

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

90070

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 23.06.73 (P. 163544)

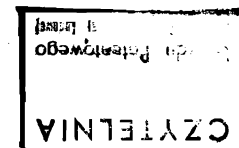
Pierwszeństwo: 23.06.72 Włochy

Zgłoszenie ogłoszono: 01.07.74

Opis patentowy opublikowano: 15.12.1977

MKP C07d 87/54

Int. Cl.² C07D 267/14



Twórcy wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Gruppo Lepetit S.p.A., Mediolan (Włochy)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 2,4-benzoksazepiny

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych związków farmakologicznie czynnych, stanowiących pochodne 2,4-benzoksazepiny. Związki te można przedstawić ogólnym wzorem 1, w którym R oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową i grupę benzyłową, R' i R'' niezależnie od siebie oznaczają atom wodoru lub grupę fenyłową, ewentualnie podstawioną, przy czym nie są to jednocześnie dwa atomy wodoru, zaś X oznacza atom wodoru, lub chlorowca, bądź niższą grupę alkoksylową.

Określenia „niższa grupa alkilowa” i „niższa grupa alkoksylowa” oznaczają grupy zawierające 1–4 atomów węgla, natomiast „podstawiona grupa fenyłowa” oznacza grupę fenyłową podstawioną atomami chlorowca, niższymi grupami alkilowymi lub niższymi grupami alkoksylowymi.

Sposób wytwarzania podstawowego układu, tj. siedmioczłonowego pierścienia skondensowanego z pierścieniem benzenowym, polega zasadniczo na reakcji fosgenu ze związkiem o wzorze 2, gdzie R, R', R'' i X mają znaczenie podane uprzednio.

Oczywiście zamiast fosgenu można tu zastosować inne środki karbonylujące, jak karbonylo-bis-imidazol, węglany niższych alkili lub 2-keto-1,3-dioksolan.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku okazały się aktywne w hamującym działaniu na ośrodkowy układ nerwowy. Wykazują one działanie nasenne i uspokajające oraz powodują obniżenie napięcia mięśniowego. Reprezentatywne dla omawianego wynalazku związki powodowały u badanych szczurów znoszenie stanów lękowych.

Jako miarę efektu uspokajającego przyjęto zmniejszenie samoistnej aktywności u myszy po międzyotrzewnowym podaniu efektywnej ilości związku, natomiast pogorszenie koordynacji ruchowej i odruchu postawy przyjęto za miarę własności nasennych. Własności obniżania napięcia mięśniowego szacowano w oparciu o obserwacje napięcia mięśni, natomiast efekt znoszenia lęku w oparciu o wtórnie uwarunkowaną reakcję ukrywania się.

W wyniku reprezentatywnych badań stwierdzono, że związki omówione w przykładach VII, VIII, XI, XVI, stosowane w ilościach od około 10 do około 100 mg na kilogram wagi ciała, wykazują szczególną aktywność. Te

cenne własności farmakologiczne są zwykle związane z jednoczesną niską toksycznością; LD₅₀ dla myszy wynosi zwykle powyżej 500 mg/kg.

Przykład I. 4-metylo-1-fenyl-4,5-dwuwodoro-2,4-benzoksazepin(1H)-on-3. Do mieszaniny 15,2 g 2-metyloaminometylobenzhydrolu i 12 g dokładnie rozdrobnionego węglanu sodu w 60 ml trójchloroetyleny dodano kroplami w temperaturze 0°C roztwór 7,5 g fosgeny w 30 ml trójchloroetyleny. Całość mieszało w ciągu 2 godz. w temperaturze pokojowej, po czym dodano 6 g węglanu sodu i ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godz. Stała sól, która wydzieliła się po ochłodzeniu, odsączono i przemyto eterem etylowym. Oble fazy organiczne zebrano i wykrystalizowano z nich produkt przez oziębienie roztworu. Otrzymano 5,3 g związku o temperaturze topnienia (po rekrystalizacji z etanolu) 163–166°C.

