



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 21.12.1971 (P. 152334)

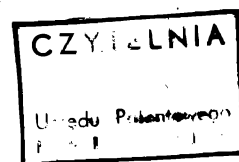
Pierwszeństwo: 21.12.1970 Japonia

Zgłoszenie ogłoszono: 25.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 15.10.1976

MKP C07d 53/06

Int. Cl.² C07D 243/24



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Sankyo Company Limited, Tokio (Japonia)

Sposób wytwarzania pochodnych benzodwuzepiny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych benzodwuzepiny o wzorze ogólnym 1, w którym R¹, R² i R⁵ takie same lub różne oznaczają atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, niższy rodnik alkoksylowy, atom chlorowca, grupę nitrową, cyjanową, trójfluorometylową, wodorotlenową, niższą grupę alkilową, grupę karboksylową, alkoksycarbonylową, acylową, karbamoilową, N-jednoalkilo i N,N-dwu-alkilo-podstawioną grupę karbamoilową, aminową, N-jednoalkilo- i N,N-dwu-alkilo-podstawioną grupę aminową, grupę acyloaminową, acyloksylową, alkilosulfonylową lub alkilosulfinylową, R³ oznacza niższy rodnik alkilowy, rodnik cykloalkilowy, aralkilowy, aryłowy, fenacylowy, chlorowcoalkilowy, hydroksyalkilowy, lub N,N-dwu-alkiloaminoalkilowy, R⁴ oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy.

Określenie „niższy rodnik alkilowy” oznacza prosty lub rozgałęziony rodnik alkilowy o 1—5 atomach węgla, taki jak rodnik metylowy, etylowy, propylowy, izopropylowy, butylowy lub pentylowy. Określenie „niższy rodnik alkoksylowy” oznacza prosty lub rozgałęziony rodnik alkoksylowy o 1—5 atomach węgla, taki jak rodnik metoksylowy, etoksylowy, propoksylowy, izopropoksylowy, butoksylowy lub pentoksylowy. Określenie „rodnik cykloalkilowy” oznacza rodnik cykloalkilowy o 3—10 atomach węgla, taki jak rodnik cyklopropylowy, cyklobutylowy, cyklopentylowy, cykloheksylowy, cykloheptylowy, cyklooktylowy, lub cyklodecylowy.

2

Atomem chlorowca może być fluor, chlor, brom lub jod.

Grupą acylową może być alifatyczna lub aromatyczna grupa acylowa, taka jak grupa formylowa, acetylowa, propionylowa, butyrylowa, benzoylowa, toluylowa lub naftoylowa. Grupą acyloaminową może być na przykład, grupa acetyloaminowa, propionyloaminowa, butyryloaminowa, benzoyloaminowa, toluiloaminowa lub naftoyloaminowa. N-jednoalkilo-podstawioną grupą aminową może być, na przykład grupa N-metyloaminowa, N-etyloaminowa, N-propyloaminowa lub N-butyloaminowa. N,N-dwu-alkilo-podstawioną grupą aminową może być na przykład grupa N,N-dwumetyloaminowa, N-metylo-N-etyloaminowa, N,N-dwuetyloaminowa, N-metylo-N-propyloaminowa, N,N-dwupropyloaminowa lub N,N-dwubutyloaminowa.

Grupą acyloksylową może być na przykład grupa acetoksylowa, propionyloksylowa, butyryloksylowa lub benzoyloksylowa. Grupą alkoksycarbonylową może być na przykład grupa metoksycarbonylowa, etoksycarbonylowa, propoksycarbonylowa lub butoksycarbonylowa. Grupą alkilosulfonylową może być, na przykład, grupa metylosulfonylowa, etylosulfonylowa, propylosulfonylowa lub butylosulfonylowa. Grupą alkilosulfinylową może być, na przykład, grupa metylosulfinylowa, etylosulfinylowa, propylosulfinylowa lub butylosulfinylowa.

Rodnikiem aralkilowym może być, na przykład, rodnik benzylowy lub 2-fenyletylowy. Rodnikiem

arylowym może być, na przykład, rodnik fenylo-
wy lub toliłowy. Chlorowcowanym rodnikiem alki-
lowym może być, na przykład, rodnik chloromety-
lowy lub bromometylowy. Rodnikiem hydroksyal-
kilowym może być, na przykład, rodnik hydroksy-
metylowy lub hydroksyetylowy. Podstawniki R¹,
R² i R⁵ mogą zajmować dowolną pozycję pierścienia
benzenowego.

