

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

OPIS PATENTOWY

64 802

Patent dodatkowy do patentu

Kl. 12 p. 5

Zgłoszono: 28.IV.1969 (P 133 242)

Pierwszeństwo:

MKP C 07 d, 41/08

Opublikowano: 29.II.1972

UKD

Współtwórcy wynalazku: Andrzej Rudnicki, Danuta Krementowska,
Antoni Osowski, Henryk Rozentalski, Teresa
Szczepkowska

Właściciel patentu: Starogardzkie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”
Przedsiębiorstwo Państwowe, Starogard-Gdański
(Polska)

Sposób wytwarzania 5-karbamyl-5H-dwubenzo/b,f/azepiny

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania 5-karbamyl-5H-dwubenzofuranu, f/azepiny o wzorze 1, stosowanej jako lek przeciwpadaczkowy.

Z opisu patentowego NRF nr 1.136.707 znany jest sposób otrzymywania 5-karbamilo-5H-dwubenzo/*b, f*/azepiny przez działanie fosgenem na 5H-dwubenzo/*b, f*/azepinę /iminostylben/, amidowanie otrzymanego 5-chlorokarbonyloiminostylbenu i krystalizację 5-karbamilo-5H-dwubenzo/*b, f*/azepiny z etanolem i benzenem.

Półprodukt do tej syntezy — iminostyben — otrzymuje się (w sposób przytoczony w opisie patentowym NRF nr 1.056.133) z iminodwubenzylu przez podstawienie środkiem acylującym albo estrem kwasu chloromrówkowego, następnie bromowanie otrzymanego związku, wytworzenie wiązania podwójnego między atomami węgla 10 i 11 przez odciążenie bromowodoru przy pomocy kolidyny lub wodno-alkoholowego roztworu wodorotlenku potasowego i następnie zmydlenie grupy zabezpieczającej atom azotu.

Znane są również inne metody otrzymywania iminostylbenu, jak metoda bezpośredniego odwodornienia iminodwubenzylu przy użyciu katalizatora palladowego (R. Huisgen, E. Laschtuvka, F. Bayerlein, Chem. Ber. **93** (1960), 392 i P. N. Craig i wsp., J. Org. Chem. **26** (1961), 135) oraz metoda polegająca na odwodornieniu z równoczesnym powiększeniem pierścienia 9-hydroksymetyloakrydanu (E. D. Bergmann i M. Rabinovitz, J. Org.

2

Chem. **25** (1960), 827 i P. N. Craig i wsp. J. Org. Chem. **26** (1961), 135).

Metody te nie przedstawiają wartości z punktu widzenia rozwiązań technologicznych.

5 Natomiast znany z cytowanych wyżej niemieckich opisów patentowych sposób wytwarzania 5-karbamyl-5H-dwubenzofuran-4-azepiny następuje w skali technicznej duże trudności związane np. ze stosowaniem promieniowania UV jako czynnika przyspieszającego proces bromowania. Dalszą niedogodnością jest duża ilość przejść fazowych związanych każdorazowo z wyodrębnianiem produktów pośrednich, co wpływa w efekcie obniżająco na wydajność końcową procesu i komplikuje rozwiązanie aparaturowe.

Stwierdzono, że syntezę 5-karbamyl-5H-dwubenzob,f/azepiny można uprościć — omijając fazę syntezy iminostylbenu i związane z nią przejścia, szczególnie konieczność przejściowego blokowania atomu azotu pierścienia azepinowego przez acylację i związanego z tą czynnością zmydlania grupy acylowej po wytworzeniu wiązania podwójnego w położeniu 10, 11 — prowadząc syntezę poprzez nie opisany dotąd związek 5-chlorokarbonyl-10-bromo-iminodwubenzyl (wzór 3).

