

2

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

68 523

Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12p,5

Zgłoszono: 15.I.1968 (P. 148 190)

Pierwszeństwo: 18.I.1967 Francja

MKP C07d 41/08

Opublikowano: 15.XII.1973

UKD

Właściciel patentu: Rhône-Poulenc S.A., Paryż (Francja)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 10, 11-dwuwodorodwubenzo [b, f] azepiny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych 10, 11-dwuwodorodwubenzo[b,f]azepiny o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza rodnik alkilowy o 1—5 atomach węgla, ewentualnie w postaci soli lub czwartorzędowych pochodnych amoniowych.

Sposobem według wynalazku, nowe związki o wzorze ogólnym 1 wytwarza się przez redukcję związku o wzorze 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, przez działanie sodu w pierwszorzędowym, nasyconym alkoholu alifatycznym o 2—6 atomach węgla, np. butanolu, lub amalgamatu sodu.

Związki o wzorze ogólnym 2, które są związkami nowymi, wytwarza się wychodząc z odpowiednich ketonów o wzorze ogólnym 3 przy zastosowaniu każdej znanej metody wytwarzania oksymów.

Związki o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, wytwarza się według niemieckiego opisu patentowego nr 1 142 870. Metoda ta polega na alkilowaniu związku o wzorze 4 za pomocą związku o wzorze ogólnym $R'_1 - X$, w którym R'_1 ma wyżej podane znaczenie dla R_1 z wyjątkiem atomu wodoru, a X oznacza resztę reaktywnego estru, taką jak atom chlorowca lub resztę estru kwasu siarkowego lub sulfonowego, taką jak grupa metanosulfonyloksylowa lub p-toluenosulfonyloksylowa, i na następnej hydrolizie otrzymanego produktu przejściowego o wzorze 5.

2

Nowe związki o wzorze ogólnym 1 ewentualnie oczyszcza się metodami fizycznymi, takimi jak destylacja, krystalizacja, chromatografia, albo chemicznymi, takimi jak przeprowadzenie w sól, krystalizacja soli i następny rozkład w środowisku alkalicznym. W operacjach tych charakter anionu soli jest obojętny, jedynym warunkiem jest, aby sól była dokładnie określona i łatwo krystalizowała.

Nowe związki utworzone sposobem według wynalazku można przeprowadzić w sole addycyjne z kwasami i w czwartorzędowe sole amoniowe.

Sole addycyjne otrzymuje się działając na nowe związki kwasami w odpowiednich rozpuszczalnikach. Jako rozpuszczalniki organiczne stosuje się na przykład alkohole, eter, ketony albo rozpuszczalniki chlorowane. Utworzoną sól wytrąca się po ewentualnym zatężeniu roztworu i oddziela przez odsączenie lub dekantację.

Czwartorzędowe sole amoniowe otrzymuje się działaniem nowych związków na estry, ewentualnie w rozpuszczalniku organicznym, w temperaturze pokojowej albo szybciej przy słabym ogrzaniu.

Nowe związki według wynalazku oraz ich sole addycyjne i czwartorzędowe sole amoniowe wykazują interesujące właściwości farmakodynamiczne. Wykazują one bardzo dużą aktywność na ośrodkowy układ nerwowy jako środki antydepresyjne i przeciwbólne, jak również dobrą aktywność

jako środki przeciwkonwulsyjne i uspokajające. Mają one dobre wyniki w próbach fizjologicznych przeprowadzonych na zwierzętach w dawkach 5–30 mg na kg wagi zwierzęcia.

Szczególnie interesującym związkiem z grupy związków o wzorze ogólnym 1 jest 5-metylo-10-metyloamino-10, 11-dwuwodorodwubenzo [b, f] azepina.

Do użytku leczniczego stosuje się nowe związki bądź w postaci zasad, bądź w postaci farmakologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych albo czwartorzędowych soli amoniowych, to jest nietoksycznych w stosowanych dawkach.

Jako przykłady farmakologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych można wymienić sole z kwasami mineralnymi (takie jak chlorowodorki, siarczany, azotany, fosforany) albo z kwasami organicznymi (takie jak octany, propioniany, bursztyniany, benzoesany, fumarany, maleiniany, winiany, teofilinoctany, salicylany, fenoloftaleiniany, dwumetyleno-β-hydroksynaftoesany albo podstawione pochodne tych kwasów.