Pochodne benzodwuzepiny o wzorze 1 były zna-
ne jako środki obniżające napięcie centralnego u-
kładu nerwowego i wytwarzane, na przykład, przez
kondensację i zamknięcie pierścienia odpowiednich
pochodnych benzofenonu [(J. Org. Chem. 27, 3788
(1962)]. Sposób według wynalazku jest procesem
nowym, gdyż wytwarzanie związków o wzorze 1
z benzodwuzepiny, mającej przyłączony w pozyc-
jach 4 i 5 pierścień lub ze związku benzodwuzepi-
nowego mającego podstawnik przy atomie azo-
tu w pozycji 4, nie było dotychczas znane.

Sposobem według wynalazku pochodne benzo-
dwuzepiny o wzorze 1 wytwarza się w reakcji
związku o wzorze 2 w którym R¹, R², R³, R⁴ i R⁵
mają wyżej podane znaczenie, a A oznacza grupę
polimetylenową ewentualnie podstawioną niższym
rodnikiem alkilowym, na przykład, etylenowym,
propylenowym i trójmetylenowym poddaje się re-
akcji z kwasem karboksylowym lub jego reaktyw-
ną pochodną ewentualnie w obecności katalizatora.

Wyjściowy związek o wzorze 2 wytwarza się
przez ogrzewanie 2-chlorowcoacetylobenzofenonu
posiadającego podstawniki w pierścieniu benzeno-
wym z aminoalkanołem, w rozpuszczalniku orga-
nicznym. Przykładami kwasu karboksylowego lub
jego pochodnej są alifatyczne lub aromatyczne
kwasy karboksylowe, takie jak kwas octowy, pro-
picinowy, benzoowy lub ftalowy, alifatyczne lub
aromatyczne bezwodniki kwasowe, takie jak bez-
wodnik octowy, propionowy, benzoowy lub ftal-
owy, alifatyczne lub aromatyczne halogenki kwa-
sowe, takie jak chlorek acetylu, bromek acetylu,
chlorek propionylu lub chlorek benzoilu, alifatyczne
lub aromatyczne azydki kwasowe, takie jak azy-
dek propionowy lub benzoowy oraz aktywne est-
ry, takie jak octan p-nitrofenylu lub octan cyjano-
metylu.

Reakcję sposobem według wynalazku prowadzi
się ewentualnie w obecności rozpuszczalnika i katali-
zatora. Jako rozpuszczalnik można stosować każ-
dy obojętny rozpuszczalnik organiczny, na przy-
kład cykliczne lub acykliczne etery, takie jak dio-
ksan lub eter dwupropylowy, węglowodory aro-
matyczne, takie jak toluen lub ksylen, estry alki-
lowe niższych kwasów tłuszczowych, takie jak oc-
tan butylu lub propionian etylu, nityle, takie jak
acetonitryl, sulfotlenki dwualkilowe, takie jak dwu-
metylosulfotlenek oraz dwualkiloformamidy, takie
jak dwumetyloformamid. Najczęściej, gdy stosuje
się nadmiar kwasu karboksylowego lub jego re-
aktywnej pochodnej dodawanie innego rozpuszczal-
nika nie jest konieczne.

W sposobie według wynalazku stosuje się katali-
zator, jeżeli trzeba skrócić czas reakcji lub pod-
wyższyć jej wydajność. Przykładami katalizatorów
mogą być sole kwasów karboksylowych z metala-

mi alkalicznymi, takie jak octan sodu, octan pota-
su lub szczawian sodu, węglany metali alkalicznych,
takie jak węglan sodu lub węglan potasu, oraz
kwasy Lewisa, takie jak fluorek borowy lub chlo-
rek cynku i kwas p-toluenosulfonowy.

Korzystnie stosuje się octan sodu lub szczawian
sodu. Temperatura reakcji nie jest organiczna, ale
zazwyczaj dogodnie jest prowadzić proces w tem-
peraturze 60—180°C, w celu przyspieszenia reakcji.
Czas reakcji zależy od temperatury reakcji, rodza-
ju reagentów, obecności i rodzaju katalizatora. Za-
wyczaj wynosi on 2—10 godzin przy ogrzewaniu.