Sposobem według wynalazku na 10, 11-dwuhydro-5H-dwubenzo-/b,f/azepinę /iminodwubenzyl/ o wzorze 2 działa się fosgenem a otrzymany 5-chlorokarbonyloiminodwubenzyl bromuje się środkiem selektywnie bromującym w celu otrzymania 10-bro-

mo-5-chlorokarbonyloiminodwubenzylu, z którego następnie odciąga się HBr, w wyniku czego tworzy się podwójne wiązanie między atomami węgla 10 i 11 w pierścieniu azepinowym. Odciągnięcie bromowodoru może nastąpić w obecności poliamidów. W tym przypadku uzyskany półprodukt poddaje się następnie amidowaniu za pomocą amoniaku w celu otrzymania związku o wzorze 1. Odciągnięcie HBr i amidowanie można też przeprowadzić równocześnie za pomocą amoniaku.

Stwierdzono, że przez działanie środkiem selektywnie bromującym, korzystnie 1,3-dwubromo-5,5-dwumetylohydantoiną, na otrzymany w znany sposób 5-chlorokarbonyloiminodwubenzyl otrzymuje się 5-chlorokarbonylo-10-bromoiminodwubenzyl, który daje się łatwo wyodrębnić w postaci krystalicznej. Związek ten po przekrystalizowaniu z czterochlorku węgla posiada temperaturę topnienia 128—129°C i jego skład został potwierdzony przez analizę elementarną.

Nieoczekiwanie stwierdzono, że chlor grupy chlorokarbonylowej tego związku jest stosunkowo mało reaktywny tak, że można przeprowadzić reakcję dehydrobromowania bez obawy o jego podstawienie, a wprowadzenie grupy aminowej wymaga specyficznych warunków.

Stwierdzono również, że działaniem amoniaku w środowisku węglowodorów aromatycznych, korzystnie benzenu, w temperaturze 80—130°C można jednocześnie przeprowadzić reakcję dehydrobromowania 5-chlorokarbonylo-10-bromoiminodwubenzylu w pozycji 10, 11 i podstawienia chloru grupą aminową, uzyskując z dobrą wydajnością 5-karbamylo-5H-dwubenzo/b, f/azepinę.

Sposobem według wynalazku 5-karbamylo-5H-dwubenzo/b, f/azepinę można również otrzymać przez wytworzenie podwójnego wiązania w położeniu 10, 11 przy użyciu polikaprolaktanu w obecności obojętnej soli słabego kwasu i zasady metalu alkalicznego lub ziem alkalicznych np. węglanu sodu, węglanu potasu, węglanu wapnia itp. w środowisku obojętnych rozpuszczalników organicznych, w szczególności węglowodorów aromatycznych, jak toluen, ksylen i następnie wprowadzenie do mieszaniny reakcyjnej gazowego amoniaku.

Przykład I. 19,5 g iminodwubenzylu rozpuszcza się w 100 ml toluenu i roztwór w stanie wrzenia nasycia się fosgenem. Po ustaniu wydzielania się chlorowodoru zateża się roztwór do około 1/5 objętości i po oziębieniu odsącza wydzielony 5-chlorokarbonyloiminodwubenzyl. Wydajność 24,5 g, co stanowi 95% wydajności teoretycznej. Temperatura topnienia 120—121°C.

25,8 g 5-chlorokarbonyloiminodwubenzylu rozpuszcza się w 400 ml czterochlorku węgla, dodaje się 14,6 g 1,3-dwubromo-5,5-dwumetylohydantoiny i 0,2 g nadtlenu benzoilu i utrzymuje w stanie wrzenia do zaniku bromu w roztworze. Po oziębieniu mieszaniny reakcyjnej odsącza się dwumetylohydantoinę, roztwór przemycwa wodą, zagęszcza do około 60 ml w temperaturze poniżej 60°C i po oziębieniu odsącza się wykrystalizowany 5-chlorokarbonylo-10-bromoiminodwubenzyl. Wy-

dajność 30 g (90% wydajności teoretycznej). Temperatura topnienia produktu po przekrystalizowaniu 128—129°C.

