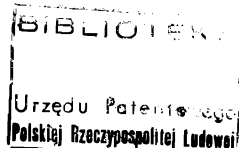


Cofd 53/06.



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 47087

Kl. 12 p, 10
Kl. internat. C 07 d

F. Hoffmann-La Roche & Co.
Aktiengesellschaft*)

Bazyleja, Szwajcaria

Sposób wytwarzania pochodnych 1,4-benzodwuzepiny

Patent trwa od dnia 7 grudnia 1960 r.

Pierwszeństwo: 10 grudnia 1959 r. dla zastrz. 5, 9;

15 stycznia 1960 r. „ „ 6, 8;

26 kwietnia 1960 r. „ „ 7

(Stany Zjednoczone Ameryki).

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania pochodnych 1,4-benzodwuzepiny o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza wodór lub alkil, R_2 — wodór, grupę alkilową, alkoksyłową, trójfluorometyłową lub chlorowiec, a oznaczony liczbą I pierścień jest nie podstawiony albo jednopodstawiony przez trójfluorometyl lub jedno-albo dwupodstawiony przez grupę alkilową, grupę alkoksyłową, alkilotio, hydroksyal-kilotio, chlorowiec, grupę nitrową, aminową, alkilosulfinylową, alkilosulfonyłową, hydroksy-lową lub acyloaminową.

Jako grupy alkilowe w cząsteczce występują przede wszystkim niższe grupy alkilowe, proste lub rozgałęzione, na przykład metylowa, etylo-wa, propylowa, izopropylowa, butylowa, izobu-tylowa, amylowa lub hek sylowa. Spośród pod-stawników chlorowcowych na wyróżnienie za-sługują chlor i brom.

Sposób według wynalazku polega na tym, że pochodną chinazoliny o ogólnym wzorze 2, w którym symbole I, R_1 i R_2 posiadają uprzed-nio podane znaczenie, a X oznacza chlorowiec, traktuje się zasadą nieorganiczną lub czwarto-rzędową zasadą amoniową, przy czym otrzy-many produkt reakcji w dalszym ciągu nitruje się, grupy nitrowe redukuje do grup amino-wych, a te ostatnie poddaje się acyloowaniu.

Jedna z syntez według wynalazku polega na tym, że jako substancję wyjściową stosuje się

*) Właściciel patentu oświadczył, że współ-twórcami wynalazku są Earl Reeder, Leo Hen-ryk Sternbach, Gabriel Saucy, Oscar Keller i Norbert Steiger.

pochodną chinazoliny o ogólnym wzorze 3, w którym R_3 , R_4 i R_5 oznaczają wodór, chlorowec lub niższą grupę alkilową, R_6 — wodór lub niższą grupę alkilową, a X oznacza chlorowec.

Inna synteza według wynalazku polega na tym, że jako substancję wyjściową stosuje się pochodną chinazoliny o ogólnym wzorze 4, w którym R_6 oznacza wodór lub niższą grupę alkilową, a jeden z oznaczonych przez R_7 podstawników oznacza grupę trójfluorometylową, drugi zaś jest wodorem, a X oznacza chlorowec.

Dalsza synteza według wynalazku polega na tym, że jako substancję wyjściową stosuje się pochodną chinazoliny o ogólnym wzorze 5, w którym R_8 oznacza wodór lub niższą grupę alkilową, R_9 — niższą grupę alkilotio, grupę hydroksyalkilotio o niższej grupie alkilotio, niższą alkilosulfinylową lub niższą alkilosulfonylową, a X oznacza chlorowec.

Materiał wyjściowy traktuje się przeważnie wodorotlenkiem alkalicznym, takim jak ług sodowy lub wodorotlenki metali ziem alkalicznych, najczęściej w obojętnym rozpuszczalniku jak alkohol, aceton lub dioksan. Dopuszczalne jest również używanie czwartorzędowych zasad amoniowych, przede wszystkim w postaci żywicy anionitowej. Na skutek tego traktowania alkalicznego zachodzi zwiększenie pierścienia pochodnej chinazoliny, przy czym otrzymuje się pochodną 3H-1,4-benzodwuazepin-2(1H)-onu. Nitrowanie odbywa się za pomocą kwasu azotowego, przy czym wprowadza się jedną lub dwie grupy nitrowe. Redukcję grup nitrowych przeprowadza się korzystnie katalitycznie w obecności niklu Raney'a. Przez traktowanie bezwodnikiem kwasowym, na przykład takiego niższego kwasu tłuszczowego jak kwas octowy, grupy aminowe ulegają acylowaniu.

