



FEDERÁLNÍ
ÚŘAD PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

264460

(11) (B1)
(13)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 209/48

(22) Přihlášeno 17 09 87
(21) PV 6725-87.F

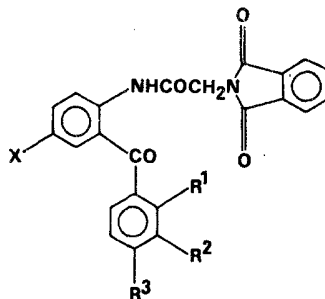
(40) Zveřejněno 17 10 88
(45) Vydáno 15 11 89

(75)
Autor vynálezu

VEJDĚLEK ZDENĚK ing. CSc., ZELENKA ANTONÍN RNDr., PRAHA

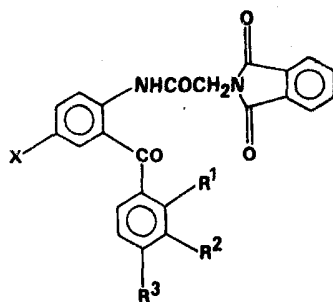
(54) Způsob přípravy arylsubstituovaných 2-ftalylglycylamidobenzofenonů

(57) Řešení se týká výroby syntetických léčiv, a to způsobu přípravy arylsubstituovaných 2-ftalylglycylamidobenzofenonů obecného vzorce I, ve kterém X značí atom chloru nebo bromu, R¹ značí atom vodíku, atom chloru, methyl, methoxyl nebo methylthioskupinu, R² značí atom vodíku, atom chloru nebo methoxyl a R³ značí atom vodíku nebo methoxyl. Tyto sloučeniny slouží jako klíčové meziprodukty syntesis psychotropně vysoce účinných 5-aryl-7-halogen-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-onů a dále 6-aryl-8-halogen-4H-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepinů. Způsob přípravy eliminuje některé technologicky obtížnější a zdraví ohrožující fáze, především zahřívání na teploty kolem 200 °C a izolaci a manipulaci s korozivním, dráždivým a leptavým N-ftalylglycylchloridem, snižuje technologickou pracnost a energetickou náročnost procesu výroby látek obecného vzorce I a zvyšuje konečné výtěžky až o 10 %, počítáno na glycin jako výchozí surovinu.



(I)

Vynález se týká způsobu přípravy arylsubstituovaných 2-ftalylglucylamidobenzofenonů obecného vzorce I



(I)

ve kterém X značí atom chloru nebo bromu, R^1 značí atom vodíku, atom chloru, methyl, methoxyl nebo methylthioskupinu, R^2 značí atom vodíku, atom chloru nebo methoxyl a R^3 značí atom vodíku nebo methoxyl.

Látky obecného vzorce I jsou klíčovými meziprodukty pro syntézu psychotropně vysoce účinných léčiv, zejména látek typu 5-aryl-7-halogen-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-onů a z nich pak dále 6-aryl-8-halogen-4H-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepinů (Moffett R. B., Lectures Heterocycl. Chem. 3, 123, 1976).

Podle dosavadních literárních údajů se látky obecného vzorce I připravují reakcí izolovaného N-ftalylglucylchloridu (II) s arylsubstituovanými 2-aminobenzofenony (III) delším varem v chloroformu (Röhnert H., Bahr F., Carstens E., East Ger. 57. 126, 1967; Netherl. Appl. 6 500 446, 1965; Umija S. se spol., Ger. Offen. 2 303 965, 1973). K této reakci potřebný N-ftalylglucylchlorid se získává z N-ftalylglucinu (VI) působením chloridu fosforečného v benzenovém prostředí (Sheehan J. C., Fran V. S., J. Am. Chem. Soc. 71, 1 856, 1949) nebo reakcí s thionylchloridem bez použití rozpouštědla s tím, že na 1 mol N-ftalylglucinu se používá 2 až 6 mol thionylchloridu (Foye W. O., Lange, W. E., J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Edit. 45, 742, 1956; Balenović K. se spol., J. Org. Chem. 16, 1 308, 1951; King F. E. se spol., J. Chem. Soc. 1957, 877). Po oddestilování těkavých podílů se zbylý chlorid čistí destilací při t.v. 190 až 192 °C a 2 kPa nebo krystalizací ze směsí benzenu a petroletheru, výtěžky jsou udávány mezi 80 a 95 %. Výchozí N-ftalylglucin se připravuje nejčastěji tavením glucinu s ftalovou kyselinou (Reese, V., Ann. Chem. 242, 1, 1 887; Ványolós A., Chem. Abstr. 55, 5 404e, 1961) nebo s ftalovým anhydridem (Billmann J. H. B., Harting W. F., J. Am. Chem. Soc. 70, 1 433, 1948) na teploty kol 200 °C. Tavenina se pak rozpouští za horka ve vodě a z roztoku se pak ochlazením vyloučený N-ftalylglucin izoluje ve výtěžku 90 až 95 % s tím, že je nutno jej pak sušit při teplotách nad 100 °C.

