

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

OPIS PATENTOWY

53290

Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12 p, 10/01

Zgłoszono: 28.XI.1964 (P 106 417)

Pierwszeństwo: 03.XII.1963 Stany
Zjednoczone
Ameryki

MKP C 07 d

53p6

Opublikowano: 11.IV.1967

UKD

Współtwórcy wynalazku: Scott Julius Childress, Stanley Charles Bell

Właściciel patentu: American Home Products Corporation, Nowy Jork
(Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych 3-acyloamido-5-arylo-1, 3- -dwuwodoro-2H-1, 4-benzodwuzepinonów-2

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych 3-acyloamido-5-arylo-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzepinonów-2 o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku, w którym X i Y oznaczają wodór, grupę alkilową, chlor, brom, grupę nitrową, niższą grupę chlorowcoalkilową np. trójfluorometylową lub grupę alkilosulfonylową np. metylosulfonylową, R i R' oznaczają wodór, niższą grupę alkilową lub niższą grupę aralkilową, Ar oznacza grupę arylową np. 1- lub 2-naftylową, korzystnie grupę arylową monocykliczną np. fenylową, podstawioną fenylową, np. chlorowcem takim jak chlor lub brom, niższą grupą alkilową, niższą grupą alkoksylową, niższą grupą chlorowcoalkilową taką jak trójfluorometylową lub grupą alkilosulfonylową np. metylosulfonylową, grupą 2- lub 3-furylową, grupą 2- lub 3-tienylową, 2-, 3- lub 4'-pirydylową.

Według wynalazku związki te wytwarza się następująco: Keton 2-[2-(N-acyloksyacyloamido)-acyloamido]-fenyloarylowy poddaje się reakcji z amoniakiem i ewentualnie wyosobnia produkt pośredni w postaci ketonu 2-(2-acyloamido-2-aminoacyloamido)-fenyloarylowego, który poddaje się odwodnieniu w celu przeprowadzenia w pożądaną produkt końcowy.

Sposób ten można prowadzić z wyosobnianiem lub bez wyosobniania produktu pośredniego w postaci ketonu 2-(2-acyloamido-2-aminoacyloamido)-fenyloarylowego.

2

Wyjściowym ketonem 2-[2-(N-acyloksyacyloamido)-acyloamido]-fenyloarylowym może być, na przykład keton 2-[2-N-acyloksyacyloamido]-fenyloarylowy, o monocyklicznej grupie arylowej, korzystnie o-[2-(N-acyloksyacyloamido)-acetamido]-benzofenon, w którym to przypadku, po reakcji z amoniakiem, o ile to pożądané, można wyosobnić produkt pośredni i po odwodnieniu jako produkt końcowy otrzymuje się 3-acyloamido-5-fenylo-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzepinon-2, a korzystnie 3-acetamido-5-fenylo-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzepinon-2.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku są białymi krystalicznymi substancjami stałymi, o stosunkowo wysokiej temperaturze topnienia, zasadniczo nierozpuszczalnymi w wodzie lecz rozpuszczalnymi w rozpuszczalnikach polarnych, takich jak niższe alkanole. Widma w nadfiolecie i podczerwieni potwierdzają ich budowę chemiczną, w szczególności wykazują pasmo w podczerwieni odpowiadające egzocyklicznej grupie aminowej w pozycji 3.

Zgodnie ze sposobem według wynalazku 3-acyloamino-5-arylo-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzepinon-2 przeprowadza się w 3-amino-5-arylo-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzepinon-2 na drodze hydrolizy, zwłaszcza hydrolizy z kwasem, np. kwasem chlorowodorowym w niższym alkanolu, np. w metanolu. 3-amino-5-arylo-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzepinony-2 po-

siadają właściwości przeciwdrgawkowe, uśmierza-
jące i zmniejszające napięcie mięśni i można je
przeprowadzać w 3-hydroksy-5-arylo-1,3-dwuwo-
doro-2H-1,4-benzodwuażepinony-2, o analogicznych
właściwościach terapeutycznych, przy czym część
z tych związków została sprawdzona klinicznie.

