczną,
np. pirydyną, tworzącego się jako półprodukt halogen-
ku kwasowego, co powoduje cyklizację. Przy stosowa-

niu bezwodnika acylowego lub halogenku acylowego jako środków cyklizujących proces prowadzi się korzystnie w roztworze benzenowym w temperaturze wrzenia lub bez rozpuszczalnika w temperaturze podwyższonej.

Cyklizację dwuamidu o wzorze 3 za pomocą alko-
holanu metalu alkalicznego, np. alkoholanu sodu lub potasu, prowadzi się w obecności bezwodnego rozpuszczalnika, np. benzenu, toluenu lub ksylenu, korzystnie w temperaturze wrzenia stosowanego rozpuszczalnika.

Związki wyjściowe o wzorze 2 wytwarza się przez reakcję odpowiednich bezwodników kwasów fenyloizotynowych z estrami kwasów N-alkiloaminowych lub korzystnie przez aminolizę odpowiednich chlorków kw-
asów fenyloantranilowych i następne zmydlenie.

Związki wyjściowe o wzorze 3 otrzymuje się przez amidowanie odpowiednich bezwodników kwasów fenyloizotynowych lub chlorków kwasów fenyloantranilowych monoalkiloaminami i następnie reakcję amidów z halogenkami chlorowcoacylowymi, korzystnie w ben-
zenie, z dodatkiem równoważnych ilości zasady organicznej, np. pirydyny.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku można stosować w mieszaninie ze znanymi nośnikami le-
ków w postaciach zwykle używanych w galenicie do stosowania pozajelitowego lub dojelitowego. Odpowiednimi użytkowymi postaciami leków są np. tabletki, czopki, roztwory lub proszki, przy czym do ich otrzymywania stosuje się znane środki pomocnicze, środki wiążące, nośniki, środki spęczniające lub nadające po-
ślizg lub środki do powodowania działania przedłużonego. Wytwarzanie takich preparatów prowadzi się znanym sposobem. Związki otrzymane sposobem według wynalazku stosuje się w dawkach 1—100 mg, korzystnie 5—50 mg na jednostkę dawkową.

Niżej podane przykłady wyjaśniają bliżej wynalazek nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. 7,36 g (0,03 mola) kwasu karboksymetylometyloamido-N-fenilo-4-chloroantranilowego rozpuszczono w 50 ml benzenu i 5 ml dwumetyloformamidu i zadano na zimno przy mieszaniu w ciągu 10 minut roztworem 3,1 g chlorku tionylu w 10 ml benzenu. Temperatura wzrosła do 35°C. Mieszano w temperaturze pokojowej w ciągu 2 godzin, odparowano rozpuszczalnik, pozostałość rozpuszczono w chlorku metylenu, po czym wytrząsano z roztworem wodorowę-
glanu sodu w celu usunięcia kwaśnych składników. Osuszoną warstwę chlorku metylenu odparowano, a pozostałość przekrystalizowano z układu chlorek metylenu /eter izopropylowy. Otrzymano 3,2 g 1-fenilo-4-metylo-
-8-chloro-3H-1,4-benzodwuzapino-2,5-[1H, 4H]-dionu o temperaturze topnienia 209—210°C.

Związek wyjściowy otrzymano w następujący sposób: 74 g (0,03 mola) kwasu fenylo-4-chloroantranilowego zdyspergowano w 800 ml eteru naftowego. Przy miesza-
niu dodano 62,5 g pięciochlorku fosforu po czym ogrza-
no do około 50°C. Reakcja zapoczątkowała się samo-
rzutnie i po 15 minutach zakończyła się. Otrzymano klarowny żółty roztwór nad nieznaczną ilością osadu. Przesączono na gorąco i po chłodzeniu w lodzie otrzy-
mano długie żółte igły, które ewentualnie krystalizuje się ponownie z eteru izopropylowego. Wydajność 90—95% wydajności teoretycznej, temperatura topnie-
nia 100—101°C.

53 g (0,2 mola) wytworzonego chlorku kwasowego rozpuszczono w 500 ml chlorku metylenu. Przy silnym mieszaniu dodano jednocześnie roztwór (0,2 mola) 26,2 g estru etylowego kwasu N-metylo-aminooctowego i 16,8 g wodorowęglanu rozpuszczonych w 50 ml wody. Po około 30 minutach reakcja zakończyła się. Warstwę chlorku metylenu oddzielono, osuszono i odparowano. Otrzymano 75 g surowego estru, który rozpuszczono w 200 ml etanolu. Do roztworu dodano 35 g wodorotlenku potasu w 200 ml wody ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15 minut. Alkohol oddestylo-
lowano, pozostałość rozcieńczono wodą, zakwaszono kwasem solnym i wytrząsano z chlorkiem metylenu. Po osuszeniu i odparowaniu otrzymano 75 g kasu karbo-
ksymetylo-metyloamino-N-fenilo-4-chloro-antranilowego.