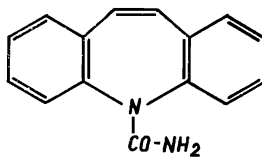
33,7 g 5-chlorokarbonylo-10-bromoiminodwubenzylu w 500 ml ksylenu ogrzewa się w autoklawie z gazowym amoniakiem w ciągu około 3 godzin w temperaturze około 100°C. Po oziębieniu mieszaniny reakcyjnej odsącza się wydzielone sole nieorganiczne i przesącz zagęszcza do około 70 ml. Wykrystalizowany po oziębieniu produkt odsącza się i przemycwa rozcieńczonym kwasem solnym, a następnie wodą. Po przekrystalizowaniu z roztworu wodno-metanolowego uzyskuje się czystą 5-karbamylo-5H-dwubenzo/b, f/azepinę o temperaturze topnienia 190—191°C.

Przykład II. 33,7 g 5-chlorokarbonylo-10-bromoiminodwubenzylu, otrzymanego jak w przykładzie I, rozpuszcza się w 700 ml ksylenu, dodaje 66 g polikaprolaktamu i 35 g bezwodnego węglanu potasu i ogrzewa w temperaturze wrzenia przez około 8 godzin. Po oziębieniu mieszaniny reakcyjnej odsącza się osad, a przesącz poddaje działaniu gazowego amoniaku w temperaturze około 90°C. Wykrystalizowany produkt po oziębieniu odsącza się, przemycwa wodą w celu usunięcia chloru amonu i krystalizuje z roztworu wodno-metanolowego. Wydajność czystego 5-karbamylo-5H-dwubenzo/b, f/azepiny o temperaturze topnienia 190—191°C wynosi 22,4 g (85% wydajności teoretycznej).

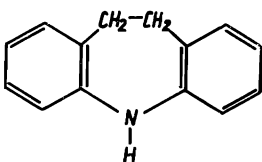
Przykład III. 33,7 g 5-chlorokarbonylo-10-bromoiminodwubenzylu, otrzymanego jak w przykładzie I, rozpuszcza się w 700 ml ksylenu, dodaje 60 g polikaprolaktamu i 28 g bezwodnego węglanu sodu i ogrzewa mieszaninę w temperaturze wrzenia w ciągu około 7 godzin. Po oziębieniu odsącza się osad, a przesącz zateża pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości 100 ml. Wykrystalizowany produkt po oziębieniu odsącza się i suszy. Następnie rozpuszcza się w 200 ml 3-N metanolowego roztworu amoniaku i ogrzewa w autoklawie w temperaturze 80—90°C w ciągu 3 godzin. Wykrystalizowaną po oziębieniu 5-karbamylo-5H-dwubenzo/b, f/azepinę odsącza się i przemycwa wodą. Z zateżonego przesącza otrzymuje się drugi rzut produktu. Łączna wydajność — 19,5 g (83% wydajności teoretycznej).

Zastrzeżenie patentowe

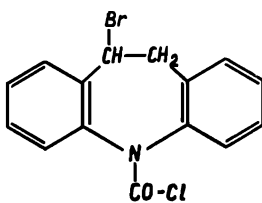
Sposób wytwarzania 5-karbamylo-5H-dwubenzo/b, f/azepiny **znamienny tym**, że na iminodwubenzyl o wzorze 2 działa się fosgenem, otrzymany 5-chlorokarbonyloiminodwubenzyl poddaje się działaniu środka selektywnie bromującego, korzystnie 1,3-dwubromo-5,5-dwumetylohydantoiny, i otrzymany 5-chlorokarbonylo-10-bromoiminodwubenzyl o wzorze 3 poddaje się dehydrobromowaniu i amidowaniu za pomocą amoniaku, albo związek o wzorze 3 najpierw dehydrobromuje się przy użyciu polikaprolaktamu w obecności obojętnej soli słabego kwasu i zasady metalu alkalicznego lub ziem alkalicznych, korzystnie węglanu sodowego, a następnie amiduje się gazowym amoniakiem.



wzór 1



wzór 2



wzór 3

Kl. 12 p, 5

64802

MKP C 07 d, 41/08

W.D.Kart. C/1097/71, A4, 200+15

Cena zł 10,—