Wytwarzanie związków wyjściowych, a miano-
wicie ketonów 2-[2-(N-acyloksyacyloamido)-acylo-
amido]-fenyloarylowych polega na acylowaniu ke-
tonu 2-(2-hydroksyaminoacyloamido)-fenyloarylo-
wego czynnikiem acylującym, np. bezwodnikiem
azotowym chlorem acetylenu, octanem izopropeny-
lu, chloromrówczanem etylu, węglanem III-rzęd.
butyloksy-p-nitrofenylowym lub azydkiem bu-
tanokarbonylu. Keton 2-(2-hydroksyaminoacylo-
amido)-fenyloarylowy wytwarza się przez podda-
nie reakcji odpowiedniego ketonu 2-(2-chlorowco-
acyloamido)-fenyloarylowego z hydroksyloaminą.

Przez działanie amoniakiem na keton 2-[2-(N-
acyloksyacyloamido)-acyloamido] - fenyloarylowy
uzyskuje się nieoczekiwane wyeliminowanie reszty
acyloksylowej, przyłączenie amoniaku i zamk-
nięcie pierścienia, przy czym usunięcie reszty
acyloksylowej i przyłączenie amoniaku przebiega
w sposób, który był nie do przewidzenia, inaczej
niż dotychczas przypuszczano.

Przy prowadzeniu reakcji w niskiej temperatu-
rze np. w temperaturze 0°C, zachodzi usunięcie
reszty acyloksylowej bez zamknięcia pierścienia,
przy czym otrzymuje się keton 2-[2-(N-acyloami-
do)-2-aminoacyloamido]-fenyloarylowy, natomiast
przy wyższej temperaturze następuje zamknięcie
pierścienia z wydzielaniem wody.

Reakcję prowadzi się korzystnie w temperaturze
pokojowej, przez działanie na roztwór związku
wyjściowego alkoholem nasyconym gazowym am-
oniakiem. Podobnie stężony roztwór wodorotlenku
amonowego w etanolu i ciekły amoniak dają dobre
wydajności. Reakcję prowadzi się w zawiesinie w
obojętnej fazie ciekłej, przy czym dobór środo-
wiska nie jest ograniczony do tych rozpuszczalni-
ków, w których rozpuszczają się związki wyjścio-
we; można stosować również ciekły amoniak bez
dodatku innej cieczy. Nawet gdy reakcja zachodzi
szybko mieszaninę reakcyjną pozostawia się na
kilka godzin w celu zapewnienia dobrej wydaj-
ności. Temperatura reakcji nie jest krytyczna, lecz
nie może być zbyt wysoka, żeby nie spowodować
rozkładu pożądanego produktu końcowego.

Hydrolizę 3-acyloamido-1,3-dwuwodoro-5-fenylo-
-2H-1,4-benzodwuażepinonu-2 prowadzi się ko-
rzystnie w metanolu zawierającym duży nadmiar
chlorowodoru, w temperaturze pokojowej. Można
również stosować inne podobnie łagodne warunki
lecz należy unikać stężeń czynników o mocnym
działaniu hydrolizującym, które mogłyby spowo-
dować otwarcie heterocyklicznego pierścienia po-
żądanego produktu. Temperatura reakcji nie jest
krytyczna, lecz w stadium zamykania pierścienia
nie powinna być za wysoka, żeby nie spowodować
rozkładu pożądanego produktu. W celu zapewnie-
nia dobrej wydajności pozostawia się mieszaninę
reakcyjną na kilka godzin do odstania.

Określenie „grupa alkilowa” dotyczy grupy me-
tylowej, etylowej, propylowej, izopropylowej,

n-butyłowej, izoamylowej, alkenylowej i alki-
nylowej, takich jak grupa alilowa, metyloalilowa,
propargilowa, propenylowa i winylowa oraz gru-
py cykloalkilowej takiej jak cyklopropylowa, cy-
klobutylowa i cyklopentylowa.