Produkt ze środowiska reakcji wyodrębnia się
znanymi metodami. Na przykład, mieszaninę re-
akcyjną wylewa się do wody z lodem i ekstrahuje
odpowiednim rozpuszczalnikiem organicznym. Ek-
strakt przemycywa się wodnym roztworem zasady,
np. węglanu sodowego i suszy. Rozpuszczalnik od-
destylowuje się, a pozostałość ewentualnie oczysz-
cza przez przekrystalizowanie lub w kolumnie chro-
matograficznej.

Poniższe przykłady ilustruje sposób według wy-
nalazku, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Otrzymanie 7-chloro-1,2-dwuwo-
doro-1-metylo-5-fenylo-3H-1,4-benzodwuzepinonu-
-2

Mieszaninę 6,6 g 10-chloro-2,3,5,6,7,11b-sześciowodo-
doro-7-metylo-11b-fenylobenzo[6,7]-1,4-dwuzepi-
no[5,4-b]oksazolonu-6, 15 ml bezwodnika octowego
i 6,5 g octanu sodu ogrzewa się, mieszając w tem-
peraturze 110—120°C, w ciągu 3 godzin. Następnie
mieszaninę reakcyjną wylewa się do 200 ml wody
z lodem i ekstrahuje dwuchlorometanem. Ekstrakt
przemycywa się 5% wodnym roztworem węglanu so-
dowego, a następnie wodą i suszy bezwodnym siar-
czanem sodu.

Rozpuszczalnik oddestylowuje się, a pozostałość
poddaje chromatografii w kolumnie z tlenkiem gli-
nowym, eluowanej mieszaniną benzenu i octanu
etylu w stosunku 3:1. Rozpuszczalnik oddestylowu-
je się z eluatu, a pozostałość przekrystalizowuje
się z etanolu. Otrzymuje się czysty produkt o tem-
peraturze topnienia 130—131°C.

Analiza elementarna: dla C₁₆H₁₃N₂OCl

obliczono: C—67,49% H—4,60%

N—9,84% Cl—12,45%

znaleziono: C—67,17% H—4,28%

N—9,95% Cl—12,58%

Przykład II. Otrzymanie 7-chloro-1,2-dwu-
wodoro-1-metylo-5-fenylo-3H-1,4-benzodwuzepino-
nu-2

Do 4,8 g 10-chloro-2,3,5,6,7,11b-sześciowodoro-2,7-
dwumetylo-11b-fenylobenzo[6,7]-1,4-dwuzepi-
no[5,4-b]oksazolonu-6 dodaje się 12 ml bezwodnika
octowego i kilka kropli eterowego roztworu fluorku
borowego. Mieszaninę ogrzewa się, mieszając, w
temperaturze 100—110°C w ciągu 4 godzin. Po za-
kończeniu reakcji postępuje się w sposób opisany
w przykładzie I otrzymując czysty produkt o tem-
peraturze topnienia 130—131,5°C.

Analiza elementarna: dla C₁₆H₁₃N₂OCl

obliczono: C—67,49% H—4,60%

N—9,84% Cl—12,45%

znaleziono: C—67,21% H—4,33%

N — 10,20% Cl — 12,49%

Przykład III. Otrzymanie 7-chloro-1,2-dwu-
wodoro-1-metylo-5-fenylo-3H-1,4-benzodwuazepi-
nonu-2

Do 1,2 g 11-chloro-2,3,6,7,8,12b-sześciowodoro-8-
metylo-12b-fenylobenzo[6,7]-1,4-dwuazepino[5,4-b]-
-4H-1,3-oksazynonu-7 dodaje się 5 ml bezwodnika
octowego i 1,2 g octanu sodu. Mieszaninę ogrzewa
się pod chłodnicą zwrotną w temperaturze 110—
—120°C w ciągu 2,5 godziny. Po zakończeniu re-
akcji postępuje się w sposób opisany w przykła-
dzie I i otrzymuje się czysty produkt o tempera-
turze topnienia 130—131,5°C.

