

POLSKA  
RZECZPOSPOLITA  
LUDOWA



URZĄD  
PATENTOWY  
PRL

# OPIS PATENTOWY

# 72613

Patent dodatkowy  
do patentu nr \_\_\_\_\_

Zgłoszono: 28.04.1969 (P. 133262)

Pierwszeństwo: 29.04.1968 Austria

Zgłoszenie ogłoszono: 15.03.1973

Opis patentowy opublikowano: 30.09.1974

Kl. 12p,10/01

MKP C07d 53/04

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego  
Polskiej Rzeczypospolitej 15 0-41

Twórca wynalazku: \_\_\_\_\_

Uprawniony z patentu: C. H. Boehringer Sohr, Ingelheim n/Renem (Republika Federalna Niemiec)

## Sposób wytwarzania nowych 1-acylo-5-fenyl-1H-1,5-benzodiazepino-(3H,5H)-dionów-2,4

1 Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych 1-acylo-5-fenyl-1H-1,5-benzodiazepino-2,4-[3H,5H]-dionów o wzorze ogólnym 1, o działaniu uspokajającym, rozluźniającym napięcie mięśni i przeciwlskurczowym.

We wzorze 1 R<sub>1</sub> oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o łańcuchu prostym zawierający 1-3 atomów węgla, rodnik chlorowcometylowy, rodnik metyloaminowy, rodnik alkoksylowy o 1-2 atomach węgla, rodnik cykloheksylowy, rodnik fenyłowy ewentualnie jedno- lub dwupodstawiony atomem chlorowca, grupą metylową, metoksyłową lub nitrową, rodnik benzylowy lub pięciocłonowy pierścień heterocykliczny zawierający siarkę lub tlen, R<sub>2</sub> oznacza atom wodoru, atom chlorowca, grupę metylową lub metoksyłową, R<sub>3</sub> oznacza atom wodoru, atom chlorowca, grupę metylową lub trójfluorometyłową w położeniu 7 lub 8.

Według wynalazku związki o wzorze 1 wytwarza się ze związków o wzorze 2 w którym R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> mają wyżej podane znaczenie, X oznacza atom wodoru lub metal alkaliczny, przez acylowanie przy atomie azotu w położeniu 1.

Acylowanie prowadzi się, np. przez reakcję z halogenkami kwasów, bezwodnikami kwasów lub izocyjanianami, znanym jako taki sposobem, w warunkach zwykle stosowanych przy reakcjach acylowania.

Służące jako produkty wyjściowe związki o wzorze 2, można otrzymywać, np. przez cyklizację estru