Pro přípravu látek obecného vzorce I v technologickém měřítku mají výše uvedené postupy několik nevýhod, jako například nutnost použití vysokých teplot (kol 200 °C) při přípravě N-ftalylglucinu, izolaci a manipulaci s agresivním, vlhkostí se rychle rozkládajícím a zdraví škodlivým N-ftalylglucylchloridem.

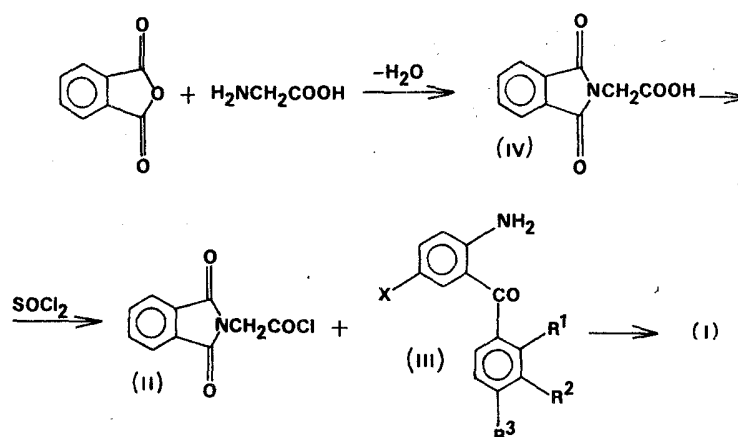
Cílem podrobnějšího studia možnosti jiných druhů přípravy látek obecného vzorce I proto bylo, tyto negativní jevy eliminovat, čehož bylo dosaženo vypracováním nepřetržitého procesu, v němž jednotlivé reakční stupně na sebe navazují bez nutnosti izolace meziproductů.

Pro tento záměr bylo nezbytné vycházet při přípravě N-ftalylglucinu z takového způsobu, kde by kondenzace obou složek probíhala v nevodném prostředí, aby pak bylo možno vzniklý

N-ftalylglýcin převést bez izolace přímo na jeho chlorid. Tuto podmínku splňuje způsob přípravy N-ftalylaminokyselin z aminokyseliny a ftalového anhydridu metodou azeotropického oddestilování odštěpené vody, přičemž se tato kondenzace provádí za přídavku některých organických basí (Bose A. K., Geer. F., Price Ch. C., J. Org. Chem. 23, 1 355, 1958; Weygand F., Kaelicke J., Chem. Ber. 95, 1 031, 1962; Hoffmann E., Schiff-Shenhav N., J. Org. Chem. 27, 4 986, 1962). Vhodnou modifikací této metody a jejím zapojením do celého procesu bylo pak možno dosáhnout kontinuálního způsobu přípravy látek obecného vzorce I.

Výše uvedené nevýhody pak odstraňuje způsob přípravy arylsubstituovaných 2-ftalyl-glycylamidobenzofenonů obecného vzorce I podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se ve smyslu níže uvedeného schematu provede v nepřetržitém procesu nejprve reakce glycinu s ftalovým anhydridem v prostředí aromatického uhlovodíku, s výhodou toluenu nebo xyleny, za přítomnosti organické base, s výhodou triethylaminu, přičemž odštěpená voda se azeotropicky oddestiluje. Ke zbylé suspensi vzniklého N-ftalylglýcinu vzorce IV v uvedeném rozpouštědle se přímo přidá thionylchlorid, reakční směs se zahřívá pod zpětným chladičem na teplotu zpětného toku do ukončení vývoje chlorovodíku a těkavé podíly se oddestilují. Zbylý odparek N-ftalylglýcylchloridu vzorce II se rozpustí v nižším alifatickém chlorovaném uhlovodíku, s výhodou chloroformu, a tento roztok se přidá k roztoku arylsubstituovaného 2-aminobenzofenonu vzorce III (čs. AO č. 224 238), u něhož symboly X, R¹, R² a R³ mají též význam jako ve vzorci I, v témže rozpouštědle, a směs se zahřívá na teplotu zpětného toku do skončení vývoje chlorovodíku. Pak se rozpouštědlo vydestiluje, odparek se rozmíchá s alifatickým alkoholem s 1 až 4 uhlíkovými atomy, s výhodou ethanolem nebo isopropanolem, vyloučený produkt se izoluje odsátím nebo odstředěním a vysuší.