Przykład II. 38 g kwasu karboksymetylo-etylo-
amido-N-fenilo-4-chloroantranilowego rozpuszczono w 250 ml benzenu. Do tego dodano 50 ml bezwodnika kwasu octowego i ogrzewano do wrzenia pod chłodni-
cą zwrotną w ciągu godziny. Kwaśne składniki wytrzą-
sano z roztworem wodorowęglanu sodu, fazę benzeno-
wą osuszono i odparowano. Pozostałość przekrystalizo-
wano z układu chlorek metylenu/eter naftowy. Otrzy-
mano 26 g 1-fenilo-4-etylo-8-chloro-3H-1,4-benzodwu-
azepino-2,5-[1H, 4H]-dionu o temperaturze topnienia 193—195°C.

Przykład III. 1,2 g metanolanu sodu zawieszono w 120 ml toluenu, oddestylowano 20 ml toluenu, dodano 7,0 g (20 mola[2-(N-chloroacylo-N-fenilo)-ami-
no]-4-chloro-etylobenzamidu i ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, mieszając w ciągu 2 godzin. Mieszaninę reakcyjną wytrząsano kilkakrotnie z wodą, warstwę toluenową osuszono i odparowano. Ze stałej
pozostałości otrzymano — po ługowaniu na ciepło eterem izopropylowym, odsączeniu i przekrystalizowaniu z układu chlorek metylenu-eter naftowy — 4 g (65%
wydajności teoretycznej) 1-fenilo-4-etylo-8-chloro-3H-
-1,4-benzodwuzapino-2,5-[1H, 4H]-dionu, o temperaturze topnienia 193—195°C.

Związek wyjściowy otrzymano w sposób następujący: 80 g (0,3 mola) chlorku kwasu 4-chloro-N-feniloantranilowego rozpuszczono w 400 ml chlorku metylenu i przy mieszaniu i chłodzeniu wkroplono 110 ml 25%
wodnego roztworu etyloaminy. Mieszano jeszcze w ciągu 30 minut, po czym oddzielono warstwę chlorku metylenu, przemyto wodą, oddzielono ponownie, osuszono, odparowano i przekrystalizowano z eteru izopropylowego.

Wydajność: 74 g (90% wydajności teoretycznej). Temperatura topnienia 101—102°C.

17,4 g (0,06 mola) wytworzonego amidu rozpuszczono w 350 ml benzenu i 4,8 ml pirydyny. Przy miesza-
niu dodano 6,8 g chlorku chloroacetyl w 20 ml benzenu i utrzymano temperaturę 50°C w ciągu 24 godzin. Mieszaninę reakcyjną przemyto wodą, roztworem wę-
glanu sodu i ponownie wodą, osuszono i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość przekrystalizo-
wano z układu chlorek metylenu — eter izopropylowy. Otrzymano 7,8 g (38% wydajności teoretycznej) 2-[(N-chloro-acylo-N-fenilo)-amino]-4- chloro-etyloben-
zamidu o temperaturze topnienia 167—168°C.

Przykład IV. 1-fenilo-4-metylo-8-nitro-[3H]-1,4-
benzodwuzapino-2,5-[1H, 4H]-dion

7,7 g (0,03 mola) kwasu karboksymetylometyloamido-N-fenilo-4-nitroantranilowego rozpuszczono w 5 ml dwumetyloformamidu i chłodząc oraz mieszając zadawano w ciągu 10 minut roztworem 3,1 g chlorku tionylu w 10 ml benzenu. Temperatura wzrosła do 35°C. Mieszano dalej przez 2 godziny w temperaturze pokojowej, po czym odparowano rozpuszczalnik i pozostałość zadano 100 ml benzenu oraz 10 ml pirydyny. Po jednogodzinnym ogrzewaniu do wrzenia pod chłodnicą

zwrotną, fazę ciekłą odparowano w próżni, a pozostałość rozpuszczono w chlorku metylenu i przerabiano dalej jak w przykładzie I. Otrzymano 3,3 g 1-fenilo-4-metylo-8-nitro-[3H]-1,4-benzodwiazepino-2,5-[1H, 4H]-dionu, o temperaturze topnienia 155–157°C.