2 etylowego N-fenyl-N-(2-aminofenyl)-amidu kwasu malonowego za pomocą kwasu lub zasady. Sposobem według wynalazku wytwarza się, np. następujące związki: 7-chloro-1'-formyl-5-fenyl-1H-1,5-benzodiazepino-[3H, 5H]-dion-2,4, 1-acetylo-7-chloro-5-fenyl-1H-4,5-benzodiazepino-[3H,5H]-dion-2,4, 7-chloro-5-fenyl-1-propionyl-1H-1,5-benzodiazepin-[3H,5H]-dion-2,4, 7-chloro-1-chloroacetylo-5-fenyl-1H-1,5-benzodiazepino-[3H,5H]-dion-2,4, 10 7-chloro-5-fenyl-1-trójfluoroacetylo-1H-1,5-benzodiazepino-[3H,5H]-dion-2,4, 7-chloro-1-cykloheksylokarbonylo-5-fenyl-1H-1,5-benzodiazepino-[3H,5H]-dion-2,4, 1-benzoilo-7-chloro-5-fenyl-1H-1,5-benzodiazepino-[3H,5H]-dion-2,4, 1-benzoilo-7-bromo-5-fenyl-1H-1,5-benzodiazepino-[3H,5H]-dion-2,4, 15 1-benzoilo-8-metylo-5-fenyl-1H-1,5-benzodiazepino-[3H,5H]-dion-2,4, 1-benzoilo-5-(p-metoksyfenyl)-1H-1,5-benzodiazepino-[3H,5H]-dion-2,4, 1-benzoilo-5-fenyl-7-trójfluoro-5-fenyl-8-trójfluorometylo-1H-1,5-benzodiazepino-[3H,5H]-dion-2,4, 1-benzoilo-20 -5-fenyl-7-trójfluorometylo-1H-1,5-benzodiazepino-[3H,5H]-dion-2,4, 7-chloro-1-(o-metylobenzoilo)-5-fenyl-1H-1,5-benzodiazepino-[3H,5H]-dion-2,4, 7-chloro-1-(p-metylobenzoilo)-5-fenyl-1H-1,5-benzodiazepino-[3H,5H]-dion-2,4, 7-chloro-1-(o-fluorobenzoilo)-5-fenyl-1H-1,5-benzodiazepino-[3H,5H]-dion-2,4, 7-chloro-1-(o-chlorobenzoilo)-5-fenyl-1H-25 -1,5-benzodiazepino-[3H,5H]-2,4, 7-chloro-1-(p-nitrobenzoilo)-5-fenyl-1H-1,5-benzodiazepino-[3H,5H]-dion-2,4, 7-chloro-1-(3,4-dwumetoksybenzoilo)-5-

3  
 -fenylo-1H-1,5-benzodiazepino-[3H,5H]-dion-2,4, 7-chloro-1-(2,4-dwuchlorobenzoiło)-5-fenylo-1H-1,5-benzodiazepino-[3H,5H]-dion-2,4, 7-chloro-5-fenylo-1-fenyloacetylo-1H-1,5-benzodiazepino-[3H,5H]-dion-2,4, 7-chloro-1-cynamonylo-5-fenylo-1H-1,5-benzodiazepino-[3H,5H]-dion-2,4, 7-chloro-1-furoilo-s-fenylo-1H-1,5-benzodiazepino-[3H,5H]-dion-2,4, 7-chloro-5-fenylo-1-tienoilo-1H-1,5-benzodiazepino-[3H,5H]-dion-2,4, 1-etoksy-karbonylo-7-chloro-5-fenylo-1H-1,5-benzodiazepino-[3H,5H]-dion-2,4, 7-chloro-1-metylokarbamyl-5-fenylo-1H-1,5-benzodiazepino-[3H,5H]-dion-2,4, 7-chloro-1-lauroilo-5-fenylo-1H-1,5-benzodiazepino-[3H,5H]-dion-2,4, 7-chloro-1-palmitoilo-5-fenylo-1H-1,5-benzodiazepino-2,4-[3H,5H]-dion.

Nowe związki o wzorze ogólnym 1, wykazują silne działanie uspokajające, rozluźniające napięcie mięśni i przeciwnskurczowe. Okazało się, że przy częściowo nieznacznej toksyczności szczególnie cenne są związki o wzorze 1, w którym  $R_1$  oznacza ewentualnie podstawioną grupę fenylową, grupę cykloheksyloową, grupę alkilową o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym o 1—3 atomach węgla, grupę chlorometylową lub atom wodoru,  $R_2$  oznacza atom wodoru,  $R_3$  oznacza atom chlorowca lub grupę trójfluorometylową w położeniu 7.