Analiza elementarna: dla $C_{16}H_{13}N_2OCl$

obliczono: C — 67,49% H — 4,60%

N — 9,84% Cl — 12,45%

znaleziono: C — 67,47% H — 4,31%

N — 9,66% Cl — 12,15%

Przykład IV. Otrzymanie 7-nitro-1,2-dwu-
wodoro-1-metylo-5-fenylo-3H-1,4-benzodwuazepino-
nu-2

Do 3,1 g 10-nitro-2,3,5,6,7,11b-sześciowodoro-7-
metylo-11b-fenylobenzo[6,7]-1,4-dwuazepino[5,4-
-b]oksazolonu-6 dodaje się 8 ml bezwodnika octo-
wego i 3 g octanu sodu. Mieszaninę ogrzewa się
w temperaturze 100—110°C, mieszając, w ciągu 4
godzin. Po zakończeniu reakcji postępuje się w
sposób opisany w przykładzie I, i otrzymuje się
czysty produkt o temperaturze topnienia 157—
—159°C.

Analiza elementarna: dla $C_{16}H_{13}N_3O_3$

obliczono: C — 65,08% H — 4,44% N — 14,23%

znaleziono: C — 64,86% H — 4,21% N — 14,45%

Przykład V. Otrzymanie 7-bromo-1,2-dwu-
wodoro-1-metylo-5-fenylo-3H-1,4-benzodwuazepi-
nonu-2

Do 5,3 g 10-bromo-2,3,5,6,7,11b-sześciowodoro-2,7-
dwumetylo-11b-fenylobenzo[6,7]-1,4-dwuazepino[5,
4-b]-oksazolonu-6 dodaje się 12 ml bezwodnika oc-
towego i 5,2 g octanu sodu.

Mieszaninę ogrzewa się, mieszając w tempera-
turze 110—125°C, w ciągu 3,5 godziny. Po zakoń-
czeniu reakcji postępuje się w sposób opisany w
przykładzie I i otrzymuje czysty produkt o tem-
peraturze topnienia 131—133°C.

Analiza elementarna: dla $C_{16}H_{13}N_2OBr$

obliczono: C — 58,37% H — 3,98%

N — 8,51% Br — 24,28%

znaleziono: C — 58,12% H — 3,72%

N — 8,66% Br — 24,41%

Przykład VI. Otrzymanie 7-chloro-1,2-dwu-
wodoro-1-metylo-5-/2-chlorofenylo/-3H-1,4-benzo-
azepinonu-2

Do 8,2 g 10-chloro-2,3,5,6,7,11b-sześciowodoro-7-
metylo-11b-/2-chlorofenylo/benzo[6,7]-1,4-dwuaze-
pino[5,4-b]oksazolonu-6 dodaje się 20 ml bezwod-
nika octowego i 8 g octanu sodu. Mieszaninę ogrze-
wa się mieszając, w temperaturze 110—120°C, w
ciągu 4 godzin. Po zakończeniu reakcji postępuje
się w sposób opisany w przykładzie I i otrzymuje
się czysty produkt o temperaturze topnienia 127,5—
—130°C.

Analiza elementarna: dla $C_{16}H_{12}N_2OCl_2$

obliczono: C — 60,20% H — 3,79%

N — 8,78% Cl — 22,22%

znaleziono: C — 59,87% H — 3,56%

N — 8,90% Cl — 21,98%

Przykład VII. Otrzymanie 7-bromo-1,2-dwu-
wodoro-1-metylo-5-/2-chlorofenylo/-3H-1,4-benzo-
dwuazepinonu-2

Do 4,8 g 10-bromo-2,3,5,6,7,11b-sześciowodoro-2,7-
dwumetylo-11b-/2-chlorofenylo/benzo[6,7]-1,4-dwu-
azepino[5,4-b]oksazolonu-6 dodaje się 10 ml bez-
wodnika octowego i 4,5 g octanu sodu. Mieszaninę
ogrzewa się w temperaturze 110—120°C, mie-
szając w ciągu 4 godzin. Po zakończeniu reakcji
postępuje się w sposób opisany w przykładzie I i
otrzymuje czysty produkt o temperaturze topnie-
nia 138—140°C.