Według podanych w przykładach sposobów postępowania otrzymano inne związki o wzorze 1 przytoczone niżej:

Przykład	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Temperatura topnienia °C
V	H	CH ₃	H	H	H	H	162–163
VI	H	C ₂ H ₅	H	H	H	H	126–127
VII	H	CH ₃	8-Cl	H	4'-CH ₃	H	190–192
VIII	H	C ₂ H ₅	8-Cl	H	4'-CH ₃	H	206–207
IX	H	(CH ₃) ₂ -CH	8-Cl	H	H	H	178–180
X	H	CH ₃	8-Cl	H	2'-Cl	H	165–167
XI	H	C ₂ H ₅	8-Cl	H	2'-Cl	H	162–164
XII	CH ₃	CH ₃	8-Cl	H	H	H	195–197
XIII	H	(CH ₃) ₃ -CH ₃	8-Cl	H	H	H	153–154
XIV	H	CH ₂ -CH- -CH ₂	7-Cl	H	H	H	128–130
XV	H	CH ₃	8-Cl	H	2'-CH ₃	3'-CH ₃	175–176
XVI	H	C ₂ H ₅	8-Cl	H	2'-OCH ₃	H	175–176
XVII	H	C ₂ H ₅	8-CH ₃	H	H	H	154–155
XVIII	H	C ₂ H ₅	7-Cl	H	H	H	126–127
XIX	H	C ₂ H ₅	8-NO ₂	H	H	H	155–157
XX	H	C ₂ H ₅	8-CF ₃	H	H	H	192
XXI	H	C ₂ H ₅	8-Cl	H	3-Cl	H	172–173
XXII	H	C ₂ H ₅	8-CN	H	H	H	186–187

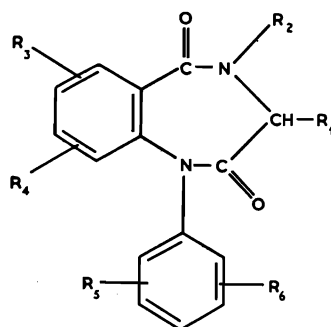
Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania 1-fenilo-4-alkilo-3H-1,4-benzodwiazepino-2,5-[1H, 4H]-dionów o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ oznacza atom wodoru, niższy rodnik alki-

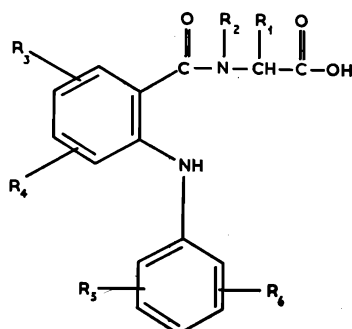
lowy o 1–4 atomach węgla lub rodnik benzyłowy, R₂ oznacza niższy rodnik alkilowy o 1–4 atomach węgla, rodnik metoksyalkilowy lub etoksyalkilowy, przy czym łańcuch alkilowy może zawierać 1–3 atomów węgla,

rodnik allilowy lub rodnik benzyłowy ewentualnie podstawiony atomem chlorowca lub rodnikiem alkilowym o 1—2 atomach węgla, R_3 oznacza atom wodoru lub atom chlorowca lub rodnik alkilowy lub alkoksylowy o 1—2 atomach węgla, R oznacza atom wodoru lub atom chlorowca, grupę hydroksylową, nitrową, aminową, trójfluorometylową lub cyjanową, lub grupę alkilową lub alkoksylową o 1—2 atomach węgla, R_5 oznacza atom wodoru lub atom chlorowca, grupę trójfluorometylową lub grupę alkilową lub alkoksylową o 1—2 atomach węgla, R_6 oznacza atom wodoru lub atom chlorowca lub grupę alkilową o 1—2 atomach węgla, **znamienny tym**, że pochodną kwasu antranilo-

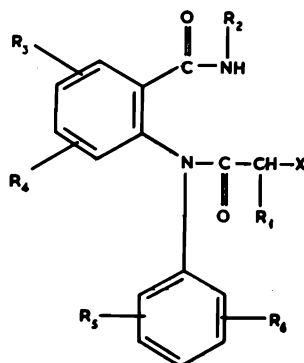
wego o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 — R_6 mają wyżej podane znaczenie, cyklizuje się traktując środkiem chlorowcującym, a w przypadku ewentualnego zahamowania cyklizacji w utworzonym halogenku kwasu zamyka się pierścień przez dodatkowe traktowanie trzeciorzędową zasadą organiczną, lub pochodną kwasu antranilowego o wzorze 2, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, bezpośrednio cyklizuje się za pomocą bezwodnika acylowego lub halogenku acylowego, lub dwuamid o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 — R_6 mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza chlorowiec, cyklizuje się przez ogrzewanie w rozpuszczalniku z alkoholem metalu alkalicznego.



WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3