Wyróżniają się z pośród nich zwłaszcza następujące związki: 1-benzoiło-7-chloro-5-fenylo-1H-1,5-benzodiazepino-[3H,5H]-dion-2,4, 7-chloro-1-cykloheksylokarbonylo-5-fenylo-1H-1,5-benzodiazepino-[3H,5H]-dion-2,4, 1-benzoiło-5-fenylo-7-trójfluorometylo-1H-1,5-benzodiazepino-[3H,5H]-dion-2,4, 7-chloro-1-propionilo-5-fenylo-1H-1,5-benzodiazepino-[3H,5H]-dion-2,4, 7-chloro-1-formylo-5-fenylo-1H-1,5-benzodiazepino-[3H,5H]-dion-2,4, 7-chloro-1-fenyloacetylo-5-fenylo-1H-1,5-benzodiazepino-[3H,5H]-dion-2,4, 7-chloro-1-(3,4-dwumetaksybenzoilo)-5-fenylo-1H-1,5-benzodiazepino-[3H,5H]-dion-2,4, 7-chloro-1-(4-metylobenzoilo)-5-fenylo-1H-1,5-benzodiazepino-[3H,5H]-dion-2,4, 7-chloro-1-(2-fluorobenzoilo)-5-fenylo-1H-1,5-benzodiazepino-[3H,5H]-dion-2,4, 7-chloro-1-(4-nitrobenzoilo-5-fenylo-1H-1,5-benzodiazepino-[3H,5H]-dion-2,4, 1-acetylo-7-chloro-5-fenylo-1H-1,5-benzodiazepino-[3H,5H]-dion-2,4, 1-benzoiło-7-bromo-5-fenylo-1H-1,5-benzodiazepino-[3H,5H]-dion-2,4, 7-chloro-1-lauroilo-5-fenylo-1H-1,5-benzodiazepino-[3H,5H]-dion-2,4, 7-chloro-1-palmitoilo-5-fenylo-1H-1,5-benzodiazepino-[3H,5H]-dion-2,4.

Nowe związki o wzorze 1 można stosować w dawkach jednorazowych wynoszących 1—50 mg, korzystnie 5—25 mg i w dawkach dziennych wynoszących 10—150 mg.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku można stosować pojedynczo lub w połączeniu z kilkoma innymi związkami wytwarzanymi sposobem według wynalazku, ewentualnie również w połączeniu z innymi czynnymi farmakologicznie substancjami jak leki rozkurczowe i psychotropowe.

Odpowiednimi postaciami użytkowymi są, np. tabletki, kapsułki lub proszki zwilżalne.

Tabletki wytwarza się, np. przez zmieszanie jednej lub kilku substancji czynnych ze znanymi substancjami pomocniczymi, np. obojętnymi rozcieńczalnikami, jak węglan wapnia, fosforan wapnia lub

4  
 cukier mlekowy, środkami spęczniającymi jak skrobia kukurydziana lub kwas alginowy, środkami wiążącymi jak skrobia i żelatyna, środkami poślizgowymi jak stearynian magnezu lub talk i/lub środkami do uzyskania działania przedłużonego jak karboksypolimetylen, karboksymetyloceluloza, ftalan octanu celulozy lub polioctan celulozy. Tabletki mogą również składać się z kilku warstw. Drażetki wytwarza się przez powlekanie rdzeni otrzymanych tak samo jak tabletki, zwykle stosowanymi w powłokach drażetkowych środkami, np. kolidonem lub szelakiem, gumą arabską, talkiem i dwutlenkiem tytanu lub cukrem.

5  
 W celu uzyskania działania przedłużonego lub uniknięcia niezgodności rdzeń może się składać z kilku warstw. Również w celu uzyskania działania przedłużonego powłoka drażetkowa może składać się z kilku warstw, przy czym można stosować substancje pomocnicze wymienione przy wytwarzaniu tabletek.

6  
 Kapsułki zawierające substancje czynne lub zestaw substancji czynnych wytwarza się przez zmieszanie substancji czynnych z obojętnymi nośnikami, jak cukier mlekowy lub sorbit i skapsułkowanie w kapsułkach żelatynowych.