Syntéza látek obecného vzorce I podle vynálezu probíhá podle následujícího schematu:



Oproti v literatuře popisovaným metodám má nepřetržitý způsob přípravy látek obecného vzorce I podle vynálezu tyto výhody:

- 1) Ve fázi přípravy N-ftalylglýcinu odpadá zahřívání reakční směsi na teploty 200 °C, rozpouštění taveniny v horké vodě, chlazení vzniklého roztoku, izolace produktu a jeho dokonalé vysoušení pro následnou reakci s thionylchloridem.
- 2) Reakce glycinu s ftalovým anhydridem se provádí přímo v prostředí, které umožňuje po oddestilování azeotropické směsi aromatického uhlovodíku s vodou převést vzniklý N-ftalylglýcin přídavkem thionylchloridu a zahříváním reakční směsi N-ftalylglýcylchlorid.
- 3) Odpadá izolace N-ftalylglýcylchloridu z prostředí aromatického uhlovodíku a přebytkového thionylchloridu. Současně odpadá izolace a nutnost manipulace s tímto chloridem, který dráždí sliznice, působí leptavě na pokožku a rychle se rozkládá zvláště vlhkostí za uvolňování chlorovodíku. Také při jeho přechovávání a skladování dochází poměrně

rychle k tomuto rozkladu, což má v konečném efektu za následek snížení jeho obsahu a tedy pokles výtěžků.

- 4) Po závěrečné reakci chloridu (II) s arylsubstituovaným 2-aminobenzofenonem (III) v prostředí halogenovaného uhlovodíku, s výhodou chloroformu, a po oddestilování tohoto rozpouštědla se žádaný produkt (I) snadno izoluje a získá ve vyhovující čistotě, při čemž výtěžek je až o 10 % vyšší než při postupu z izolovaných meziproduktů, počítáno na výchozí glycin.

Způsob podle vynálezu přináší tedy především zjednodušení celého technologického procesu, zlepšení na úseku ochrany a bezpečnosti práce, snížení energetické náročnosti a zvýšení výtěžků žádaných produktů až o 10 %.

Podrobnosti o provedení uvedených reakcí i o způsobu izolace konečných sloučenin obecného vzorce I jsou uvedeny v následujících příkladech, které vynález pouze ilustrují, ale nijak neomezuují. Identita látek byla zajištěna elementárními analýzami jakož i UV-, IČ- a NMR-spektry.

P ř í k l a d 1

Směs 100 g glycinu, 198 g ftalového anhydridu, 1 200 ml toluenu a 10 ml triethylaminu se za míchání zahřívá na teplotu zpětného toku a odloučená voda se odděluje v separátoru. Po odloučení 24 až 25 ml vody se vydestiluje 1 000 ml toluenu, suspenze se nechá vychladnout na 40 °C, během 20 min. se připustí 280 ml thionylchloridu a směs se zahřívá na teplotu zpětného toku do ukončení vývoje chlorovodíku. Pak se oddestiluje směs toluenu a přebytečného thionylchloridu, k promíchané suspenzi se přidá 400 ml toluenu a těkavé podíly se ve vakuu oddestilují. Olejovitý odparek se nechá vychladnout na 60 až 65 °C, přilije se k němu 600 ml chloroformu a vzniklý roztok N-ftalylglycylchloridu se ochladí na teplotu pod 30 °C (roztok A).

K roztoku 296 g 2-amino-5-chlorbenzofenonu v 1 200 ml chloroformu se během 10 min. přilije za míchání roztok A, směs se uvede na teplotu zpětného toku a na té se 8 h udržuje. Pak se vydestiluje 1 450 až 1 500 ml chloroformu, k teplému odparku se připustí 1 600 ml ethanolu, vzniklá suspenze se míchá ještě 60 min. za teploty místnosti a nechá stát přes noc. Druhý den se suspenze ochladí na teplotu pod 10 °C, produkt se odsaje, promyje ethanolem a vysuší. Získá se tak 490 g (87,8%) 2-ftalylglycylamido-5-chlorbenzofenonu o t.t. 214 až 219 °C.

