

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

61529

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12 q, 24

Zgłoszono: 16.IV.1966 (P 139 317)

Pierwszeństwo: 11.II.1966 Szwajcaria

MKP C 07 d, 51/

Opublikowano: 25. I. 1971

CZYTELNIA

UKD
Urzędu Patentowego
Państwa Rzeczypospolitej

Właściciel patentu: J.R. Geigy A.G., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych oksepiny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych oksepiny, o ogólnym wzorze 1, w którym n oznacza 2 albo 3, X oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, hydroksyalkilowy lub alkanoiloksyalkilowy, a Y i Z oznaczają atom wodoru, atom chlorowca do liczby atomowej 35 albo niższe rodniki alkilowe lub alkoksylowe, oraz ich soli addycyjnych z kwasami organicznymi i nieorganicznymi.

Stwierdzono, że związki o wzorze 1 oraz ich sole z kwasami nieorganicznymi i organicznymi posiadają cenne właściwości farmakologiczne. Działają one hamująco na układ centralny, wykazują działanie potęgujące narkozę, działanie uspakajające, przeciwkonwulsyjne, co charakteryzuje te związki jako środki uspakajające — neuroleptyki, które znajdują zastosowanie w leczeniu chorób psychicznych oraz stanów strachu i napięcia. Związki te oddziałują także na układ obwodowy, na przykład działają antagonistycznie w stosunku do histaminy i spazmolitycznie na mięśnie.

W związkach o wzorze ogólnym 1, X jako niższy rodnik alkilowy oznacza rodnik metylowy, etylowy, propylowy, izopropylowy, butylowy, izobutylowy, albo II-rzęd.-butylowy, a jako grupa hydroksyalkilowa oznacza grupę 2-hydroksyetylową, 3-hydroksypropylową, albo 2-metylo-3-hydroksypropylową i jako grupa alkanoiloksyalkilowa oznacza grupę 2-acetoksyetylową, 2-propionyloksyetylową, 3-acetoksypropylową, 2-metylo-3-acetoksy-

2

propylową, 3-propionyloksypropylową, 2-metylo-3-propionyloksypropylową, 2-trójmetyloacetyloksyetylową, 3-trójmetyloacetyloksypropylową albo też 2-metylo-3-trójmetyloacetyloksypropylową.

Y i Z mogą być takie same albo różne i jako podstawniki pierścienia benzenowego mogą występować w położeniu 1, 2, 3 albo 4 względnie w położeniu 6, 7, 8 lub 9, a przede wszystkim w położeniu 2 i 8. Y i Z jako niższe rodniki alkilowe oznaczają na przykład rodnik metylowy, etylowy, propylowy, izopropylowy, butylowy albo izobutylowy, a jako niższe rodniki alkoksylowe oznaczają na przykład rodnik metoksyowy, etoksyowy, propoksyowy, izopropoksyowy, butoksyowy albo izobutoksyowy.

Sposób według wynalazku polega na tym, że związek o wzorze 2, w którym Y i Z mają wyżej podane znaczenie, a Hal oznacza atom chlorowca, zwłaszcza chloru albo bromu wprowadza się w reakcję w obecności zasadowego środka kondensującego korzystnie w środowisku rozpuszczalnika albo rozcieńczalnika, ze związkiem o wzorze ogólnym 3, w którym X i n mają wyżej podane znaczenie ewentualnie produkt reakcji — związek o ogólnym wzorze 1, zawierający atom wodoru jako rodnik X poddaje się reakcji z niższym tlenkiem alkilenu, albo ze zdolnym do reakcji monoestrem niższego alkanodiolu, lub też ze zdolnym do reakcji estrem niższego alkanoiloksyalkanolu albo ze zdolnym do reakcji estrem niższego alka-

nolu jak metanol i otrzymany związek o wzorze ogólnym I ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym lub organicznym. Jako rozpuszczalnik albo rozcieńczalnik stosuje się węglowodory jak na przykład benzen, toluen, ksylen, niższe alkanole jak metanol albo etanol albo też amid kwasu alkanokarboksylowego jak dwumetyloformamid.