Przez niższą grupę alkilową lub niższą grupę
alkoksyłową rozumie się grupę alkilową o najwy-
żej 6 atomach węgla, a przez niższą grupę aral-
kilową — grupę aralkilową o najwyżej 9 atomach
węgla np. grupę benzylową lub fenyłową.

W związkach wyjściowych, na ogół grupy acy-
lowe i acyloksylowe związane z atomem azotu
grupy amidowej mogą być takie same lub różne
i mogą oznaczać np. niższą grupę alkanoilową lub
niższą grupę alkanoiloksyłową np. formylową,
acetylową lub propionylową, formyloksylową, ace-
toksyłową lub propionoksyłową, niższą grupę
aroilową lub aroiloksyłową np. grupę benzoilową
lub chlorowcobenzoilową, benzoiloksyłową lub
chlorowcobenzoiloksyłową, bądź niższą grupę
aralkanoilową lub niższą grupę aralkanoiloksylo-
wą np. fenyloacetylową lub fenyloacetoksyłową.

Wyżej wspomniane związki wyjściowe są na
ogół podstawione grupami nie interferującymi w
różnych pozycjach grupy fenyłowej i aryłowej ke-
tonu fenyloarylowego oraz przy mostkowym ato-
mie azotu, o tylko jednym podstawniku przy ato-
mie węgla grupy acetamidowej w pozycji 2 ketonu
fenyloarylowego. Co najmniej jeden atom wodo-
ru musi występować w pozycji 2 grupy acetamido-
wej ażeby było możliwe wytwarzanie 2-aminowe-
go związku pośredniego i cyklizacja.

Dlatego określenie „acyloamido” lub „acetami-
do” oznacza grupę zawierającą co najmniej jeden
atom wodoru w pozycji 2. Atom węgla w pozycji
2 grupy acetamidowej może być podstawiony np.
niższą grupą alkilową, taką jak metylowa lub ety-
lowa, zaś atom azotu grupy acetamidowej może
być podstawiony wodorem, grupą alkilową, np.
metylową, etylową, izopropylową, alilową lub me-
tyloalilową albo niższą grupą aralkilową np. ben-
zylową lub fenyloetylową, przy czym gdy atom
azotu grupy acetamidowej jest podstawiony wo-
dorem, grupą acylową w grupie N-acyloamidowej
nie może być grupa acyloksykarbonylowa.

Również pierścień fenyłowy podstawiony grupą
2-(N-acyloksyacyloamido)-acyloamidową może być
podstawiony niższą grupą alkilową np. grupą 5-
metylową, chlorowcem takim jak 5-chloro, 5-bro-
mo, 4,5-dwuchloro i 5,6-dwuchloro, grupą nitrową,
np. 5-nitrową, niższą grupą chlorowcoalkilową, np.
grupą 5-trójfliuorometylą lub grupą alkilosul-
fonylową, taką jak grupa 5-metylosulfonylową, w
pozycjach 3, 4, 5 lub 6. Podstawniki te nie wpły-
wają na przebieg reakcji. Pierścień fenyłowy może
być również nie podstawiony.

Grupa aryłowa może być również podstawiona
podstawnikami obojętnymi wobec reakcji procesu
prowadzonego sposobem według wynalazku. Gru-
pa ta może być grupą fenyłową podstawioną
chlorowcem, np. chlorem lub bromem, zwłaszcza
o-chlorem i niższą grupą alkilową, np. grupą p-
metylą, niższą grupą alkoksyłową np. grupą
p-metoksyłową, niższą grupą chlorowcoalkilową
np. grupą m-trójfliuorometylą lub grupą alki-

losulfonylową np. grupą p-metylosulfonylową. Innymi monocyklicznymi grupami aryłowymi, które mogą występować nie wpływając na przebieg zamykania pierścienia i hydrolizy są: grupa 2-lub 3-tienylova, 2- lub 3-furylova albo 2-, 3-lub 4-pirydylova.

