

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

60627

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 12.VII.1967 (P 121 655)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 5.VIII.1970

Kl. 12 p, 10/01

MKP C 07 d, 53/06

UKD

Współtwórcy wynalazku: Bogdan Morawski, Justyna Janasik
Właściciel patentu: Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”
Przedsiębiorstwo Państwowe, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania pochodnych 1,4-benzodwuzepiny

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania pochodnych 1,4-benzodwuzepiny drogą selektywnej redukcji pochodnych 4-tlenku 1,4-benzodwuzepiny.

Znane sposoby przeprowadzania pochodnych 4-tlenku 1,4-benzodwuzepiny w pochodne 1,4-benzodwuzepiny polegają na redukcji 4-tlenku wodorem wobec katalizatorów takich jak nikiel Raney'a lub platyna albo na reakcji z haloidkiem fosforu w środowisku rozpuszczalników organicznych w warunkach bezwodnych (polski opis patentowy nr 47084).

Sposoby te wykazują znaczne niedogodności techniczne z powodu stosowania wodoru i konieczności użycia dużych ilości katalizatora lub dużych ilości tróchloru fosforu. Produkty redukcji wyodrębnia się w postaci oleju, z którego drogą wytrącania i krystalizacji, przy użyciu takich rozpuszczalników jak eter etylowy, eter naftowy, aceton wyodrębnia się surowy produkt reakcji w stanie stałym.

Z surowych produktów na drodze dalszych operacji otrzymuje się związki, których temperatury topnienia nie zawsze wskazują na ich dostateczną czystość, co wymaga dalszego ich oczyszczania.

Stwierdzono, że pochodne 1,4-benzodwuzepiny można wytworzyć z wysoką wydajnością, w sposób szczególnie ekonomiczny z jednoczesnym wyeliminowaniem drogich i niebezpiecznych w użyciu surowców, jeżeli pochodne 4-tlenku 1,4-benzodwuzepiny redukuje się za pomocą żelaza w roztworze

2

alkoholowym lub wodnoalkoholowym chlorku amonowego.

Sposobem według wynalazku pochodne 4-tlenku 1,4-benzodwuzepiny redukuje się żelazem w roztworze alkoholowym lub wodnoalkoholowym chlorku amonowego w temperaturze 50—100°C w ciągu 6—25 godzin, a uzyskane pochodne 1,4-benzodwuzepiny wyodrębnia się z roztworu reakcyjnego przez krystalizację, po uprzednim zobojętnieniu i oddzieleniu szlamu poreakcyjnego.

Sposobem według wynalazku uzyskuje się produkt w postaci krystalicznej, o czystości umożliwiającej stosowanie go do dalszych procesów bez dodatkowego oczyszczania. W celu podwyższenia stopnia czystości stosuje się krystalizację z rozpuszczalników organicznych takich jak metanol, etanol, cykloheksan, a zwłaszcza octan etylu.

Stosowane jako związki wyjściowe pochodne 4-tlenku 1,4-benzodwuzepiny mogą posiadać w pozycji 1 grupy alkilowe, alkenylowe lub aralkilowe, które wprowadza się w znany sposób na przykład przez bezpośrednie działanie dwuazoalkanów na pochodne 1,4-benzodwuzepiny lub przez działanie siarczanów alkilowych lub halogenków alkilowych czy aryloalkilowych wobec alkoholu sodu w warunkach bezwodnych w roztworze benzenu, toluenu a zwłaszcza dwumetyloformamidu (polski opis patentowy nr 47082).

Korzystnie jednak wyjściowe pochodne 4-tlenku 1,4-benzodwuzepiny alkilowane w pozycji 1 wy-

tworzą się, gdy reakcję alkilowania pochodnych 4-tlenku 1,4-benzodwuzepiny prowadzi się w roztworze wodnym, wodnoalkoholowym lub alkoholowym z pomocą halogenków alkilowych w obecności wodorotlenków metali alkalicznych jako środków kondensujących w temperaturze 20–40°C. Użytkuje się wówczas produkt z wydajnością o 20–30% wyższą niż według znanych sposobów i o wyższym stopniu czystości. Produkt reakcji wyodrębnia się bezpośrednio z mieszaniny reakcyjnej na drodze krystalizacji. Wydajność procesu alkilowania można podwyższyć przez regenerowanie resztek nieprzereagowanego produktu wyjściowego, ponieważ w omówionych powyżej warunkach reakcji nie ulega on rozkładowi.

Sposób według wynalazku objaśniają niżej podane przykłady wytwarzania pochodnych 1,4-benzodwuzepiny, które nie ograniczają jego zakresu. Podane w przykładach części oznaczają części wagowe.

