



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

227485

(11) (B1)

(51) Int. Cl.³

C 07 D 243/32

(22) Přihlášeno 23 06 82
(21) (PV 4744-82)

(40) Zveřejněno 26 08 83

(45) Vydáno 15 04 86

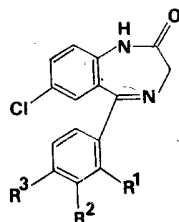
(75)

Autor vynálezu

VEJDELEK ZDENĚK ing. CSc., PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc., PRAHA

(54) Způsob přípravy substituovaných 5-aryl-7-chlor-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-onů

Vynález se týká způsobu přípravy substituovaných 5-aryl-7-chlor-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-onů obecného vzorce I,

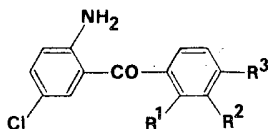


(I)

ve kterém buď R^1 je metyltioskupina a R^2 a R^3 jsou atomy vodíku, nebo R^1 je atom vodíku a R^2 a R^3 jsou potom stejné nebo různé a značí atom chloru nebo metoxyl.

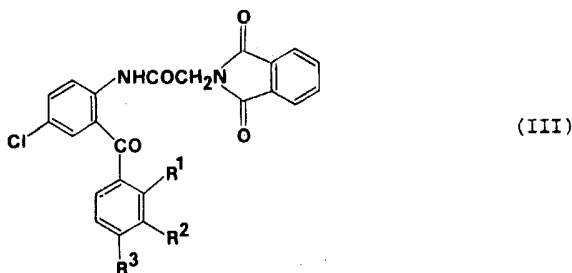
Látky vzorce I jsou v první řadě meziprodukty přípravy neutotropně a psychotropně účinných léčiv a dále jsou též samy o sobě mírně centrálně tlumivé a protikřečově účinné.

Způsob přípravy látek vzorce I podle tohoto vynálezu spočívá v reakci substituovaných 2-amino-5-chlorbenzofenonů obecného vzorce II,



(II)

ve kterém R^1 až R^3 značí totéž jako ve vzorci I, s ftalimidoacetylchloridem ve vroucím chloroformu a v následující hydrazinolýze získaných ftalimidových derivátů obecného vzorce III



ve kterém R^1 až R^3 značí opět totéž jako ve vzorci I. Hydrazinolýzou odhalená primární aminoskupina reaguje za podmínek reakce s ketoskupinou benzo-*fenonového* zbytku, takže dochází přímo k cyklizaci na žádané látky vzorce I.

Ftalimidoacetylchlorid je látkou známou (Balenovič K. a spol., J. Org. Chem. 16, 308 1951). Rovněž některé výchozí 2-amino-5-chlorbenzofenony vzorce II jsou známy; citece na příslušnou literaturu jsou uvedeny v příkladech. Pokud nejsou známy, je v příkladech popsán originální postup jejich syntézy. Hydrazinolýza probíhá v některých případech v nižších alkoholech, s výhodou v metanolu nebo etanolu, při teplotách okolo 60 °C.

V případě nízké rozpustnosti meziproduktů vzorce III je nutné hydrazinolýzu provést ve směsi nižšího alkoholu a pyridinu. Analogický postup byl použit v případě různě substituovaných 5-aryl-7-chlor-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-onů (NDR pat. 57 126; NSR vykládací spis 1 545 724; Švýc. pat. 573 929; Vejrdělek Z. a spol., Collect. Czech. Chem. Commun. 45, 3 593, 1980), avšak pro nyní popisované kombinace substituentů je nový.

Příklad 1

5-(2-metyltiofenyl)-7-chlor-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-on. K roztoku 20 g 2-amino-5-chlor-2'-metyltiobenzofenonu (US pat. 3 121 103) ve 100 ml chloroformu se přidá 23 g 80% ftalimidoacetylchloridu a směs se vaří 6 h pod zpětným chladičem. Po stání přes noc se roztok odpaří za sníženého tlaku, olejovitý roztok se smísí se 120 ml etanolu a ponechá za chladu krystalovat.

Další den se odsaje, promyje studenou směsí 5 ml chloroformu a 30 ml etanolu, potom ještě 50 ml etanolu a vysuší se ve vakuu. Získá se 31 g (93 %) surového 2-(ftalimidoacetyl)-5-chlor-2'-metyltiobenzofenonu tajícího při 196 až 197 °C. Analytický vzorek se získá krystalizací ze směsi chloroformu a etanolu; t. t. 199 °C.

