

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

90126

Patent dodatkowy
do patentu _____

MKP C07d 53/06

Zgłoszono: 23.01.74 (P. 168302)

Pierwszeństwo: _____

Int. Cl.² C07D 243/16

Zgłoszenie ogłoszono: 01.08.75

Opis patentowy opublikowano: 30.07.1977

CZYTELNIA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórcy wynalazku: Bogumiła Krawczyńska, Bogdan Morawski, Henryk Krzemiński,
Romualda Chojnacka, Teresa Mikulska

Uprawniony z patentu: Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”,
Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania 2,3-dwuwodoro-1,4-benzodwuazepin

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 2,3-dwuwodoro-1,4-benzodwuazepin o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy o 1–4 atomach węgla, a R_2 oznacza chlorowiec lub grupę nitrową.

Związki tego typu wykazują działanie na centralny układ nerwowy i znajdują zastosowanie w leczeniu jako cenne leki o działaniu uspakajającym i przeciwlękowym.

Znane sposoby wytwarzania pochodnych 2,3-dwuwodoro-1,4-benzodwuazepiny o ogólnym wzorze 1 polegają na wieloetapowych syntezach, w wyniku których produkty otrzymuje się z bardzo niską wydajnością i silnie zanieczyszczone tak, że wymagają one rozdzielania metodą chromatografii kolumnowej przed oczyszczeniem na drodze krystalizacji (J.Org.Chem. 28.2456, 3013/1963/). Inny sposób wytwarzania pochodnych benzodwuazepin o wzorze ogólnym 1, w którym R_2 oznacza chlorowiec, według opisu patentowego Niemieckiej Republiki Demokratycznej nr 91046, polega na cyklizacji pochodnych 2-(2-amino lub alkiloamino-5-halogeno- α -fenylobenzylidenoamino)-etanolu wobec estrów alkilowych kwasu polifosforowego. W stosunku do podstawowych produktów wyjściowych jakimi są pochodne aminofenyloketonu jest to synteza dwuetapowa i wymaga przygotowania produktów przejściowych o wysokim stopniu czystości.

Obecnie stwierdzono, że pochodne 2,3-dwuwodoro-1,4-benzodwuazepiny można otrzymać w dogodny sposób, szczególnie przystosowany do dużej skali w warunkach technicznych. Sposób według wynalazku umożliwia wytwarzanie związków o wzorze 1, z wysoką wydajnością w wyniku jednoetapowej syntezy z podstawowych produktów wyjściowych ogólnie dostępnych w technologii pochodnych benzodwuazepiny.

Sposób według wynalazku wytwarzania 2,3-dwuwodoro-1,4-benzodwuazepiny o wzorze 1 polega na reakcji pochodnej aminofenyloketonu o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, z solami 2-halogenoetyloaminy, korzystnie bromowodorkiem 2-bromoetyloaminy wobec aprotonowych kwasów Lewisa takich jak chlorek cynku, chlorek glinu, chlorek cynowy. Reakcje prowadzi się w roztworze obojętnych rozpuszczalników organicznych, korzystnie w roztworze węglowodorów aromatycznych takich jak benzen, toluen, ksylen lub mezytylen. Proces sposobem według wynalazku prowadzi się w temperaturze w granicach od 80°C do 165°C przy ciśnieniu zmniejszonym lub atmosferycznym. Stosunek molowy soli 2-halogenoetyloaminy do pochodnej aminofenyloketonu stosuje się przynajmniej w proporcji stechiometrycznej.

Pochodne 2,3-dwuwodoro-1,4-benzodwuażepiny, wytworzone w wyżej podany sposób, można wydzielić w postaci soli addycyjnych z kwasami mineralnymi takimi jak: siarkowy, azotowy, solny, fosforowy lub kwasami organicznymi takimi jak: octowy, bursztynowy lub mrówkowy.

Przykład I. Do roztworu 6,9 g (0,03 mola) 2-amino-5-chlorobenzofenonu w 100 ml benzenu dodaje się 8,1 g (0,06 mola) bezwodnego chlorku glinowego, a następnie 6,76 g (0,033 mola) bromowodorku 2-bromoetyloaminy i ogrzewa 20 godzin w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika. Po zakończeniu ogrzewania mieszaninę reakcyjną chłodzi się do temperatury 10°C i dodaje 5% roztwór wodny węgla sodu do uzyskania pH o wartości 8. Wytworzony osad oddziela się i przemywa 10 ml benzenu. Przemywki benzenowe łączy się z przesączem głównym. Z przesączu oddziela się warstwę organiczną i ekstrahuje się trzykrotnie 0,2 N roztworem kwasu solnego zużywając łącznie 380–400 ml kwasu. Połączone kwaśne ekstrakty zobojętnia się 2% roztworem wodnym wodorotlenku sodu. Z zobojętnionego roztworu wytrąca się żółty, krystaliczny osad 7-chloro-2,3-dwuwodoro-5-fenilo-1H-1,4-benzodwuażepiny, który sączy się, przemywa wodą i suszy. Otrzymuje się 6,5 g suchego związku o temperaturze topnienia 166–171°C. Wydajność 85% wydajności teoretycznej. Z surowego produktu po krystalizacji z izopropanolu otrzymuje się kryształy o temperaturze topnienia 170–172°C.