P ř í k l a d 2

K roztoku 398 g 2-amino-5-brom-2'-chlorbenzofenonu v 1 300 ml chloroformu se během 15 min. přilije roztok 2-ftalylglycylchloridu, připravený jak je uvedeno v příkladě 1 (roztok A). Vzniklá směs se zahřívá 6 h na teplotu zpětného toku, pak se vydestiluje 1 450 ml chloroformu a k teplému olejovitému odparku se během 5 až 10 min. přilije 1 700 ml ethanolu. Vzniklá suspenze se ještě míchá 30 min. za teploty místnosti a pak se nechá při teplotě pod 10 °C přes noc stát. Produkt se odsaje, promyje dvakrát 500 ml ethanolu a vysuší. Získá se tak 619 g (97,1%) 2-ftalylglycylamido-5-brom-2'-chlorbenzofenonu tajícího při 168 až 169 °C.

P ř í k l a d 3

7,5 g glycinu, 14,9 g ftalového anhydridu, 90 ml xylenu a 0,5 g tetraethylbenzylamoniumchloridu se za míchání zahřívá na teplotu zpětného toku a z azeotropického destilátu se současně odděluje voda. Po odloučení 2 ml vody se vydestiluje 75 ml xylenu, zbylá suspenze se ochladí na 35 až 40 °C, připustí se k ní 22 ml thionylchloridu a směs se zahřívá na teplotu zpětného toku do ukončení vývoje chlorovodíku. Pak se směs přebytečného thionyl-

chloridu a xylenu ve vakuu vydestiluje, odparek se nechá vychladnout na 60 až 50 °C a přilije se 45 ml ethylenchloridu. Vzniklý roztok 2-ftalylglycylchloridu (roztok A) se během 10 min přikape za míchání do roztoku 24,5 g 2-amino-5-chlor-2'-methylbenzofenonu ve 100 ml ethylenchloridu, vzniklá směs se zahřívá 8 h na teplotu zpětného toku a pak se ethylenchlorid vydestiluje až na váhu odparku 70 až 72 g. K němu se za tepla připustí 120 ml isopropanolu, vzniklá suspenze se ochladí na teplotu pod 10 °C a míchá se při ní ještě 2 h. Pak se produkt odsaje, promyje směsí 5 ml ethylenchloridu a 35 ml isopropanolu, a vysuší. Získá se tak 42,0 g (97,0%) 2-ftalylglycylamido-5-chlor-2'-methylbenzofenonu, tajícího při 166 až 168 °C.

P ř í k l a d 4

K roztoku 26,2 g 2-amino-5-chlor-2'-methoxybenzofenonu ve 110 ml ethylenchloridu se během 10 min přikape ethylenchloridový roztok N-ftalylglycylchloridu popsáný v příkladu 3 (roztok A). Reakční směs se pak vyhřeje na teplotu zpětného toku na dobu 8 h, rozpouštědlo se pak oddestiluje na váhu odparku 90 g, za míchání se k němu přilije 170 ml ethanolu a vzniklá suspenze se dochladí na teplotu 2 až 5 °C. Produkt se odsaje, promyje 110 ml ethanolu a vysuší. Získá se tak 44,1 g (98,3%) 2-ftalylglycylamido-5-chlor-2'-methoxybenzofenonu o t.t. 185 až 186 °C.

P ř í k l a d 5

K roztoku 27,7 g 2-amino-5-chlor-2'-methylthiobenzofenonu ve 120 ml chloroformu se během 10 min přikape ethylenchloridový roztok 2-ftalylglycylchloridu, popsáný v příkladu 3 (roztok A), směs se zahřeje 8 h na teplotu zpětného toku a pak se rozpouštědla vydestilují. K teplému odparku se přikape za míchání 200 ml ethanolu, vzniklá suspenze se ochladí na 0 °C, produkt se odsaje, promyje směsí 25 ml ethanolu a 50 ml etheru a vysuší. Výtěžek 43,2 g (92,9%) 2-ftalylglycylamido-5-chlor-2'-methylthiobenzofenonu o t.t. 199 °C.

