

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

94 512

Patent dodatkowy
do patentu _____

MKP C07d 53/06

Zgłoszono: 02.02.71 (P. 183740)

Pierwszeństwo: _____

Int. Cl². C07D 243/28

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.73

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1977

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

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

Sposób wytwarzania nowych pochodnych benzodwuzepiny

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych benzodwuzepiny, podstawionych w pozycji 1, o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, chlorowca, grupę nitrową, cyjanową, niższy rodnik alkoksylowy lub rodnik trójfliuorometylowy, R_5 i R_6 oznaczają niezależnie od siebie atom wodoru, chlorowca, niższy rodnik alkilowy o 1–2 atomach węgla lub rodnik trójfliuorometylowy, R_4 oznacza niższy rodnik alkilowy o 1–4 atomach węgla, rodnik cykloalkilowy o 3–6 atomach węgla, rodnik cykloalkilowy, w którym część cykloalkilowa zawiera 3–6 atomów węgla, a część alkilowa 1–4 atomów węgla, rodnik aryłowy lub rodnik aryloalkilowy, m jest równe 1 lub 2, a n' jest liczbą całkowitą 2 lub 3 oraz ich soli.

W związkach o wzorze 1 atom chlorowca może oznaczać atom fluoru, chloru, bromu lub jodu; rodnik alkilowy może mieć łańcuch prosty lub rozgałęziony; niższy rodnik alkilowy może na przykład oznaczać rodnik metylowy, etylowy, n-propylowy, izopropylowy, n-butyłowy i III-rzęd.butyłowy; niższy rodnik alkoksylowy może na przykład oznaczać rodnik metoksylowy, etoksylowy, n-propoksylowy, izopropoksylowy, n-butoksylowy i III-rzęd.butoksylowy; rodnik cykloalkilowy może oznaczać na przykład rodnik cyklopropylowy, cyklobutyłowy, cykloheksylowy i cyklopentylowy; rodnik cykloalkilowy może oznaczać na przykład rodnik cyklopropylometyłowy, cyklobutyłometyłowy, cyklometylowy, cyklopentylometyłowy, cykloheksylometyłowy i cykloheksyloetyłowy; rodnik aryłowy może oznaczać na przykład rodnik fenyłowy, jedno- lub dwupodstawiony rodnik fenyłowy, w którym podstawnikami w pierścieniu fenyłowym mogą być atomy chlorowców, takie jak atom chloru, fluoru, bromu lub jodu, niższy rodnik alkilowy, taki jak metylowy lub etylowy, niższy rodnik alkoksylowy, taki jak metoksylowy lub etoksylowy, grupa nitrowa lub rodnik trójfliuorometyłowy; rodnik aryloalkilowy może oznaczać na przykład, taki rodnik jak benzyłowy lub fenyloetyłowy; rodnik alkenylowy $-C_n'H_{2n}-$ ma łańcuch prosty lub rozgałęziony o 2 lub 3 atomach węgla, taki na przykład jak rodnik etylenowy, 1-metyloetylenowy, 2-metyloetylenowy lub trójmetylenowy.

Pochodne benzodwazepiny o wzorze 1, podstawione w pozycji 1 oraz ich sole są związkami nowymi.

Nieoczekiwanie stwierdzono, że związki te oraz ich dopuszczalne farmaceutycznie sole z kwasami nieorganicznymi i organicznymi mają cenne właściwości farmakologiczne, szczególnie uspakajające, rozluźniające mięśnie, spazmolityczne i nasenne.

Sposób wytwarzania nowych pochodnych benzodwazepiny o wzorze 1 według wynalazku polega na tym, że związek o wzorze 2, w którym R_1 , R_4 , R_5 , R_6 m i n' mają znaczenie podane powyżej, a Z oznacza grupę ftaloilową poddaje się reakcji z pochodną hydrazyny, w obecności rozpuszczalnika lub mieszaniny rozpuszczalników.

Jako pochodne stosuje się wodzian hydrazyny lub fenylohydrazynę, przy czym otrzymuje się związek o wzorze 1.

Odpowiednimi rozpuszczalnikami są na przykład metanol, etanol, izopropanol, woda i ich mieszaniny. Reakcję prowadzi się w zakresie temperatur od pokojowej do temperatury wrzenia zastosowanego rozpuszczalnika.