Przykład II. Do roztworu 7,2 g (0,03 mola) 2-amino-5-nitrobenzofenonu w 150 ml toluenu dodaje się 10,7 g (0,08 mola) bezwodnego chlorku glinowego, po czym dodaje się 6,76 g (0,033 mola) bromowodorku 2-bromoetyloaminy i ogrzewa 18 godzin w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika. Po zakończeniu ogrzewania mieszaninę reakcyjną chłodzi się i miesza z wodnym roztworem amoniaku aż do uzyskania pH o wartości 7. Wytworzoną mieszaninę sączy się i oddziela warstwę organiczną. Warstwę organiczną ekstrahuje się 0,2 N roztworem kwasu solnego. Z połączonych kwaśnych ekstraktów po zobojętnieniu wodnym roztworem amoniaku wytrąca się produkt w postaci drobnokrystalicznego osadu barwy żółtej, który oddziela się, przemywa wodą i suszy. Otrzymuje się 6,0 g 7-nitro-2,3-dwuwodoro-5-fenilo-1H-1,4-benzodwuażepiny o temperaturze topnienia 208–211°C. Wydajność 75% wydajności teoretycznej.

Przykład III. Do roztworu 7,35 g (0,03 mola) 2-metyloamino-5-chlorobenzofenonu w 100 ml ksylenu dodaje się 8,0 g (0,06 mola) bezwodnego chlorku cynku, a następnie 6,76 g (0,033 mola) bromowodorku 2-bromoetyloaminy i ogrzewa 21 godzin w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika. Po zakończeniu ogrzewania mieszaninę reakcyjną chłodzi się do temperatury 6°C i mieszając dodaje się wodny roztwór amoniaku, aż do całkowitego rozpuszczenia się osadu. Następnie oddziela się warstwę organiczną, przemywa wodą do odczynu obojętnego i ekstrahuje 5% roztworem kwasu siarkowego. Połączone kwaśne ekstrakty zobojętnia się 5% roztworem wodnym wodorotlenku sodowego, wypada olej, który w trakcie mieszania przechodzi w krystaliczny osad 7-chloro-2,3-dwuwodoro-1-metylo-5-fenilo-1H-1,4-benzodwuażepiny. Po oddzieleniu, przemyciu wodą i wysuszeniu otrzymuje się 6,5 g produktu o temperaturze topnienia 95–99°C. Wydajność 80% wydajności teoretycznej. Po krystalizacji z heksanu otrzymuje się krystaliczny produkt barwy białej z odcieniem żółtawym o temperaturze topnienia 100–102°C.

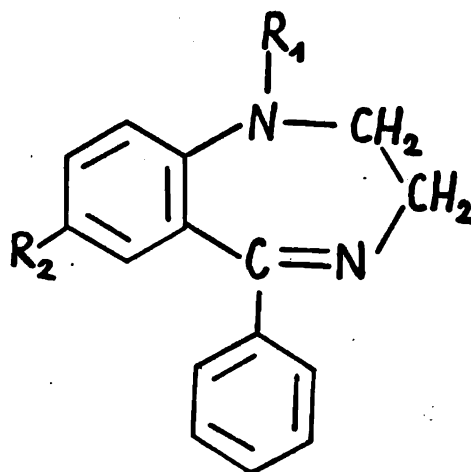
Przykład IV. Proces prowadzi się analogicznie jak w przykładzie III, zamiast 2-metyloamino-5-chlorobenzofenonu stosuje się 2-etyloamino-5-chlorobenzofenonu i otrzymuje się w wyniku reakcji 7-chloro-2,3-dwuworo-1-etylo-5-fenilo-1H-1,4-benzodwuażepinę o temperaturze topnienia 109–111°C.

Zastrzeżenia patentowe

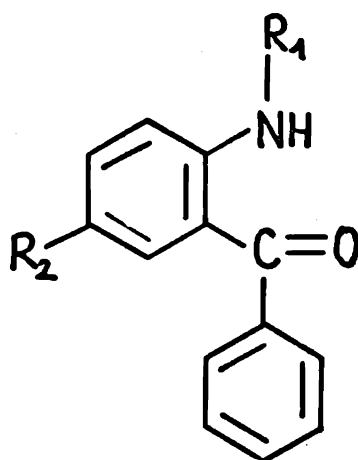
1. Sposób wytwarzania 2,3-dwuwodoro-1,4-benzodwuażepin o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy o 1–4 atomach węgla, a R_2 oznacza chlorowiec lub grupę nitrową, z n a m i e n n y t y m, że pochodną aminofenylketonu o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji z solami 2-halogenoetyloaminy, korzystnie bromowodorkiem 2-bromoetyloaminy wobec aprotonowych kwasów Lewisa jak na przykład chlorku cynkowego, chlorku glinowego lub chlorku cynowego w podwyższonej temperaturze w granicach 80–165°C przy ciśnieniu zmniejszonym lub atmosferycznym.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w obojętnych rozpuszczalnikach organicznych, korzystnie węglowodorach aromatycznych jak toluen, ksylen.

3. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że stosuje się przynajmniej 1 mol soli 2-halogenoetyloaminy na 1 mol pochodnej aminofenylketonu.



WZÓR 1



WZÓR 2

CZYTELNIA

Uwaga: Proszę...