Analiza elementarna: dla $C_{16}H_{13}N_2OBrCl$

obliczono: C — 52,84% H — 3,33%

N — 7,70% Br — 21,98% Cl — 9,75%

znaleziono: C — 52,58% H — 3,12%

N — 7,88% Br — 21,75% Cl — 10,03%

Przykład VIII. Otrzymanie 7-chloro-1,2-
dwuwodoro-1-/2-dwuetyloaminoetylo/-5-/2-fluoro-
fenylo/-3H-1,4-benzodwuazepinonu-2

Do 3,2 g 10-chloro-2,3,5,6,7,11b-sześciowodoro-7-
-/2-dwuetyloaminoetylo/-11b-/2-fluorofenylo/ben-
zo[6,7]-1,4-dwuazepino[5,4-b]oksazolonu-6 dodaje się
6 ml bezwodnika octowego i 2,5 g octanu sodu. Mieszani-
nę ogrzewa się w temperaturze 110—115°C
mieszając, w ciągu 3,5 godziny. Po zakończeniu
reakcji postępuje się w sposób opisany w przykła-
dzie I i otrzymuje się czysty produkt o tempera-
turze topnienia 119—120°C.

Analiza elementarna: dla $C_{21}H_{23}N_3OClF$

obliczono: C — 65,03% H — 5,98%

N — 10,83% Cl — 9,14% F — 4,90%

znaleziono: C — 64,83% H — 5,75%

N — 10,72% Cl — 8,96% F — 4,92%

Przykład IX. Otrzymanie 7-chloro-1,2-dwu-
wodoro-1-metylo-5-fenylo-3H-1,4-benzodwuazepi-
nonu-2.

Do 6,6 g 10-chloro-2,3,5,6,7,11b-sześciowodoro-7-
metylo-11b-fenylobenzo[6,7]-1,4-dwuazepino[5,4-
-b]oksazolonu-6 dodaje się 15 ml kwasu octowego.
Mieszaninę ogrzewa się, mieszając w temperaturze
110—120°C, w ciągu 3 godzin. Po zakończeniu re-
akcji postępuje się w sposób opisany w przykła-
dzie I.

Zastrzeżenia patentowe

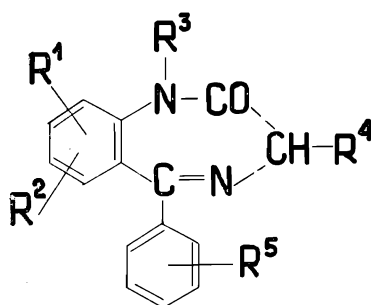
1. Sposób wytwarzania pochodnych benzodwuaze-
piny o wzorze ogólnym I, w którym R^1 , R^2 i R^3
takie same lub różne oznaczają atom wodoru, niż-
szy rodnik alkilowy, niższy rodnik alkoksylowy, a-
tom chlorowca grupę nitrową, cyjananową, trójfluoro-
metylową, wodorotlenową, niższą grupę alkiłtio, gru-
pę karboksylową, alkoksylkarbonylową, acylową, kar-
bamoilową, N-jednoalkilo- i N,N-dwualkilo-
podstawioną grupę karbamoilową, amino-
wą, N-jednoalkilo- i N,N-dwualkilo- podstawioną
grupę aminową, grupę acyloaminową, acyloksylo-
wą, alkilosulfonylową lub alkilosulfinylową, R^3 o-
znacza niższy rodnik alkilowy, rodnik cykloalkilo-
wy, aralkilowy, aryłowy, fenacyłowy, chlorowcoal-
kilowy, hydroksyalkilowy lub N,N-dwualkiloamino-

alkilowy, a R^4 oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R^1 , R^2 , R^3 , R^4 i R^5 mają wyżej podane znaczenie, A oznacza grupę polimetylenową ewentualnie podstawioną niższym rodnikiem alkilowym, poddaje się reakcji z kwasem karboksylowym lub jego reaktywną pochodną ewentualnie w obecności katalizatora.

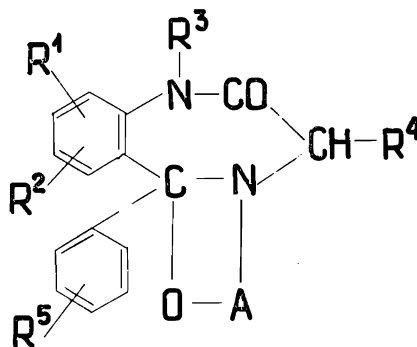
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako katalizator stosuje się sól metalu alkalicznego kwasu karboksylowego lub kwas Lewis'a.

3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że jako katalizator stosuje się octan sodu.

4. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że jako katalizator, kwas Lewis'a stosuje się fluorek borowy.



Wzór 1



Wzór 2