Przykład II–V. Sposobem opisanym w przykładzie I otrzymano z odpowiednich pochodnych benzhydrolu i około dwukrotnej równoważnikowo ilości fosgeny następujące związki:

4-metylo-1-fenyl-4,5-dwuwodoro-2,5-benzoksazepin(1H)-on-3 w ilości 7 g wychodząc z 15 g 2-etyloaminometylobenzhydrolu; temperatura topnienia produktu 111–113°C (po krystalizacji z eteru dwuizopropylowego).

1-fenyl-4-propyl-4,5-dwuwodoro-2,4-benzoksazepin(1H)-on-3 w ilości 0,5 g wychodząc z 15 g 2-propylaminometylobenzhydrolu; temperatura topnienia produktu 96–98°C (po krystalizacji z eteru dwuizopropylowego).

4-butyl-1-fenyl-4,5-dwuwodoro-2,4-benzoksazepin(1H)-on-3, w ilości 6 g, wychodząc z 10 g 2-butylaminometylobenzhydrolu; temperatura topnienia produktu 54–55°C (po krystalizacji z eteru dwuizopropylowego).

4-benzyl-1-fenyl-4,5-dwuwodoro-2,4-benzoksazepin(1H)-on-3 w ilości 5 g wychodząc z 8,5 g 2-benzylaminometylobenzhydrolu; temperatura topnienia produktu 104–106° (po krystalizacji z eteru dwuizopropylowego).

Przykład VI. 8-chloro-1-fenyl-4,5-dwuwodoro-2,4-benzoksazepin (1H)-on-3. Związek ten wytworzono sposobem zasadniczo opisanym w przykładzie I, z tym że 2-metyloaminometylobenzhydrol zastąpiono 2-amino-5-chlorobenzhydrol, zaś fosgen – karbonylobis-imidazolem. Produkt przekrystalizowany z octanu etylu charakteryzował się temperaturą topnienia 150–152°C; uzyskano go z wydajnością 41,3%.

Przykład VII. 8-chloro-4-metylo-1-fenyl-4,5-dwuwodoro-2,4-benzoksazepin(1H)-on-3. Sposobem opisanym w przykładzie I wychodząc z 11 g 2-metyloaminometylo-5-chlorobenzhydrolu i około dwukrotnej równoważnikowo ilości fosgeny otrzymano 8,4 produktu o temperaturze topnienia 131–134°C (po krystalizacji z metanolu).

Przykład VIII. 8-chloro-4-fenyl-4-propyl-4,5-dwuwodoro-2,4-benzoksazepin(1H)-on-3. Sposobem opisanym w przykładzie I wychodząc z 0,4 g 2-propylaminometylo-5-chlorobenzhydrolu i podwójnej równoważnikowo ilości fosgeny otrzymano 3,5 g produktu o temperaturze topnienia 103–104°C (po krystalizacji z ligroiny).

Przykład IX i X. Sposobem opisanym w przykładzie I i używając odpowiednich pochodnych benzhydrolu oraz około podwójnej równoważnikowo części fosgeny otrzymano następujące związki:

8-chloro-4-etylo-1-fenyl-4,5-dwuwodoro-2,4-benzoksazepin(1H)-on-3 w ilości 2,5 g wychodząc z 4 g 5-chloro-2-etyloaminometylobenzhydrolu; temperatura topnienia produktu po krystalizacji z eteru dwuizopropylowego 97–99°C.

4-butyl-8-chloro-1-fenyl-4,5-dwuwodoro-2,4-benzoksazepin(1H)-on-3 w ilości 10 g wychodząc z 10,6 g 2-butylaminometylo-5-chlorobenzhydrolu; temperatura topnienia po krystalizacji z eteru dwuizopropylowego 110°C.