7  
 Niżej podane przykłady bliżej wyjaśniają wyznaczenia nie ograniczając jego zakresu.

8  
 Przykład I. 0,5 mola (154 g) soli sodowej 7-chloro-5-fenylo-1H-1,5-benzodiazepino-[3H,5H]-dionu-2,4, rozpuszczono w 2 l czterowodorofuranu i zadano w temperaturze pokojowej 60 ml chlorku benzoiłu. Ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin, odparowano, pozostałość rozpuszczono w chlorku metylenu, odsączono nierozpuszczone substancje wyjściowe i wstrząsano z 300—500 ml chłodnej wody. Warstwę chlorku metylenu osuszono bezwodnym siarczanem magnezu i odparowano, pozostałość przekrystalizowano dwukrotnie z toluenu. Otrzymano 110 g (55% wydajności teoretycznej) 1-benzoiło-7-chloro-5-fenylo-1H-1,5-benzodiazepino-[3H,5H]-dionu-2,4, o temperaturze topnienia 208—209°C.

9  
 Substancję wyjściową otrzymano w sposób następujący: 23 g sodu rozpuszczono w 2,3 l absolutnego etanolu, dodano 230 g estru etylowego N-(2-amino-5-chlorofenylo)-N-fenyloamindu kwasu malonowego. Mieszano w ciągu 5 godzin w temperaturze pokojowej, następnie wytrąconą sól sodową odsączono, przemyto chłodnym alkoholem i eterem i wysuszono w temperaturze 120°C. Wydajność: 200 g (93% wydajności teoretycznej).

10  
 Przykład II. 0,5 mola (143 g) 7-chloro-5-fenylo-1H-1,5-benzodiazepino-[3H,5H]-dionu-2,4, zdyspergowano w 2,5 l suchego czterowodorofuranu i po dodaniu 24 g 50% zawiesiny wodoru sodu mieszano w temperaturze pokojowej do całkowitego rozpuszczenia (około 1 godziny). Następnie wprowadzono 122 g bezwodnika kwasu benzoowego i utrzymano w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 minut. Mieszaninę reakcyjną przerobiono dalej jak w przykładzie I i przekrystalizowano z toluenu. Otrzymano 50 g (25% wydajności teoretycznej) 1-benzoiło-7-chloro-5-fenylo-1H-1,5-benzodiazepino-[3H,5H]-dionu-2,4, o temperaturze topnienia 208—209°C.

Przykład III. 0,1 mola (28,6 g) 7-chloro-5-fenylo-1H-1,5-benzodiazepino-[3H,5H]-dionu-2,4 zawieszono w 750 ml absolutnego czterowodorofuranu i mieszano w temperaturze pokojowej z 5 g 50% zawiesiny wodoru sodu w ciągu 2 godzin. Po rozpuszczeniu się całości dodano 13 g bezwodnika kwasu propionowego, mieszano w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej, następnie w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po odparowaniu pod zmniejszonym ciśnieniem pozostałość rozpuszczono w chlorku metylenu, odsączono składniki nierozpuszczone, roztwór zaś przemyto wodą, osuszono, odparowano i przekrystalizowano z toluenu. Otrzymano 29 g (90% wydajności teoretycznej) 7-chloro-5-fenylo-1-propionylo-1H-1,5-benzodiazepino-[3H,5H]-dionu-2,4, o temperaturze topnienia 194—196°C.

Przykład IV. 0,1 mola (28,6 g) 7-chloro-5-fenylo-1H-1,5-benzodiazepino-[3H,5H]-dionu-2,4 z 200 ml pirydyny, 18 g bezwodnika kwasu propionowego ogrzewano w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 22 godzin. Roztwór odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem i poddano dalszej obróbce jak w przykładzie I. Otrzymano 25,8 g (80% wydajności teoretycznej) 7-chloro-5-fenylo-1-propionylo-1H-1,5-benzodiazepino-[3H,5H]-dionu-2,4, o temperaturze topnienia 194—196°C.