Reakcję prowadzi się w temperaturze w zakresie 60—200°C, przy czym zależnie od temperatury rozpuszczalnika jak i od wymaganej temperatury reakcji, proces prowadzi się w naczyniu zamkniętym. Korzystnym jest dodawanie jako wiążącego kwasu nadmiaru aminy o ogólnym wzorze 3 albo III-rzed. zasady organicznej jak pirydyna, lutydyna, kolidyna, chinolina, albo chinaldyna. Zasady te stosowane w nadmiarze mogą służyć także jako rozpuszczalnik. Jako środek wiążący stosuje się też węglany metali alkalicznych albo węglany metali ziem alkalicznych jak węglan sodowy lub węglan wapniowy, które najlepiej jest stosować w acetonie albo w roztworze wodnym niższego alkanolu jak etanol.

Jeżeli w związkach o wzorze ogólnym 1, X oznacza atom wodoru, wówczas taki związek w celu wprowadzenia niższej grupy hydroksyalkilowej lub alkanoiloksyalkilowej albo alkilowej do grupy piperazynowej albo sześciowodoru-1H-1,4-dwuażepinowej w położeniu 4, poddaje się reakcji na przykład z β -bromo-etanolem, β -p-toluenosulfonyloksy-etanolem, octanem β -bromoetylu albo też z bromkiem metylu lub bromkiem etylu w obecności odpowiedniego środka wiążącego kwasy jak na przykład węglanu potasowego albo węglanu sodowego, w środowisku organicznego rozpuszczalnika jak benzen, toluen, aceton albo butanon albo też wprowadza się w reakcję z tlenkiem alkilenu jak tlenek etylenu lub tlenek propylenu w środowisku obojętnego rozpuszczalnika organicznego.

Związki wyjściowe o wzorze ogólnym 2, otrzymuje się na przykład jeżeli wychodząc ze znanego dwubenzenu [b, f] oksepim-10-(11H)-onu albo z jego pochodnych podstawionych w pierścieniu benzenowym wytwarzanych sposobem analogicznym, poddaje się je reakcji z chlorowcem, zwłaszcza bromem albo chlorem korzystnie w środowisku rozpuszczalnika albo rozcieńczalnika jak na przykład w dwusiarczku węgla.

Otrzymane sposobem według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza się znanym sposobem w sole addycyjne z kwasami nieorganicznymi i organicznymi, na przykład dodając do roztworu związku o wzorze ogólnym 1 w rozpuszczalniku organicznym pożądanego jako składnika soli kwasu albo jego roztworu. Korzystnie do reakcji tej stosuje się rozpuszczalnik organiczny, w którym powstająca sól jest trudno rozpuszczalna co pozwala na oddzielenie jej przez odsączenie. Do takich rozpuszczalników należy na przykład metanol, metanol (eter albo etanol) eter etylowy.

Jako leki można stosować zamiast wolnych zasad ich nietoksyczne sole addycyjne z kwasami to jest sole z kwasami których aniony w stosowanych dawkach są farmaceutycznie dopuszczalne.

Poza tym korzystnym jest, aby sole stosowane jako leki, dobrze krystalizowały i były niehigroskopijne lub tylko w małym stopniu higroskopijne. Do wytwarzania soli związków o wzorze ogólnym 1, stosuje się następujące kwasy: kwas chlorowodorowy, bromowodorowy, siarkowy, fosforowy, metanosulfonowy, etanosulfonowy, β -hydroksyetanosulfonowy, octowy, jabłkowy, winowy, cytrynowy, mlekowy, szczawiowy, bursztynowy, fumarowy, maleinowy, benzoowy, salicylowy, fenyl-octowy, migdałowy i embonowy.

Nowe środki biologiczne czynne podaje się doustnie, doodbytniczo i pozajelitowo. Dzielne dawki wolnych zasad albo ich nietoksycznych soli wahają się w granicach 10—800 mg dla dorosłych. Odpowiednie postacie dawek jednostkowych jak drażetki, tabletki, czopki albo ampulki zawierają przeważnie 5—50 mg środka biologicznie czynnego otrzymanego sposobem według wynalazku albo jego nietoksycznej soli. Poza tym wchodzi w rachubę postacie stosowania nie dawkowane jako syropy.