P ř í k l a d 6

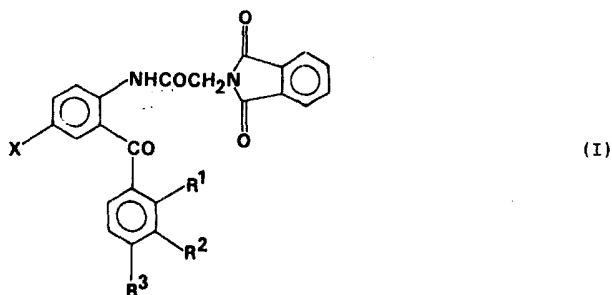
Směs 15 g glycinu, 30 g ftalového anhydridu, 180 ml toluenu a 1,5 ml triethylaminu se zahřívá na teplotu zpětného toku za současného oddělování z azeotropické směsi odloučené vody. Po oddělení 3,5 ml vody se vydestiluje 150 ml toluenu, zbylá suspenze se ochladí na 40 až 45 °C, během 10 min se k ní připustí 42 ml thionylchloridu a směs se vaří 8 h pod zpětným chladičem. Pak se ve vakuu vydestiluje směs přebytečného thionylchloridu a toluenu, olejovitý odparek se nechá vychladnout na 65 °C a přidá se 90 ml chloroformu. Získaný roztok N-ftalylglycylchloridu (roztok A) se ochladí na 40 až 45 °C a za míchání se během 10 min přikape k roztoku 58,3 g 2-amino-5-chlor-3',4'-dimethoxybenzofenonu v 220 ml chloroformu. Směs se pak zahřívá 8 h na teplotu zpětného toku, pak se vydestiluje 280 ml chloroformu, k teplému odparku se připustí 240 ml ethanolu, vzniklá suspenze se ochladí pod 5 °C a při této teplotě se míchá ještě 2 h. Pak se produkt odsaje, promyje směsí 100 ml ethanolu a 20 ml etheru a vysuší. Získá se tak 95,5 g (99,7%) 2-ftalylglycylamido-5-chlor-3',4'-dimethoxybenzofenonu, který po krystalizaci z pyridinu taje při 245 °C.

P ř í k l a d 7

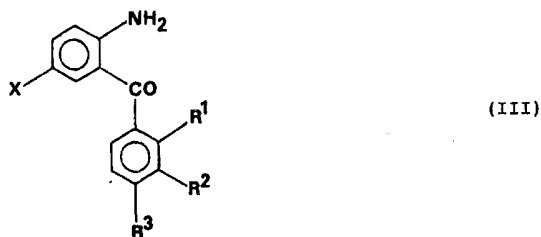
K roztoku 59,2 g 2-amino-5,3'-dichlor-4'-methoxybenzofenonu ve 250 ml chloroformu se během 5 min přilije roztok N-ftalylglycylchloridu připravený jak je popsáno v příkladu 6 (roztok A) a reakční směs se zahřívá 7 h na teplotu zpětného toku. Pak se za sníženého tlaku oddestiluje 310 ml chloroformu, k teplému odparku se tenkým proudem přilije 300 ml isopropanolu a směs se zahřívá ještě 30 min na teplotu 60 až 70 °C. Pak se suspenze ochladí na teplotu 2 až 5 °C, míchá se při ní 2 h, produkt se odsaje, promyje dvakrát 130 ml ethanolu a vysuší. Získá se tak 96,2 g (99,6%) 2-ftalylglycylamido-5,3'-dichlor-4'-methoxybenzofenonu o t.t. 190 až 191 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy arylsubstituovaných 2-naftalylglycylamidobenzofenonů obecného vzorce I



ve kterém X značí atom chloru nebo bromu, R^1 značí atom vodíku, atom chloru, methyl, methoxyl nebo methylthioskupinu, R^2 značí atom vodíku, atom chloru nebo methoxyl a R^3 značí atom vodíku nebo methoxyl, vyznačený tím, že se v nepřetržitém procesu provede nejprve reakce ftalového anhydridu s glycinem v prostředí aromatického uhlovodíku, s výhodou toluenu nebo xylenu a za přítomnosti organické base, s výhodou triethylaminu, za azeotropického oddestilování a oddělení odštěpené vody, k suspenzi vzniklého N-ftalylglycinu v uvedeném rozpouštědle se přímo přidá thionylchlorid a reakce se dokončí zahříváním reakční směsi na teplotu zpětného toku do skončení vývoje chlorovodíku, po oddestilování těkavých podílů se zbylý odparek N-ftalylglycylchloridu rozpustí v nižším alifatickém chlorovaném uhlovodíku, s výhodou chloroformu, tento roztok se přidá k arylsubstituovanému 2-aminobenzofenonu obecného vzorce III



ve kterém symboly X, R^1 , R^2 a R^3 mají též význam jako u vzorce I, rozpouštěněm v témže rozpouštědle a kondenzace se provede zahříváním reakční směsi na teplotu zpětného toku do skončení vývoje chlorovodíku, rozpouštědlo se oddestiluje, odparek se rozmíchá s alifatickým alkoholem s 1 až 4 uhlíkovými atomy, s výhodou s ethanolem nebo isopropanolem, přičemž se žádaný produkt obecného vzorce I vyloučí, izoluje odsátím nebo odstředěním a vysuší.