W przypadku gdy związki wyjściowe są przedstawione jak opisano wyżej, związki pośrednie 3-acyloamido i końcowe związki 3-aminowe zawierają oczywiście odpowiednie podstawniki w odpowiednich pozycjach.

Przykład I. Do 100 ml etanolu nasyconego amoniakiem dodaje się mieszając 1 g 2-[2-(N-acetoksycetamido)-acetamido]-5-chlorobenzofenonu i pozostawia mieszaninę na około 12 godzin. Po za-

łączeniu w próżni pozostałość rozpuszcza się w ben-

zenie i po ochłodzeniu otrzymuje się 0,65 g 3-aceta-

mido-7-chloro-1,3-dwuwodoro-5-fenilo-2H-1,4-ben-

zodwuazepinonu-2 w postaci białego stałego produktu o temperaturze topnienia 272°—273°C.

Dla $C_{17}H_{14}ClN_3O_2$
wyliczono: C—62,29; H—4,30; N—12,8%
znaleziono: C—62,24; H—4,51; N—12,3%
Przykład II. W metanolu zawierającym nadmiar chlorowodoru rozpuszcza się 1 g 3-acetami-

do-7-chloro-1,3-dwuwodoro-5-fenilo-2H-1,4-benzo-
dwuazepinonu-2 i pozostawia otrzymany roztwór na 18 godzin. Następnie rozcieńcza się wodą i alkalizuje wodorotlenkiem amonowym. Po wyosob-

nieniu osadu i przekrystalizowaniu z etanolu,

otrzymuje się 0,45 g 3-amino-7-chloro-1,3-dwuwo-

doro-5-fenilo-2H-1,4-benzodwuazepinonu-2, o tem-

peraturze topnienia 202°—203°C.

Przykład III. Do 100 ml metanolu nasyco-

neg amoniakiem, w temperaturze 50°—60°C, do-

daje się powoli 2 g 2-[2-(N-acetoksycetamido)ace-

tamido]-5-chlorobenzofenonu w 20 ml metanolu

i mieszaninę pozostawia na 2,5 godziny w tempe-

raturze wrzenia. Po odparowaniu roztworu w

próżni i dalszym postępowaniu jak w przykład-

zie I, otrzymuje się 1,1 g produktu z przykład-

u I.

Przykład IV. Do 100 ml alkoholu nasyconego

amoniakiem, dodaje się w temperaturze 0°C

1 g 2-[2-(N-acetoksycetamido)-acetamido]-5-chlo-

robenzofenonu i całość miesza się w ciągu 15 go-

dzin. Po odparowaniu rozpuszczalnika w próżni

rozpuszcza się osad w benzenie i ochładza się

roztwór. Po wyosobnieniu 0,31 g osadu o tem-

peraturze topnienia 125°—130°C i szybkim prze-

krystalizowaniu z acetonitrylu, otrzymuje się 0,13 g

2-(2-acetamido-2-aminoacetamido)-5-chlorobenzo-

fenonu o stałej temperaturze topnienia 140°—

142°C.

Dla $C_{17}H_{16}ClN_3O_3$
wyliczono: C—59,05; H—4,67; N—12,15; Cl—10,25
znaleziono: C—58,76; H—4,40; N—11,87; Cl—10,4

Ogrzewając ten związek w ksylenie w ciągu

2,5 godziny przeprowadza się go w 3-acetamido-7-

-chloro-1,3-dwuwodoro-5-fenilo-2H-1,4-benzodwu-

azepinonu-2, o temperaturze topnienia 272°—273°C.

