



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

199 199

(11)

(B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 18 12 78
(21) PV 8530-78

(51) Int. Cl.³

C 07 D 243/24
(C 07 D 243/24,
243/26)

(40) Zveřejněno 17 09 79
(45) Vydáno 01 10 82

(75)

Autor vynálezu

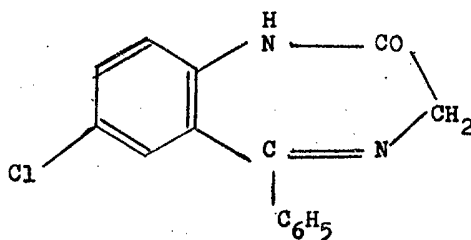
HROMAS JOSEF ing., CHLUMEC

(54) Způsob výroby 7-chlor-5-fenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-onu

1

Vynález se týká způsobu výroby 7-chlor-5-fenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-onu

vzorce I



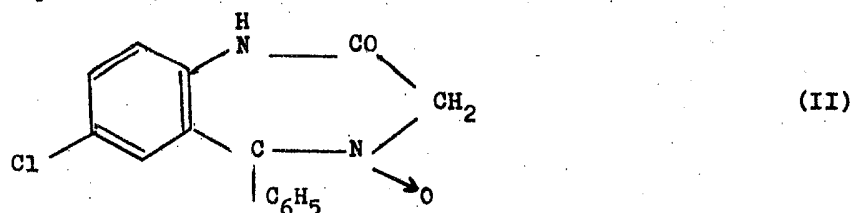
(I),

kterého se používá jako psychofarmaka.

Je známa řada způsobů výroby této látky: z 2-halogenacetamide-5-chlorbenzofenonu reakcí se čpavkem (švýcarský pat.spis č. 414.652, rakouský pat.spis č. 224 124); působením α -aminokyselin nebo jejich derivátů na 2-amino-5-chlorbenzofenon (švýcarský pat.spis č. 414 653), americký pat.spis. č. 3 239 564); z 5-chlor-2-karbobenzoxglycylaminobenzo-fenonu působením halogenvodíkových kyselin (švýcarský patent.spis č. 414 655); reakcí 2-amino-5-chlorbenzofenonu s ftalylglycylchloridem a následující hydrazinolýzou vzniklého produktu (NDR pat.spis č. 57 126); redukcí 7-chlor-5-fenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on-4-oxidu působením chloridu fosforitého nebo vodíkem na Raneyově niklu (švýcarský pat. spis č. 418 342, australský pat. spis č. 256 333, francouzský pat. spis č. 839 M).

199 199

Bylo zjištěno, že látku vzorce I lze získávat výhodným způsobem redukce 7-chlor-5-fenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-onu vzorce II



podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se redukce provádí železem v prostředí kyseliny octové, při teplotě 75 až 110 °C, s výhodou 85 až 90 °C, načež se po odstranění redukčního činidla reakční směs zředí netečným organickým rozpouštědlem typu aromatického uhlovodíku, s výhodou toluenem a potom vodou, ochladí na teplotu 0 až 20 °C a vyloučený produkt se izoluje.

K redukci látky vzorce II se jako železa používá účelně litinové drtě.

Při provedení způsobu podle vynálezu se nejlépe postupuje tak, že se k přehřáté suspenzi litinové drtě v kyselině octové přidává roztok látky vzorce II, nejlépe rovněž v kyselině octové. Po ukončené redukci se redukční činidlo odfiltruje, k filtrátu se přidá toluen a po mírném ochlazení postupně voda. Při tom se vylučuje látka vzorce I, prostá všech nečistot.

Výhody způsobu podle vynálezu spočívají především v jednoduchém provedení redukce a izolace produktu. Bez použití extrakce organickými rozpouštědly se získává přímo z reakční směsi téměř chromatograficky čistá látka vzorce I ve velmi dobrém výtěžku a neobsahuje obtížnou nečistotu chinolon.

Další předností způsobu podle vynálezu je jeho snadná realizovatelnost ve výrobním měřítku bez nároku na složitou aparaturu. Všechny suroviny jsou dostupné a běžně používané, rozpouštědla lze regenerovat, výchozí látka vzorce II je mizproduktem výroby jiného léčiva.

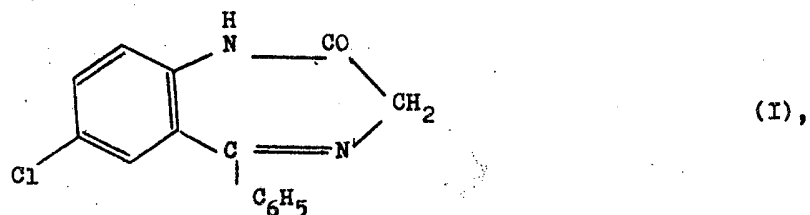
Bližší podrobnosti způsobu jsou patrné z příkladu provedení.

Příklad provedení

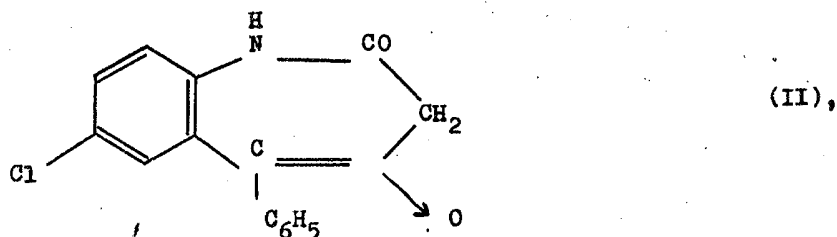
K suspenzi 19 g jemné litinové drtě v 50 ml ledové kyseliny octové, vyhřáté na 90 °C, se za míchání přikape během 30 minut mírně ohřátý roztok 41,5 g (0,154 mol) 7-chlor-5-fenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on-4-oxidu ve 160 ml kyseliny octové. Teplota se stále udržuje na 90 °C a po přidání roztoku se reakční směs míchá při této teplotě ještě 1 hodinu. Horká reakční směs se zfiltruje, filtr se promyje 250 ml toluenu, který se přidá k filtrátu. Teplota směsi se upraví na 30 °C a pomalu se k ní za míchání připustí 800 ml stejné teplé vody. Potom se směs ochladí pod 20 °C a po 1/2 hodině se odsaje. Krystalický produkt se na filtru promyje vodou a toluenem a suší se. Toluen se regeneruje. Výtěžek 32,1 g, tj. 82 % teorie. Krystalizací z butylacetátu, popřípadě z dichlorethanu se získá produkt s t.t. 215 až 217 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby 7-chlor-5-fenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2/1H/-onu vzorce I



redukcí 7-chlor-5-fenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2/1H/-on-4-oxidu vzorce II



vyznačující se tím, že se redukce provádí železem v prostředí kyseliny octové, při teplotě 75 až 110 °C, s výhodou 85 až 90 °C, načež se po odstranění redukčního činidla reakční směs zředí netečným organickým rozpouštědlem typu aromatického uhlovodíku, s výhodou toluenem a potom vodou, ochladí na teplotu 0 až 20 °C a vyloučený produkt se izoluje.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se k redukci jako železa používá litinové drtě.