K suspenzi 31 g předešlého ftalimidoderivátu v 500 ml metanolu se přidá 25 ml 18% roztoku hydrazinhydrátu a směs se zehřívá za míchání 3 h na teplotu 60 °C. Protože se ochlazením vylučuje směs produktu a ftalylhydrazinu, celá směs se odpaří ve vakuu do sucha a zbytek se rozdělí na základě rozpustnosti ftalylhydrazinu ve zředěném vodném amoniaku.

Nerozpuštěný žádaný produkt se odsaje, promyje zředěným vodným amoniakem a vodou a vysuší se ve vakuu. Získá se 19 g (90 %) téměř čistého 5-(2-metyltiofenyl)-7-chlor-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-onu tajícího při 183 až 184 °C. Literatura (Belg. pat. 632 685), která popisuje zcela jiný způsob přípravy této látky, pro ni uvádí t. t. 184 až 185 °C.

Příklad 2

5-(3,4-dimetoxyfenyl)-7-chlor-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-on. K roztoku 59 g 2-amino-5-chlor-3',4'-dimetoxybenzofenonu ve 250 ml chloroformu se přidá 56 g 82% ftalimidoacetylchloridu a směs se vaří 8 h pod zpětným chladičem. Za normálního tlaku se oddestiluje 230 ml chloroformu, k zbytku v baňce se přidá 240 ml etanolu a roztok se ponechá krystalovat při teplotě 3 až 5 °C.

Odsátím, promytím etanolem a vysušením se získá 95,5 g 2-(ftalimidoacetamido)-5-chlor-3',4'-dimetoxybenzofenonu tajícího při 243 až 244 °C. Analytický vzorek se získá rekrytalizací ze směsi chloroformu a etanolu, t. t. 245 °C.

Směs 70 g předešlé látky, 800 ml pyridinu, 200 ml etanolu a 80 ml 18% hydrazin-hydrátu se zahřívá za míchání 2,5 h na 60 až 65 °C. Potom se odpaří do sucha za sníženého tlaku, zbytek se míchá 20 min s roztokem 80 ml koncentrovaného hydroxidu amonného v 700 ml vody, odsaje se a promyje vodným amoniakem a vodou.

Po vysušení se surový produkt krystaluje rozpuštěním v 1 000 ml vroucího pyridinu, odpařením roztoku na objem 350 ml a stáním v chladu; získá se 43 g (90 %) 5-(3,4-dimetoxyfenyl)-7-chlor-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-onu tajícího při 286 až 288 °C. Další krystalizace z pyridinu již nevede k zvýšení teploty tání.

Výchozí 2-amino-5-chlor-3',4'-dimetoxybenzofenon nebyl v literatuře popsán. Lze jej připravit dále uvedeným postupem:

K roztoku 218 g 80% hydroxidu draselného ve 430 ml metanolu se za míchání přikape při 25 až 30 °C během 1,5 h roztok 53,6 g 3,4-dimetoxyfenylacetonitrilu a 61,0 g 4-chlor-nitrobenzenu ve 100 ml benzenu a směs se míchá 3 h při teplotě místnosti. Potom se přilije ke směsi roztoku 220 g chloridu amonného ve 1 400 ml vody a 250 ml benzenu, protřepe se a vyloučená látka se odsaje (32 g podílu tajícího při 130 až 135 °C).

Z filtrátu se oddělí benzenová fáze, vodná se extrahuje benzenem a extrakt se připojí k hlavní části benzenového roztoku. Promyje se 250 ml 5% roztoku chloridu sodného, vysuší se chloridem vápenatým a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se rozmíchá ve 140 ml etanolu a po stání přes noc v chladu se odsaje.

Získá se 33 g druhého podílu tajícího při 127 až 130 °C. Obsažené pevné podíly se spojí a chromatografují se na sloupci 1,3 kg oxidu hlinitého při eluci benzenem. Jako nejméně polární podíl se získá 59,6 g (69 %) homogenního 3-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-chlor-2,1-benzisoxazolu, který v čistém stavu taje při 143 až 144 °C.