Przykład V. 0,1 mola (28,6 g) 7-chloro-5-fenylo-1H-1,5-benzodiazepino-[3H,5H]-dionu-2,4, i 300 ml bezwodnika kwasu propionowego utrzymano w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15 godzin. Następnie odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszczono w chlorku metylenu i wydzielono produkt jak w przykładzie I. Otrzymano 25,8 g (80% wydajności teoretycznej) 7-chloro-5-fenylo-1-propionylo-1H-1,5-benzodiazepino-[3H,5H]-dionu-2,4, o temperaturze topnienia 194—196°C.

Przykład VI. 0,1 mola (28,6 g) 7-chloro-5-fenylo-1H-1,5-benzodiazepino-[3H,5H]-dionu-2,4, 850 ml absolutnego dioksanu, 30 ml izocyjanianu metylu i 1,5 ml trójetyloaminy mieszano w temperaturze 40°C w ciągu 15 godzin. Następnie odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, dodano wody, odsączono kryształy i przekrystalizowano z mieszaniny chlorek metylenu/eter dwuizopropylowy. Otrzymano 30 g (89% wydajności teoretycznej) 7-chloro-1-metylokarbamilo-5-fenylo-1H-1,5-benzodiazepino-[3H,5H]-dionu-2,4, o temperaturze topnienia 306—308°C.

Przykład VII. 0,1 mola (28,6 g) 7-chloro-5-fenylo-1H-1,5-benzodiazepino-[3H,5H]-dionu-2,4 i 20 g bezwodnika kwasu propionowego utrzymano w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w 480 ml ksylenu w ciągu 72 godzin. Ochłodzono i odsączono uzyskując 20 g materiału wyjściowego. Z ługu macierzystego wydzielono 6 g (19% wydajności teoretycznej) 7-chloro-5-fenylo-1-propionylo-1H-1,5-benzodiazepino-[3H,5H]-dionu-2,4, o temperaturze topnienia 194—196°C.

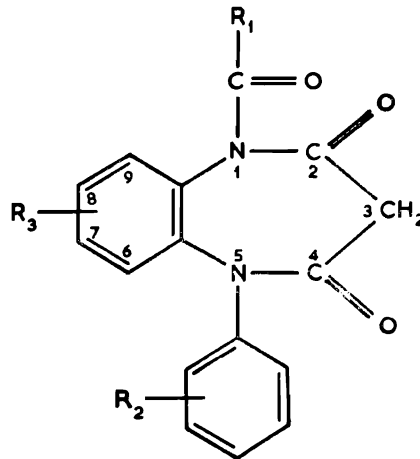
Według podanych przykładów wytworzono następujące związki.

Tablica

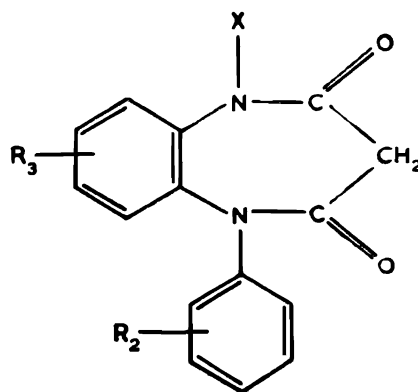
Przykład	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Temperatura top. °C
1	2	3	4	5
VIII	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	7-Cl	187—188
IX	H	H	7-Cl	210—211
X	wzór 3	H	7-Cl	222—224
XI	wzór 4	H	7-Cl	197—200
XII	wzór 5	H	7-Cl	194—196
XIII	wzór 6	H	7-Cl	176—178
XIV	wzór 7	H	7-Cl	157—159
XV	wzór 8	H	7-Cl	204—205
XVI	wzór 9	H	7-Br	200—201
XVII	CH <sub>2</sub> -Cl	H	7-Cl	208—209
XVIII	wzór 10	H	7-Cl	205—206
XIX	wzór 9	H	8-CH <sub>3</sub>	214—216
XX	wzór 9	p-OCH <sub>3</sub>	H	104—106
XXI	wzór 9	p-Cl	7-Cl	243—245
XXII	wzór 9	p-CH <sub>3</sub>	7-Cl	165—168
XXIII	wzór 9	H	7-CF <sub>3</sub>	176—178
XXIV	wzór 9	H	8-CF <sub>3</sub>	213—215
XXV	wzór 11	H	7-Cl	127—129
XXVI	wzór 12	H	7-Cl	116—118
XXVII	wzór 13	H	7-Cl	134—137
XXVIII	wzór 14	H	7-Cl	216—218
XXIX	wzór 15	H	7-Cl	210—212
XXX	wzór 16	H	7-Cl	228—230
XXXI	CH <sub>3</sub>	H	7-Cl	201—203
XXXII	CF <sub>3</sub>	H	7-Cl	173—175
XXXIII	(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -CH <sub>3</sub>	H	7-Cl	89—91
XXXIV	(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> -CH <sub>3</sub>	H	7-Cl	78—80