Jako przykłady farmakologicznie dopuszczalnych czwartorzędowych soli amoniowych można wymienić pochodne estrów kwasów mineralnych albo organicznych, takich jak chloro-, bromo- albo jodometanole chloro-, bromo- lub jodoetanole, -allilany albo benzylany, siarczany metylu albo siarczany etylu, benzenosulfoniany albo podstawione pochodne tych związków.

Przytoczone przykłady wyjaśniają sposób według wynalazku, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Do roztworu zawierającego 19 g 5-metylo-10-hydroksyimino-10, 11-dwuwodorodwubenzo [b, f] azepiny w 200 ml butanolu, o temperaturze 100°C, dodaje się porcami w ciągu 90 minut 13 g sodu. Mieszanie reakcyjną ogrzewa się następnie pod chłodnicą zwrotną do temperatury wrzenia butanolu w ciągu 20 minut aż do całkowitego zaniknięcia sodu. Po ochłodzeniu dodaje się do mieszaniny 160 ml wody destylowanej i odparowuje się połowę ilości rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem (20 mm Hg). Następnie dodaje się 150 ml wody destylowanej, a pozostały butanol odparowuje się pod ciśnieniem normalnym. Otrzymaną zawiesinę wodną rozcieńcza się 700 ml wody destylowanej i ekstrahuje 150 ml eteru. Zdekantowany roztwór wodny przemywa się następnie dwa razy 200 ml eteru ogółem. Połączone roztwory eterowe ekstrahuje się 6 razy 300 ml roztworu wodnego 2n kwasu metanosulfonowego ogółem. Połączone kwaśne roztwory wodne alkalizuje się 100 ml 10n ługu sodowego i ekstrahuje trzykrotnie ogółem 350 ml eteru. Połączone roztwory eterowe przemywa się do odczynu obojętnego trzykrotnie ogółem 300 ml wody destylowanej, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostałość (16,5) g rozpuszcza się w 20 ml wrzącego tlenu izopropylu.

Po 4 godzinach chłodzenia w temperaturze 3°C powstałe kryształy odsąca się, przemywa 2 razy ogółem 20 ml lodowatego tlenu izopropylu i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem (20 mm Hg). Otrzymuje się 11,5 g 5-metylo-10-amino-10, 11-dwuwodorodwubenzo [b, f] azepiny o tempera-

turze topnienia 93°C. Związek czysty (temperatura topnienia = 96°) otrzymuje się przez wytworzenie chlorowodorku w etanolu, następnie przeprowadzenie go w zasadę, którą przekrystalizowuje się w acetonitrylu.

Wyjściową 5-metylo-10-hydroksyimino-10, 11-dwuwodorodwubenzo [b, f] azepinę wytwarza się jak następuje: 5-metylo-10-keto-10, 11-dwuwodorodwubenzo [b, f] azepinę (temperatura topnienia = 104°C) wytwarza się według niemieckiego opisu patentowego nr 1 142 870. 53,3 g 5-metylo-10-hydroksyimino-10, 11-dwuwodorodwubenzo [b, f] azepiny (temperatura topnienia = 196°C) otrzymuje się działaniem nadmiaru hydroksylaminy na 60 g 5-metylo-10-keto-10, 11-dwuwodorodwubenzo [b, f] azepiny w środowisku wodno-etanolowym ogrzewając pod chłodnicą zwrotną.