Sposobem według wynalazku wytwarza się na przykład następujące związki:

- 1- β -metylosulfonyloetylo/-5-fenilo-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwazepinon-2
- 1- β -metylosulfonyloetylo/-5-fenilo-7-cyjano-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwazepinon-2
- 1- β -metylosulfonyloetylo/-5-fenilo-7-nitro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwazepinon-2
- 1- β -metylosulfonyloetylo/-5-fenilo-7-metoksylo-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwazepinon-2
- 1- β -metylosulfonyloetylo/-5-fenilo-7-trójjfluorometylo-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwazepinon-2
- 1- β -metylosulfonyloetylo/-5-fenilo-7-bromo-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwazepinon-2
- 1- β -metylosulfonyloetylo/-5-fenilo-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwazepinon-2
- 1- β -metylosulfonyloetylo/-3-metylo-5-fenilo-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwazepinon-2
- 1- β -metylosulfonyloetylo/-5-/2'-pirydylo/-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwazepinon-2
- 1- β -metylosulfonyloetylo/-5-/o-fluorofenilo/-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwazepinon-2
- 1- β -metylosulfonyloetylo/-5-/2'-pirydylo/-7-bromo-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwazepinon-2
- 1- β -metylosulfonyloetylo/-5-/o-chlorofenilo/-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwazepinon-2
- 1- β -metylosulfonyloetylo/-5-/o-tolilo/-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwazepinon-2
- 1- β -metylosulfonyloetylo/-5-/o-chlorofenilo/-7-nitro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwazepinon-2
- 1- β -metylosulfonyloetylo/-5-/o-trójjfluorometylofenilo/-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwazepinon-2
- 1- β -etylosulfonyloetylo/-5-fenilo-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwazepinon-2
- 1- β -etylosulfonyloetylo/-5-fenilo-7-cyjano-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwazepinon-2
- 1- β -etylosulfonyloetylo/-5-fenilo-7-nitro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwazepinon-2
- 1- β -etylosulfonyloetylo/-5-fenilo-7-trójjfluorometylo-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwazepinon-2
- 1- β -etylosulfonyloetylo/-5-fenilo-7-bromo-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwazepinon-2
- 1- β -etylosulfonyloetylo/-5-/o-fluorofenilo/-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwazepinon-2
- 1- β -etylosulfonyloetylo/-5-/2'-pirydylo/-7-bromo-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwazepinon-2
- 1- β -etylosulfonyloetylo/-5-/o-chlorofenilo/-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwazepinon-2
- 1- β -etylosulfonyloetylo/-5-/o-tolilo/-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwazepinon-2
- 1- β -etylosulfonyloetylo/-5-/o-chlorofenilo/-7-nitro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwazepinon-2
- 1- β -propylosulfonyloetylo/-5-fenilo-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwazepinon-2
- 1- β -propylosulfonyloetylo/-5-fenilo-7-nitro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwazepinon-2
- 1- β -izopropylosulfonyloetylo/-5-/o-chlorofenilo/-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwazepinon-2
- 1- β -izopropylosulfonyloetylo/-5-/o-tolilo/-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwazepinon-2
- 1- β -izopropylosulfonyloetylo/-5-/o-chlorofenilo/-7-nitro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwazepinon-2
- 1- γ -metylosulfonylopropylo/-5-fenilo-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwazepinon-2
- 1- γ -metylosulfonylopropylo/-5-fenilo-7-nitro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwazepinon-2
- 1- γ -metylosulfonylopropylo/-5-/o-fluorofenilo/-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwazepinon-2
- 1- γ -metylosulfonylopropylo/-5-/o-chlorofenilo/-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwazepinon-2
- 1- γ -metylosulfonylopropylo/-5-/o-tolilo/-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwazepinon-2
- 1- γ -metylosulfonylopropylo/-5-/o-chlorofenilo/-7-nitro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwazepinon-2
- 1- γ -etylosulfonylopropylo/-5-fenilo-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwazepinon-2
- 1- γ -etylosulfonylopropylo/-5-fenilo-7-nitro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwazepinon-2
- 1- γ -etylosulfonylopropylo/-5-fenilo-7-trójjfluorometylo-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwazepinon-2
- 1- γ -etylosulfonylopropylo/-5-fenilo-7-bromo-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwazepinon-2
- 1- γ -etylosulfonylopropylo/-5-/2'-pirydylo/-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwazepinon-2
- 1- γ -etylosulfonylopropylo/-5-/o-fluorofenilo/-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwazepinon-2