Przykład XI. 4-butyl-5-fenyl-4,5-dwuwodoro-2,4-benzoksazepin(1H)-on-3. Do mieszaniny 8 g alkoholu 2-[α-(butylamino)-benzyl]-benzylowego i 8 g węglanu sodu w 50 ml trójchloroetyleny dodano kroplami w temperaturze 0°C 3,2 g fosgeny w 30 ml trójchloroetyleny. Całość mieszało w ciągu 1 godz. w temperaturze około 5°C i 1 godz. w temperaturze pokojowej, a następnie ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą w ciągu 9 godz. Po 4 godz. ogrzewania dodano 4 g węglanu sodu, celem związania chlorowodoru wywiązującego się w reakcji, a następnie kontynuowano ogrzewanie przez dalsze 5 godz. Mieszaninę reakcyjną oziębiono, odsączono wydzielony osad nieorganiczny, zaś rozpuszczalnik odparowano.

Pozostałość zmieszano z mieszaniną wodnego roztworu kwasu chlorowodorowego i eteru etylowego. Fazę wodną przemyto kolejno wodą i roztworem wodorowęglanu sodu i wysuszono nad siarczanem sodu. Po odsączeniu siarczanu sodu rozpuszczalnik odparowano, otrzymując 5 g surowego produktu, który oczyszczono chromatograficznie na żelu krzemionkowym stosując jako element benzen zawierający 3% eteru etylowego. Produkt przedestylowano otrzymując 1,5 g związku o temperaturze wrzenia 180°C pod ciśnieniem 0,4 mm Hg.

Przykład XII–XV. Stosując metodę opisaną w przykładzie XI, przy zastosowaniu odpowiedniej pochodnej alkoholu benzylowego i około podwójnej równoważnikowo ilości fosgeny, otrzymano następujące związki:

4-metylo-5-fenyl-4,5-dwuwodoro-2,4-benzoksazepin(1H)-on-3 w ilości 1,5 g wychodząc z 3 g alkoholu 2-[α -(metyloamino)-benzylo]-benzylowego; temperatura topnienia produktu po krystalizacji z eteru dwuizopropylowego wynosiła 128–130°C.

4-etylo-5-fenyl-4,5-dwuwodoro-2,4-benzoksazepin(1H)-on-3 w ilości 1,1 g wychodząc z 2,2 g alkoholu 2-[α -etyloaminobenzylo]-benzylowego; temperatura topnienia produktu po krystalizacji z eteru dwuizopropylowego wynosiła 162–163°C.

5-fenyl-4-propyl-4,5-dwuwodoro-2,4-benzoksazepin(1H)-on-3 w ilości 3,3 g wychodząc z 5,6 g alkoholu 2-[α -propyloaminobenzylo]-benzylowego; temperatura topnienia produktu po krystalizacji z eteru dwuizopropylowego wynosiła 70–72°C.

4-benzylo-5-fenyl-4,5-dwuwodoro-2,4-benzoksazepin(1H)-on-3 w ilości 4,6 g wychodząc z 5,3 g alkoholu 2-[α -benzyloaminobenzylo]-benzylowego; temperatura topnienia produktu po krystalizacji z eteru dwuizopropylowego wynosiła 101–103°C.

Przykład XVI. Postępując zasadniczo w sposób opisany w przykładzie XI i wychodząc z 2,3 g alkoholu 4-chloro-2-[α -(metyloamino)-benzylo]-benzylowego otrzymano po krystalizacji z lekkiej frakcji ropy naftowej 1,8 g produktu o temperaturze topnienia 156–158°C.