Postacie dawek jednostkowych do stosowania doustnego zawierają przeważnie 1—90% związku o ogólnym wzorze 1 albo jego nietoksycznej soli jako środka biologicznie czynnego. Są to tabletki i drażetki, które wytwarza się łącząc substancję czynną ze stałym sproszkowanym nośnikiem jak laktoza, sacharoza, sorbit, mannit; ze skrobią jak skrobia ziemniaczana, skrobia kukurydziana albo amylopektyna; dalej ze sproszkowanym blaszcem, albo sproszkowaną pulpą cytrusową; z pochodnymi celulozy albo żelatyną, ewentualnie z dodatkiem środka nadającego poślizg jak stearynian magnezowy albo stearynian wapniowy albo poliglikole o odpowiednim ciężarze cząsteczkowym.

Rdzenie drażetek powleka się stężonym roztworem cukru, który może jeszcze zawierać gumę arabską, talk i albo dwutlenek tytanu albo też powleka się lakierem rozpuszczonym w lotnym rozpuszczalniku organicznym albo w mieszaninie rozpuszczalników. Powłoki takie mogą też zawierać barwniki służące do odróżnienia dawek środka biologicznie czynnego.

Jako postacie dawek jednostkowych do stosowania doodbytniczo wchodzi w rachubę na przykład czopki, które składają się z kombinacji substancji czynnej albo jej odpowiedniej soli z podstawą tłuszczową obojętną albo też czopki żelatynowe, które zawierają kombinację substancji czynnej albo jej odpowiedniej soli z poliglikolami etylenowymi o odpowiednim ciężarze cząsteczkowym.

Ampulki do podawania pozajelitowego, zwłaszcza domięśniowego zawierają przeważnie rozpuszczalną w wodzie sól substancji czynnej w stężeniu 0,5—5% i jeśli to jest pożądanie łącznie z odpowiednim środkiem stabilizującym i substancją buforową w roztworze wodnym.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej sposób wytwarzania nowych związków o wzorze ogólnym 1 i dotychczas nieopisanych związków pośrednich nie ograniczając jednak zakresu wynalazku. Temperatury podano w stopniach Celsjusza.

Przykład I. a) Do roztworu 22 g 4-mety-

lopiperazyny w 80 ml absolutnego benzenu wkrapla się mieszając w ciągu pół godziny roztwór 29 g 11-bromodwubenzo [b, f] oksepin-10(11H)-onu w 200 ml absolutnego benzenu i miesza się dalej w ciągu 20 godzin w temperaturze 50—55°. Następnie roztwór reakcyjny przemywa się 500 ml wody i fazę organiczną akstrahuje 2 n kwasem solnym. Kwaśny wyciąg alkaliczuje się stężonym ługiem sodowym i wytrąconą zasadę ekstrahuje eterem, wyciąg eterowy przemywa wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje pod próżnią. Pozostałość rozpuszcza się w suchym acetonie i zakwasza absolutnym etanolem w roztworze kwasu solnego w obecności wskaźnika kongo. Wytrącony dwuwodzien dwuchlorowodoru 11-(4-metylo-1-piperazynylo)-dwubenzo [b, f] oksepin-10(11H)-onu odsąca się na nuczcy, przemywa suchym acetonem i krystalizuje z absolutnego etanolu. Wykazuje on temperaturę topnienia 177—198° z rozkładem.

Związek wyjściowy 11-bromodwubenzo-[b, f]-oksepin-10(11H)-on otrzymuje się następująco:

b) 52,5 g dwubenzo [b, f] oksepin-10(11H)-onu rozpuszcza się w 250 ml dwusiarczku węgla i do otrzymanego roztworu wkrapla mieszając w ciągu 1 godziny w temperaturze 0—5°C 40 g bromu w 140 ml dwusiarczku węgla. Brunatna mieszanina reakcyjna, którą miesza się dalej przez 1 godzinę odbarwia się, po czym odparowuje się ją pod próżnią, pozostałość przekrystalizowuje z etanolu i otrzymuje się 11-bromodwubenzo [b, f] oksepin-10(11H)-on o temperaturze topnienia 94,5—96,8°.