[illegible]

1- γ -etylosulfinylopropylo/-5-/o-trójf fluorometylofenylo/-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzapinon-2
1- β -metylosulfonyloetylo/-5-/o,o'-dwufluorofenylo/-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzapinon-2
1- β -metylosulfonyloetylo/-5-/o,o'-dwuchlorofenylo/-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzapinon-2
1- β -metylosulfonyloetylo/-5-/o,o'-ksylilo/-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzapinon-2
1- β -metylosulfonyloetylo/-5-/o-fluoro-p-chlorofenylo/-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzapinon-2
1- γ -etylosulfonyloetylo/-5-/o,o'-dwufluorofenylo/-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzapinon-2
1- γ -etylosulfonyloetylo/-5-/o,o'-dwuchlorofenylo/-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzapinon-2
1- γ -etylosulfonyloetylo/-5-/o-fluoro-o-chlorofenylo/-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzapinon-2
1- γ -izopropylosulfonyloetylo/-5-/o,o'-dwuchlorofenylo/-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzapinon-2
1- γ -metylosulfonylopropylo/-5-/o,o'-dwuchlorofenylo/-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzapinon-2
1- γ -etylosulfonylopropylo/-5-/o,o'-dwufluorofenylo/-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzapinon-2
1- γ -etylosulfonylopropylo/-5-/o,o'-dwuchlorofenylo/-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzapinon-2
1- β -metylisulfinyloetylo/-5-/o,o'-dwufluorofenylo/-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzapinon-2
1- β -metylisulfinyloetylo/-5-/o,o'-dwuchlorofenylo/-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzapinon-2
1- β -metylosulfinyloetylo/-5-/o,o'-ksylilo/-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzapinon-2
1- β -etylosulfonyloetylo/-5-/o-metylo-p-chlorofenylo/-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzapinon-2
1- β -metylosulfonyloetylo/-5-/p-metylo-o-chlorofenylo/-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzapinon-2
1- β -etylosulfinyloetylo/-5-/o,o'-dwufluorofenylo/-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzapinon-2
1- β -etylosulfinyloetylo/-5-/o,o'-dwuchlorofenylo/-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzapinon-2
1- γ -metylosulfinylopropylo/-5-/o,o'-dwuchlorofenylo/-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzapinon-2
1- γ -etylosulfinylopropylo/-5-/o,o'-dwufluorofenylo/-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzapinon-2
1- γ -etylosulfinylopropylo/-5-/o,o'-dwuchlorofenylo/-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzapinon-2.

Pochodne benzodwuzapiny o wzorze 1 tworzą farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami. Odpowiednimi kwasami nieorganicznymi i organicznymi są: kwas solny, bromowodorowy, siarkowy, fosforowy, azotowy, octowy, maleinowy, fumarowy, winowy, bursztynowy, cytrynowy, kamforosulfonowy, etanosulfonowy, askorbinowy, mlekowy itp.

Pochodne benzodwuzapiny o wzorze 1 lub ich dopuszczalne sole addycyjne z kwasami mają zastosowanie jako środki uspokajające, rozluźniające mięśnie, nasenne i przeciwkonwulsyjne.

Przykładowo, 1- β -metylosulfonyloetylo/-5-/o-fluorofenylo/-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzapinon-2 i 1-3-metylosulfinyloetylo/-5-fenylo-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzapinon-2 wykazuje właściwości antykonwulsyjne, rozluźniające mięśnie i właściwości kwasu sześciobarbitalowego przy niższej toksyczności. Właściwości farmakologiczne związków otrzymywanych sposobem według wynalazku są znacznie silniejsze od właściwości pokrewnych im związków chemicznych, na przykład chlorodwuzapinotlenku, czyli 2-metyloamino-5-fenylo-7-chloro-3H-1,4-benzodwuzapinon-4-tlenku.

Dwuzapiny i ich sole otrzymywane sposobem według wynalazku podaje się doustnie lub pozajelitowo. Dawkę terapeutyczną dostosowuje się do indywidualnych potrzeb i stosuje się je w postaci stałej i ciekłej, w takich formach jak tabletki, drażetki, kapsułki, zawiesiny, roztwory, eliksiry itp.

