



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 21.09.68 (P. 164610)

Pierwszeństwo: 02.11.67 Japonia

Zgłoszenie ogłoszono: 01.08.74

Opis patentowy opublikowano: 15.04.1977

MKP C07d 53/06

Int. Cl.² C07D 243/14

SIBLIOTEKA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Sumitomo Chemical Company, Ltd., Osaka (Japonia)

Sposób wytwarzania pochodnych benzodwuazepiny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych benzodwuazepiny o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza rodnik cykloalkilometylowy, R_2 oznacza atom wodoru lub chlorowca, a X oznacza atom chlorowca.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku, jak również ich sole z kwasami, mają cenne właściwości farmakologiczne, a mianowicie działają uspokajająco, rozkurczowo i nasennie oraz przeciwdrgawkowo.

Sposób wytwarzania związków o budowie podobnej do budowy związków o wzorze 1, znany z opisu patentowego Niem. Rep. Fed. nr 1 145 626, polega na tym, że pochodną 2-aminobenzofenonu poddaje się reakcji z chlorowodorkiem glicyny lub z estrem etylowym glicyny.

Inny znany sposób wytwarzania pochodnych benzodwuazepiny polega na działaniu amoniakiem na chloroacetyloamidobenzofenon i alkilowania otrzymanego produktu [Sternbach i inni, Journal of Organic Chemistry, 27, 3788 (1962) i opis patentowy Niem. Rep. Fed. nr 1 136 709].

Wadą obu tych znanych sposobów jest niewielka wydajność procesu, wynosząca około 30% wydajności teoretycznej.

Znacznie lepsze wyniki daje sposób wytwarzania pochodnych benzodwuazepiny znany z opisu patentowego nr 72 581, polegający na utlenianiu podstawionego 2-aminometyloindolu lub jego soli, przy czym z łańcucha o 5 członach powstaje pierścień

2

sześcioronowy. Sposobem tym wytwarza się związki analogiczne do związków o wzorze 1, ale mające przy atomie azotu w pozycji 1 jedynie atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1–3 atomach węgla.

Stwierdzono, że sposobem analogicznym można wytwarzać również związki o wzorze 1, w którym R_1 , R_2 i X mają wyżej podane znaczenie, a więc różniące się podstawnikiem przy atomie azotu w pozycji 1, przy czym związki te, a zwłaszcza związki w których R_1 oznacza rodnik cyklopropylometylowy, mają szczególnie cenne właściwości farmakologiczne.

Sposób według wynalazku polega na tym, że pochodną 2-aminometyloindolu o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 , R_2 i X mają wyżej podane znaczenie, albo sól tej pochodnej, poddaje się działaniu środka utleniającego, użytego w ilości co najmniej równej tej, która wynika z obliczeń stechiometrycznych. W zależności od rodzaju środka utleniającego reakcję prowadzi się w temperaturze pokojowej lub podwyższonej, aż do temperatury wrzenia mieszaniny. Jako środowisko reakcji stosuje się wodę, aceton, czterochlorek węgla, kwas octowy, kwas siarkowy lub inne rozpuszczalniki nie reagujące ze składnikami reakcji i produktem.

Jako środek utleniający stosuje się np. ozon, nadtlenek wodoru, kwas chromowy, nadmanganian potasowy lub kwasy nadtlenowe, takie jak kwas nadmśrówkowy, nadoctowy lub nadbenzoesowy. Szczególnie korzystnie jest stosować jako środek utle-

niający kwas chromowy w ilości 2—3 razy większej od wynikającej z obliczeń stechiometrycznych i prowadzić reakcję w temperaturze pokojowej.

Produkt wyjściowy w postaci wolnej zasady lub jej soli addycyjnej z kwasem, np. z kwasem solnym, siarkowym, azotowym lub octowym, miesza się z rozpuszczalnikiem i do roztworu lub zawiesiny dodaje mieszając środek utleniający. Reakcja trwa kilka do kilkunastu godzin, po czym produkt wyosabia się znanymi sposobami, np. na drodze ekstrakcji, ewentualnie po uprzednim zobojętnieniu. Surowy produkt otrzymuje się stosunkowo bardzo czysty, ale w razie potrzeby można go oczyszczać przez krystalizację z odpowiedniego rozpuszczalnika, np. z etanolu, izopropanolu itp. Produkt otrzymany w postaci wolnej zasady można przeprowadzać w znany sposób w sole addycyjne z kwasami organicznymi lub nieorganicznymi.

Produkty wyjściowe o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 , R_2 i X mają wyżej podane znaczenie, są związkami nowymi i wytwarza się je w sposób analogiczny do omówionego w powołanym wyżej opisie patentowym nr 72 581.

Przykład. Roztwór 3 g bezwodnika chromowego w 3 ml wody wkrapla się do zawiesiny 3,6 g chlorowodoru 1-cyklopropylometylo-2-amino-3-/o-fluorofenylo/-5-chloroindolu w temperaturze 25°C

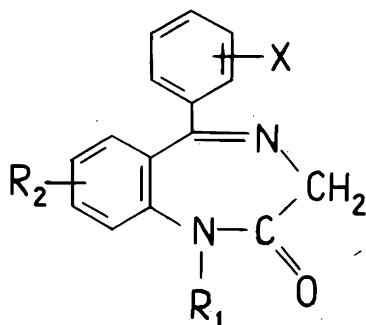
i miesza w temperaturze pokojowej w ciągu nocy, a następnie wlewa do wody z lodem, alkalizuje wodorotlenkiem amonowym i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Warstwę organiczną suszy się nad siarczanem sodowym, odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość chromatografuje, otrzymując 1-cyklopropylo-5-/o-fluorofenylo/-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzepinon-2. Widmo absorpcyjne produktu w świetle nadfioletowym λ maks. : 229 i 314 milimikrona, a w podczerwieni λ KBr maks. : 3080 i 1670 cm^{-1} .

Analiza elementarna produktu, wzór $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OCEF}$:

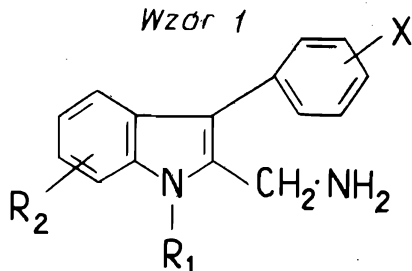
	C	H	N
obliczono:	61,57%	4,70%	8,17%
znaleziono:	61,42%	4,53%	8,04%

Zastrzeżenie patentowe

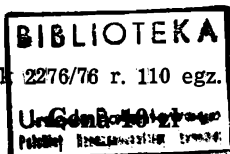
Sposób wytwarzania pochodnych benzodwuzepiny o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza rodnik cykloalkilometylowy, R_2 oznacza atom wodoru lub chlorowca, a X oznacza atom chlorowca, znamienny tym, że pochodną 2-aminometyloindolu o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 , R_2 i X mają wyżej podane znaczenie, albo sól tej pochodnej, poddaje się reakcji ze środkiem utleniającym.



Wzór 1



Wzór 2



BIBLIOTEKA 2276/76 r. 110 egz. A4