## Zastrzeżenie patentowe

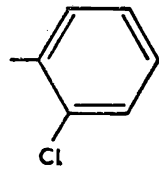
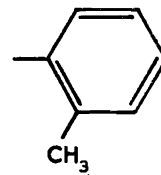
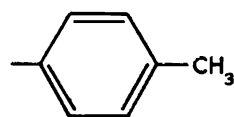
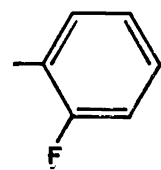
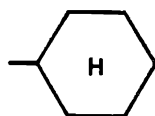
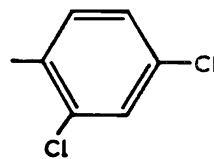
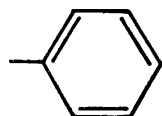
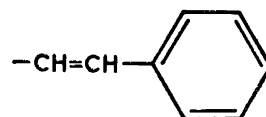
Sposób wytwarzania nowych 1-acylo-5-fenylo-1H-1,5-benzodiazepino-[3H,5H]-dionów-2,4 o wzorze ogólnym 1, w którym R<sub>1</sub> oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o łańcuchu prostym, zawierający 1—3 atomów węgla, rodnik chlorowcometylowy, rodnik metyloaminowy, rodnik alkoksylowy o 1—2 atomach węgla, rodnik cykloheksylowy, rodnik fenylowy ewentualnie jedno- lub dwupodstawiony atomem chlorowca, grupą metylową, metoksyłową lub nitrową, rodnik benzyloowy lub pięcioczłonowy heterocykliczny pierścień zawierający siarkę lub tlen, R<sub>2</sub> oznacza atom wodoru, atom chlorowca, grupę metylową lub metoksyłową, R<sub>3</sub> oznacza atom wodoru, atom chlorowca, grupę metylową lub trójfluorometylową w położeniu 7 lub 8, **znamienny tym**, że acyluje się związek o wzorze ogólnym 2, w którym R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> mają wyżej podane znaczenia i X oznacza atom wodoru lub metal alkaliczny.

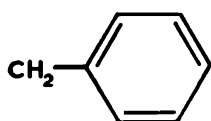


WZÓR 1

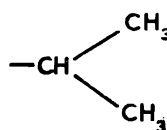


WZÓR 2

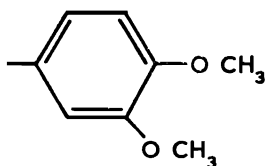
**WZÓR 3****WZÓR 4****WZÓR 5****WZÓR 6****WZÓR 7****WZÓR 8****WZÓR 9****WZÓR 10**



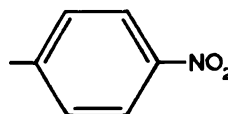
WZÓR 11



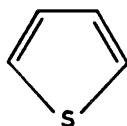
WZÓR 12



WZÓR 13



WZÓR 14



WZÓR 15



WZÓR 16