Przykład II. 29 g 11-bromodwubenzo [b, f] oksepin-10(11H)-onu w 180 ml suchego acetonu wkrapla się mieszając w ciągu 30 minut do 29 g 1-piperazynoetanolu w 100 ml suchego acetonu i roztwór reakcyjny ogrzewa się w ciągu 5 godzin do temperatury wrzenia, po czym mieszaninę reakcyjną odparowuje pod próżnią i pozostałość rozpuszcza w eterze. Roztwór eterowy przemywa się wodą, ekstrahuje 2 n kwasem solnym i kwaśny wyciąg alkaliczuje stężonym ługiem sodowym. Wydzieloną zasadę rozpuszcza się w eterze, roztwór eterowy przemywa wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje pod próżnią. Jasnopomarańczową pozostałość rozpuszcza się w suchym acetonie, po czym roztwór acetonowy zakwasza absolutnym etanolem w roztworze kwasu solnego w obecności wskaźnika kongo. Wytrącony dwuchlorowodorek 11-[4-(2-hydroksyetylo)-1-piperazy-

nylo]-dwubenzo [b, f] oksepin-10(11H)-onu odsąca się na nuczcy, przemywa suchym acetonem i przekrystalizowuje z etanolu temperatura topnienia wynosi 185—189° z rozkładem.

5

Przykład III. a) Sposobem według przykładu I a) z 2-chloro-11-bromodwubenzo-[b, f] oksepin-10(11H)-onu i 4-metylo-1-piperazyny otrzymuje się wrodzien dwuchlorowodoru 2-chloro-11-(4-metylo-1-piperazynylo)-dwubenzo [b, f] oksepin-10(11H)-onu o temperaturze topnienia 218—225° z rozkładem i

10

b) postępując jak w przykładzie I b) z 2-chloro-dwubenzo [b, f] oksepin-10(11H)-onu i bromu otrzymuje się produkt pośredni 2-chloro-11-bromodwubenzo [b, f] oksepin-10(11H)-on o temperaturze topnienia 111—113,8°C (z etanolu).

15

Przykład IV. Analogicznie jak w przykładzie II otrzymuje się z 2-chloro-11-bromodwubenzo [b, f] oksepin-10(11H)-onu i 1-piperazynyloetanolu chlorowodorek 2-chloro-11-[4-(2-hydroksyetylo)-1-piperazynylo]-dwubenzo [b, f] oksepin-10(11H)-onu o temperaturze topnienia 189—193° (z absolutnego etanolu) z rozkładem.

20

25

Zastrzeżenie patentowe

30

Sposób wytwarzania nowych pochodnych oksepinu o wzorze ogólnym 1, w którym n oznacza 2 albo 3, X oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową, hydroksyalkilową lub alkanoiloksyalkilową, a Y i Z oznaczają atom wodoru lub atom chlorowca do liczby atomowej 35 lub niższą grupę alkilową albo alkoksylową, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym Hal oznacza atom chlorowca, a Y i Z mają wyżej podane znaczenie, wprowadza się w reakcję w obecności zasadowego środka kondensującego ze związkiem o wzorze ogólnym 3, w którym X i n mają wyżej podane znaczenie, i w przypadku, gdy w otrzymanym związku o wzorze 1, X oznacza atom wodoru, poddaje się otrzymany związek o wzorze 1 reakcji z niższym tlenkiem alkilenu lub ze zdolnym do reakcji monoestrem niższego alkanodiolu, albo ze zdolnym do reakcji estrem niższego alkanoiloksyalkanolu lub też ze zdolnym do reakcji estrem niższego alkanolu i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym lub organicznym.

35

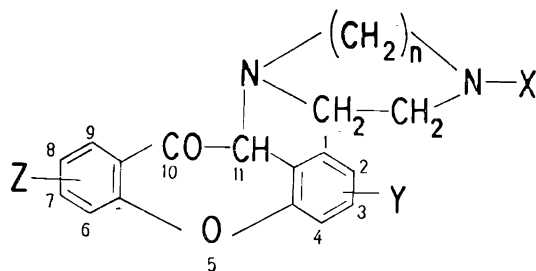
40

45

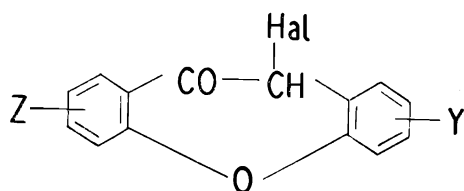
50

Dokonano dwóch poprawek

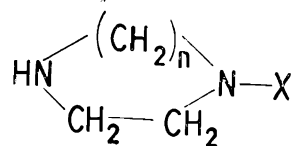




Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3