Przykłady XVII–XIX. Stosując metodę opisaną w przykładzie XI, przy zastosowaniu odpowiedniej pochodnej alkoholu benzylowego i około podwójnej równoważnikowo ilości fosgeny, otrzymano następujące związki:

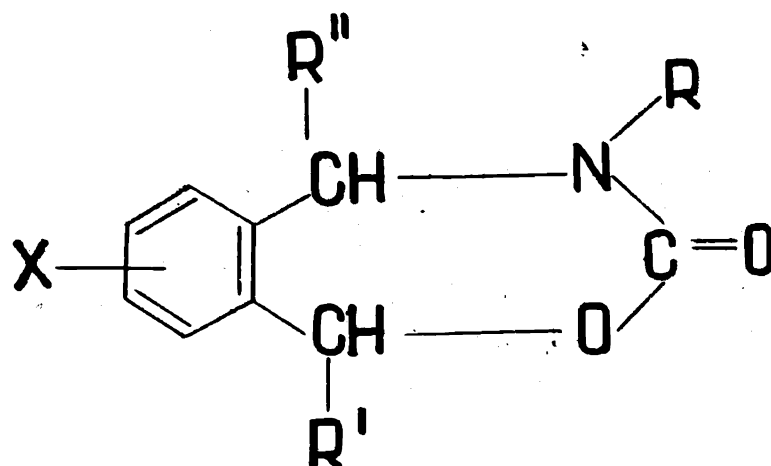
7-chloro-4-etylo-5-fenyl-4,5-dwuwodoro-2,4-benzoksazepin(1H)-on-3 w ilości 1,1 g wychodząc z 2,3 g alkoholu 4-chloro-2-[α -(etyloamino)-benzylo]-benzylowego; temperatura topnienia produktu po krystalizacji z eteru etylowego wynosiła 144–146°C.

7-chloro-5-fenyl-4-propyl-4,5-dwuwodoro-2,4-benzoksazepin(1H)-on-3 w ilości 4,5 g wychodząc z 6,3 g alkoholu 4-chloro-2-[α -(propyloamino)-benzylo]-benzylowego; temperatura topnienia produktu po krystalizacji z eteru etylowego wynosiła 134–137°C.

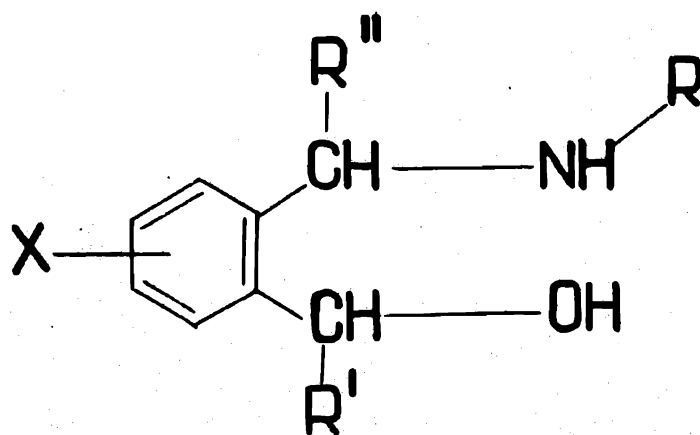
7-chloro-4-butylo-5-fenyl-4,5-dwuwodoro-2,4-benzoksazepin(1H)-on-3 w ilości 3,4 g wychodząc z 3,3 g alkoholu 4-chloro-2-[α -butyloamino)-benzylo]-benzylowego; temperatura topnienia produktu po krystalizacji z eteru etylowego wynosiła 164–167°C.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 2,4-benzoksazepiny o wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy lub rodnik benzylowy, R', R'' oznaczają niezależnie od siebie atom wodoru lub grupę fenylową ewentualnie podstawioną, przy czym nie są to jednocześnie dwa atomy wodoru, zaś X oznacza atom wodoru lub chlorowca, bądź niższą grupę alkoksylową, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze 2, w którym wszystkie symbole mają podane wyżej znaczenie, poddaje się reakcji ze środkiem karbonylującym, takim jak fosgen lub karbonylo-bis-imidazol, w obecności wodorotlenku lub węglanu metalu alkalicznego, w obojętnym rozpuszczalniku organicznym.



Wzór 1



Wzór 2