Směs 33 g práškového železa, 61 ml etanolu, 33 ml vody a 90 ml kyseliny octové se vyhřeje na 50 °C. Potom se přeruší zahřívání a přidá se 60 g předešlého derivátu benzisoxazolu. Za míchání se opatrně přihřeje na 60 až 65 °C a když začne směs vřít (exotermní reakce), vaří se 2 h pod zpětným chladičem.

Po částečném ochlazení se extrahuje benzenem, extrakt se promyje vodou a nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitenu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří. Ve výtěžku 59,5 g (98 %) se získá homogenní žlutý 2-amino-5-chlor-3',4'-dimetoxybenzofenon tající při 124,5 až 126 °C. Analytický vzorek se získá rekrytalizací ze směsi benzenu a hexanu, t. t. 126 až 127 °C.

Příklad 3

5-(3-chlor-4-metoxyfenyl)-7-chlor-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-on. Reakcí 40 g 2-amino-5,3'-dichlor-4'-metoxybenzofenonu s 34 g 93% ftalimidoacetylchloridu ve 200 ml vroucího chloroformu se připraví podobně jako v předešlých příkladech 65,2 g (100 %) surového 2-(ftalimidoacetamido)-5,3'-dichlor-4'-metoxybenzofenonu tajícího při 188 až 190 °C. Krystalizací ze směsi etanolu a chloroformu se získá čistá látka, t. t. 190 až 191 °C.

Reakcí 66 g předešlého ftalimidoderivátu s 50 ml 19% hydrazinhydrátu v 1 000 ml metanolu při 60 až 65 °C a následující separací vzniklého ftalylhydrazinu od produktu, což se provede analogicky, jako to bylo popsáno v předešlých příkladech, se získá 43,5 g (95 %) surového 5-(3-chlor-4-metoxy-fenyl)-7-chlor-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-onu, který po krystalizaci ze směsi pyridinu a etanolu taje při 272 až 273 °C.

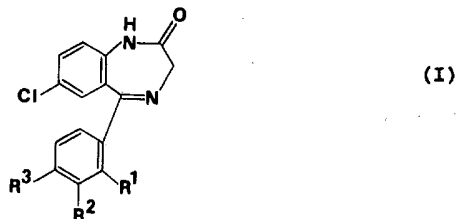
Výchozí 2-amino-5,3'-dichlor-4'-metoxybenzofenon je látkou v literatuře nepopsanou a lze jej získat analogicky, jak je to popsáno v předchozím příkladu ve dvou reakčních stupních:

Reakcí 3-chlor-4-metoxyfenylacetonitrilu (Belg. pat. 704 368) s 4-chlornitrobenzenem a roztokem hydroxidu draselného v metanolu za přítomnosti benzenu se získá v 66 % výtěžku 3-(3-chlor-4-metoxyfenyl)-5-chlor-2,1-benzisoxazol tající při 183 °C (benzen).

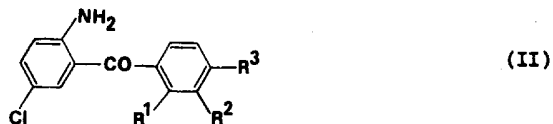
Redukcí této látky železem ve směsi kyseliny octové, vody a etanolu se získá v 97% výtěžku 2-amino-5,3'-dichlor-4'-metoxybenzofenon tající při 153 až 154 °C (cyklohexan).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

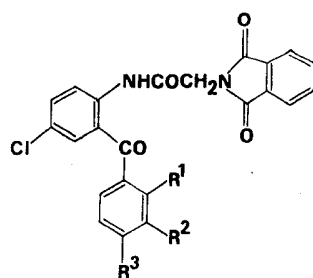
Způsob příprava substituovaných 5-aryl-7-chlor-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-onů obecného vzorce I,



ve kterém buď R^1 je metyltioskupina a R^2 a R^3 jsou stomy vodíku, nebo R^1 je atom vodíku a R^2 a R^3 jsou stejné nebo různé a značí atom chloru nebo metoxyl, vyznačující se tím, že se reakcí substituovaných 2-amino-5-chlorbenzofenonů obecného vzorce II,



ve kterém R^1 až R^3 značí totéž jako ve vzorci I, s ftalimidoacetylchloridem ve vroucím chloroformu připraví ftalimidové deriváty obecného vzorce III,



(III)

ve kterém R¹ až R³ značí opět totéž jako ve vzorci I, které se podrobí hydrazinolýze v metanolu, etanolu nebo jejich směsích s pyridinem při teplotách 50 až 80 °C.