Przykład V. Postępując jak w przykładzie

II, 7-chloro-1,3-dwuwodoro-3-formamido-5-fenilo-

-2H-1,4-benzodwuazepinonu-2 o temperaturze top-

nienia 243°—245°C przeprowadza się w 3-amino-

-7-chloro-1,3-dwuwodoro-5-fenilo-2H-1,4-benzo-
dwuazepinonu-2.

Przykład VI. Do 2 litrów metanolu nasyco-
nego amoniakiem, w temperaturze 25°C dodaje
się 1,5 litra metanolu i 70 g 2-[2-(N-acetoksyceta-
mido)-acetamido]-5-chlorobenzofenonu i otrzyma-
ny roztwór ogrzewa do temperatury 60°C w cią-
gu 2 godzin. Po 1,5 godzinnym ogrzewaniu w tem-
peraturze wrzenia stęży się go do objętości 350 ml
pod ciśnieniem atmosferycznym, a następnie och-
ładza do temperatury 40°C. Po dodaniu 8,4 ml
lodowatego kwasu octowego mieszaninę ochładza
się powoli mieszając, do temperatury 20°C i kon-
tynuuje mieszanie w ciągu dalszych 4 godzin. Po
1-godzinnym ochłodzeniu do temperatury 0°C, od-
sączeniu i przemyciu osadu 3X20 ml metanolu,
otrzymuje się 38,4 g 3-acetamido-7-chloro-1,3-dwu-
wodoro-5-fenilo-2H-1,4-benzodwuazepinonu-2 o
temperaturze topnienia 272°—274°C (rozkład). Ba-
dania na zwierzętach doświadczalnych wykazują
przeciwdrgawkowe właściwości tego związku.

Przykład VII. Do 50 ml stężonego kwasu
chlorowodorowego dodaje się stopniowo 10 g pro-
duktu z przykładu VI w ciągu 5 minut w tempe-
raturze 25°C i miesza w ciągu 19 godzin, po czym
ochładza do temperatury 15°C. Następnie dodaje
się 20 g lodu, 120 ml wody i ostrożnie wprowadza
35 ml wodorotlenku amonowego (niecałkowicie zo-
bojętnienie). Po 1-godzinnym mieszaniu w tempe-
raturze 10°C i odsączeniu, otrzymuje się 8,6 g
chlorowodoru 3-amino-7-chloro-1,3-dwuwodoro-
-5-fenilo-2H-1,4-benzodwuazepinonu-2, o tempe-
raturze topnienia 204°—205° (rozkład), który wzra-
sta do 211°—212°C po przekrystalizowaniu pro-
duktu z wody.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych 3-acyloamido-5-
-arylo-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuazepi-
nonów-2 o wzorze ogólnym przedstawionym
na rysunku, w którym X i Y oznaczają wod-
ór, grupę alkilową, chlor, brom, grupę nitro-
wą, niższą grupę chlorowcoalkilową lub grupę
alkilosulfonylową, R i R' oznaczają wodór,
grupę alkilową lub aralkilową, a Ar oznacza
podstawioną lub nie podstawioną grupę ary-
lową, zwłaszcza grupę fenylową, **znamienny**
tym, że keton 2-[2-(N-acyloksyacyloamido)-acy-
loamido]-fenyloarylowy wprowadza się w re-
akcję z amoniakiem, utworzony jako produkt
pośredni keton 2-(2-acyloamido-2-amino-acylo-
amido)-fenyloarylowy ewentualnie po wyosob-
nieniu poddaje odwodnieniu z jednoczesnym
zamknięciem pierścienia, a otrzymany 3-acylo-
amido-5-arylo-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzo-
dwuazepinonu-2, ewentualnie hydrolizuje się
do 3-amino-5-arylo-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-ben-
zodwuazepinonu-2.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że
reakcję z amoniakiem prowadzi się w niższym
alkanolu nasyconym amoniakiem.
3. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**,
że hydrolizę prowadzi się za pomocą kwasu,
na przykład chlorowcowodorowego w niższym
alkanolu.