P r z y k ł a d. Do mieszaniny 1 g 2-/n-ftalimidoacetylo-N- β -metylosulfonyloetylo/-amino-5-chloro-2'-fluorobenzofenonu, 15 ml chlorku metylenu i 15 ml etanolu dodaje się roztwór 2 g wodzianu hydrazyny w 2 ml wody i miesza się w temperaturze pokojowej. Następnie mieszaninę reakcyjną zatęża się pod zmniejszonym ciśnieniem, po czym rozcieńcza wodą, alkalizuje wodnym roztworem amoniaku i ekstrahuje eterem. Warstwy eterowe łączy się, suszy bezwodnym siarczanem sodowym i odpędza się rozpuszczalnik. Pozostałość krystalizuje się z małej ilości eteru izopropylowego i otrzymuje się 1- β -metylosulfonyloetylo/-5-/o-fluorofenylo/-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzapinon-2, który rekrystalizuje się z eteru izopropylowego i chlorku metylenu, przy czym otrzymuje się bezbarwne pryzmy o temperaturze topnienia 155–156°C.

Analogicznie otrzymuje się następujące związki:

1- β -metylosulfonyloetylo/-5-fenylo-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzapinon-2 o temperaturze topnienia 160–161°C.

1- β -metylosulfinyloetylo/-5-fenylo-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzapinon-2 o temperaturze topnienia 166–167°C.

1- β -etylosulfonyloetylo/-5-/o-fluorofenylo/-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzapinon-2, temperatura topnienia 122,5–123°C.

chlorowodorek 1- β -n-propylosulfonyloetylo/-5-/o-fluorofenylo/-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzapinonu-2, temperatura topnienia 186,5–187°C (rozkład)

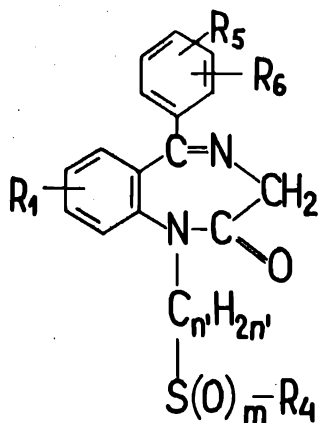
chlorowodorek 1- β -izo-propylosulfonyloetylo/-5-/o-fluorofenylo/-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzapinonu-2, temperatura topnienia 200,5–201,2°C (rozkład).

Zastrzeżenia patentowe

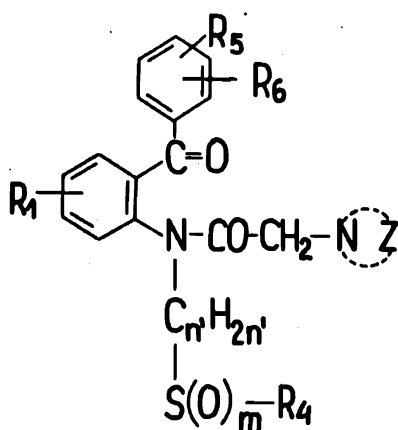
1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych benzodwuzepiny o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, atom chlorowca, grupę nitrową, grupę cyjanową, niższy rodnik alkoksylowy, lub rodnik trójtfluorometylowy, R_5 i R_6 oznaczają niezależnie od siebie atom wodoru, atom chlorowca, niższy rodnik alkilowy o 1–2 atomach węgla lub rodnik trójtfluorometylowy. R_4 oznacza niższy rodnik alkilowy o 1–4 atomach węgla, rodnik cykloalkilowy o 3–6 atomach węgla, rodnik cykloalkiloalkilowy, w którym część cykloalkilowa zawiera 3–6 atomów węgla, a część alkilowa 1–4 atomów węgla, rodnik arylowy lub rodnik aryloalkilowy, m jest równe 1 lub 2, a n' jest liczbą całkowitą 2 lub 3 oraz ich soli, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze 2, w którym R_1 , R_4 , R_5 , R_6 , m i n' mają znaczenie podane powyżej, a Z oznacza grupę ftaloilową poddaje się reakcji z pochodną hydrazyny, w obecności rozpuszczalnika lub mieszaniny rozpuszczalników.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że jako pochodną hydrazyny stosuje się wodnian hydrazyny lub fenylohydrazynę.

3. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że jako rozpuszczalnik stosuje się metanol, etanol, izopropanol, wodę lub ich mieszaniny.



Wzór 1



Wzór 2