Przykład I. Do 30 części 4-tlenku 7-chloro-1-metylo-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuzepinonu - 2 (1H) 245 części metanolu, 8 części chlorku amonu i 42 części wody dodaje się 42 części żelaza w postaci rozdrobnionych opilek żeliwnych lub sproszkowanego żelaza, a następnie ogrzewa się w temperaturze 67–68°C w ciągu 17 godzin. Mieszaninę reakcyjną zobojętnia się węglanem sodu, ogrzewa się z dodatkiem węgla aktywnego i sączy na gorąco. Szlam poreakcyjny ekstrahuje się dwukrotnie metanolem na gorąco. Z głównego przesączu metanolowego po oziębieniu wykrystalizowuje produkt reakcji. Z przesączu i połączonych ekstraktów metanolowych po częściowym oddestylowaniu metanolu pod zmniejszonym ciśnieniem wyodrębnia się dalsze części krystalicznego produktu. Surowy krystaliczny produkt sączy się lub odwirowuje i przemycza wodą. Otrzymuje się łącznie 24,7 części 7-chloro-1-metylo-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuzepinonu-2(1H) z wydajnością 87% wydajności teoretycznej. Po krystalizacji z octanu etylu otrzymuje się 7-chloro-1-metylo-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuzepinon-2-(1H) o temperaturze topnienia 130–132°C.

Produkt wyjściowy otrzymuje się w sposób następujący: 30 części 4-tlenku 7-chloro-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuzepinonu-2(1H) zawieszają się w 24 częściach metanolu i mieszając dodaje się roztwór 6,7 części wodorotlenku potasu w 40 częściach metanolu. Do otrzymanego roztworu wkrapla się w temperaturze 16–18°C 21 części jodku metylu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w temperaturze 36–38°C w ciągu 2 godzin. Po zakończeniu reakcji do roztworu dodaje się 160 części wody i oddziela wykrystalizowany produkt. Otrzymuje się 27,7 części 4-tlenku 7-chloro-1-metylo-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuzepinonu-2(1H) o temperaturze topnienia 179–181°C z wydajnością 88% wydajności teoretycznej.

Przykład II. Do 28,7 części 4-tlenku 7-chloro-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuzepinonu-2(1H), 650 części metanolu, 8 części chlorku amonowego i 32 części wody dodaje się 23 części żelaza w postaci rozdrobnionych opilek żeliwnych lub sproszkowanego żelaza, a następnie ogrzewa się pod chłodnicą

zwrotną w ciągu 10–12 godzin. Po ochłodzeniu do mieszaniny dodaje się węglanu sodu do uzyskania w roztworze wartości pH = 7, węgla aktywnego, a następnie ogrzewa się i sączy. Pozostały szlam poreakcyjny ekstrahuje się metanolem na gorąco. Z głównego przesączu wodno-metanolowego po oziębieniu wykrystalizowuje produkt reakcji.

Z przesączu i ekstraktu metanolowego po oddestylowaniu metanolu wyodrębnia się dalsze części produktu. Surowy krystaliczny produkt barwy białej sączy się i przemycza wodą. Otrzymuje się łącznie 23 części 7-chloro-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuzepinonu-2(1H) z wydajnością 85% wydajności teoretycznej. Po krystalizacji z metanolu otrzymuje się związek topniejący w temperaturze 214–216°C.

Przykład III. Do 15,7 części 4-tlenku 7-chloro-1-etylo-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuzepinonu - 2 (1H), 250 części metanolu, 4 części chlorku amonowego i 16 części wody dodaje się 21 części żelaza w postaci rozdrobnionych opilek żeliwnych lub sproszkowanego żelaza, a następnie ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 20 godzin.

Mieszaninę reakcyjną zobojętnia się węglanem sodu, ogrzewa z węglem aktywnym i sączy. Szlam poreakcyjny ekstrahuje się metanolem na gorąco. Z głównego przesączu wodno-metanolowego po oziębieniu wyodrębnia się krystaliczny produkt barwy białej. Dalsze części krystalicznego produktu otrzymuje się po zagęszczeniu przesączu i ekstraktów metanolowych. Łącznie otrzymuje się 12,5 części 7-chloro-1-etylo-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuzepinonu-2(1H) o temperaturze topnienia w zakresie 127–132°C, wydajność 84% wydajności teoretycznej.

Produkt wyjściowy otrzymuje się w następujący sposób: 28,6 części 4-tlenku 7-chloro-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuzepinonu-2(1H) zawieszają się w 45 częściach metanolu i dodaje roztwór 4,5 części wodorotlenku sodu w 45 częściach metanolu. Do wytworzonego roztworu dodaje się 17,5 części bromku etylu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w temperaturze 36–38°C w ciągu 26 godzin. Do wytworzonej zawiesiny kryształów w metanolu dodaje się 160 części wody i oddziela wytworzony produkt. Otrzymuje się 23 części 4-tlenku 7-chloro-1-etylo-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuzepinonu - 2 (1H) o temperaturze topnienia 210–213°C. Z przesączu po zagęszczeniu i krystalizacji otrzymuje się 3 części produktu wyjściowego. Po uwzględnieniu regeneracji 4-tlenku 7-chloro-1-etylo-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuzepinonu-2(1H) produkt końcowy otrzymuje się z wydajnością 82%.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania pochodnych 1,4-benzodwuzepiny drogą redukcji pochodnych 4-tlenku 1,4-benzodwuzepiny, **znamienny tym**, że pochodne 4-tlenku 1,4-benzodwuzepiny redukuje się żelazem w środowisku alkoholowego lub wodno-alkoholowego roztworu chlorku amonowego w temperaturze 50–100°C, korzystnie w ciągu 6–25 godzin.