Przykład II. 335 g amalgamatu sodowego o zawartości 2,5% sodu i 10 g 5-etylo-10-hydroksyimino-10, 11-dwuwodorodwubenzo [b, f] azepiny ogrzewa się w temperaturze 70°C w 320 ml 95% etanolu do całkowitego zużycia sodu z amalgamatu. W czasie operacji tej wartość pH środowiska reakcyjnego utrzymuje się około 6 przez dodanie ogółem 30 ml kwasu octowego. Po zakończonej reakcji zregenerowaną rtęć usuwa się przez dekantację. Fazę wodno-etanolową zateża się pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości około 50 ml, po czym rozcieńcza 500 ml wody destylowanej i alkalizuje wodnym roztworem węglanu sodowego. Otrzymany olej w zawiesinie ekstrahuje się trzy razy ogółem 300 ml eteru. Połączone roztwory eterowe ekstrahuje się pięć razy 500 ml 2n wodnego roztworu kwasu metanosulfonowego. Kwaśne roztwory wodne alkalizuje się 100 ml 10n ługu sodowego. Wydzielony olej ekstrahuje się trzy razy ogółem 450 ml eteru, ekstrakty eterowe przemywa się dwa razy ogółem 200 ml wody destylowanej, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje. Otrzymaną pozostałość (7,5 g) rozpuszcza się w 20 ml wrzącego heptanu.

Po 24 godzinach ochładzania w temperaturze 3°C powstałe kryształy odwirowuje się, przemywa 10 ml heptanu i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem (20 mm Hg). Otrzymany produkt (6,7 g o temperaturze topnienia = 89°C) oczyszcza się przez przekrystalizowanie fumaranu z etanolu (8,2 g o temperaturze topnienia = 200°C), powrót do zasady i ponowne przekrystalizowanie z heptanu. Otrzymuje się 4,6 g 5-etylo-10-amino-10, 11-dwuwodorodwubenzo [b, f] azepiny topniejącej w temperaturze 90°C.

Wyjściową 5-etylo-10-hydroksyimino-10, 11-dwuwodorodwubenzo [b, f] azepinę wytwarza się następującym sposobem: 10-metoksydwubenzo [b, f] azepinę (temperatura topnienia 125°C) wytwarza się według szwajcarskiego opisu patentowego nr 375 721. 15,4 g 5-etylo-10-metoksydwubenzo [b, f] azepiny (temperatura topnienia 180°C) otrzymuje się działaniem amidku sodowego, a następnie jodku etylu w trójamidzie kwasu sześciometylofosforowego na 20 g 10-metoksydwubenzo [b, f] azepiny. 10,7 g 5-etylo-10-keto-10, 11-dwuwodorodwubenzo [b, f] azepiny (temperatura topnienia = 120°C) otrzymuje się działaniem rozcieńczonego kwasu

5

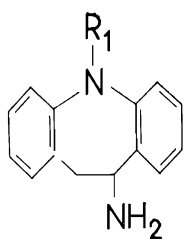
chlorowodorowego na 12,7 g 5-etylo-10-metoksydwubenzo [b,f] azepiny. 10,8 g 5-etylo-10-hydroksyimino-10, 11-dwuwodorodwubenzo [b,f] azepiny (temperatura topnienia = 207°C) otrzymuje się działaniem hydroksylaminy w nadmiarze na 10,5 g 5-etylo-10-kato-10, 11-dwuwodorodwubenzo [b,f] azepiny.

Zastrzenie patentowe

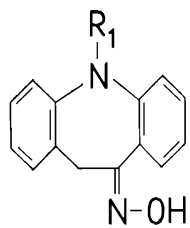
Sposób wytwarzania nowych pochodnych 10, 11-dwuwodorodwubenzo-[b,f] azepiny o wzorze ogólnym

6

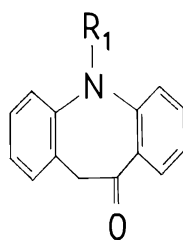
1, w którym R_1 oznacza rodnik alkilowy o 1-5 atomach węgla, ewentualnie w postaci soli lub czwartorzędowych pochodnych amoniowych, **znamienny tym**, że redukuje się oksym o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, działaniem alkoholu i sodu albo amalgamatu sodu, a następnie ewentualnie przeprowadza otrzymaną zasadę w sól addycyjną z kwasem lub czwartorzędową pochodną amoniową.



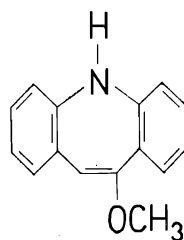
Wzór 1



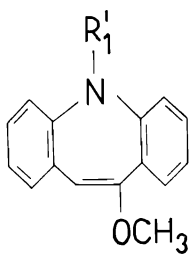
Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4



Wzór 5