Pochodne chinazoliny, które w sposobie według wynalazku stosuje się jako materiał wyjściowy, otrzymuje się wychodząc z 2-aminobenzofenonu, który jest w odpowiedni sposób podstawiony. Związek ten przez traktowanie hydroksyloaminą daje odpowiedni oksym. Oksym ten łączy się z halogenkiem α -chlorowcoacylowym, jak chlorek chloroacetyl w kwasie octowym, do odpowiedniej pochodnej α -chlorowcoacetamidu, która w obecności środka odwadniającego, na przykład kwasu solnego ulega cyklizacji z utworzeniem N-tlenku chinazoliny. Kilka z stosowanych w sposobie według wynalazku 2-aminobenzofenonów stanowi no-

we związki. Otrzymywanie tego rodzaju związków wynika z przykładów wykonania, które wyjaśniają w szczególności ich syntezę.

Produkty końcowe otrzymane sposobem według wynalazku posiadają właściwości uspokajające, odprężające mięśnie i przeciwskurczowe. Mogą one być również używane do leczenia stanów napięcia. Stosowanie tego rodzaju związków zachodzi w sposób zwykle stosowany w praktyce farmaceutycznej.

Następujące przykłady objaśniają przeprowadzenie sposobu według wynalazku. Wszystkie temperatury podane są w °C.

Przykład I. Do zawiesiny 10,2 g chlorowodorku 3-tlenku 6-chloro-2-chlorometylo-4-fenylochinazoliny w 150 ml dioksanu dodaje się 60 ml 1N ługu sodowego. Mieszaninę pozostawia się na 14 godzin w temperaturze pokojowej, następnie zagęszcza w próżni do małej objętości, rozcieńcza się chłodzonym za pomocą lodu 3 n ługiem sodowym i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Roztwór w chlorku metylenu odrzuca się. Otrzymany jako produkt reakcji alkaliczny roztwór zakwasza się kwasem solnym i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Roztwór w chlorku metylenu suszy się, odparowuje w próżni i pozostałość krystalizuje z alkoholu. Otrzymuje się 4-tlenek 7-chloro-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuazepin-2(1H)-onu.

Przykład II. 10 ml 1 n ługu sodowego dodaje się w temperaturze pokojowej do roztworu 2,84 g 3-tlenku 6-metylo-2-chlorometylo-4-fenylochinazoliny w 75 ml dioksanu. Po 15 godzinach rozcieńcza się mieszaninę wodą z lodem i ekstrahuje eterem. Wyciąg eterowy, który zawiera nieprzereagowany materiał odrzuca się. Warstwę wodną zakwasza się rozcieńczonym kwasem solnym i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Roztwór w chlorku metylenu suszy się, odparowuje w próżni i pozostałość poddaje krystalizacji z mieszaniny chlorku metylenu i eteru naftowego. Otrzymuje się 4-tlenek 7-metylo-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuazepin-2(1H)-onu w postaci rombów płytek, o temperaturze topnienia 226—227°.

Przykład III. 20 ml 1 n ługu sodowego dodaje się do zawiesiny 7 g 3-tlenku 6-bromo-2-chlorometylo-4-fenylochinazoliny w 75 ml dioksanu. Mieszaninę pozostawia się na 14 godzin w temperaturze pokojowej, następnie odparowuje do małej objętości, rozcieńcza chłodzonym za pomocą lodu 3 n ługiem sodowym

i ekstrahuje chlorkiem metylenowym. Roztwór w chlorku metylenu odrzuca się. Alkaliczny roztwór, który zawiera produkt reakcji, zakwasza się kwasem solnym i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Roztwór w chlorku metylenu suszy się, odparowuje w próżni i pozostałość ekstrahuje mieszaniną chlorku etylenu i eteru naftowego. Otrzymuje się 4-tlenek 7-bromo-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuzapin-2(1H)-onu, o temperaturze topnienia 230—231°.

Przykład IV. 538 mg 3-tlenku 2-chloro-metylo-4-fenilo-6-trójfluorometylochinazoliny rozpuszcza się w 20 ml etanolu. Po dodaniu 5 ml 3 n ługu sodowego utrzymuje się roztwór w ciągu 4 godzin w temperaturze 25°. Zakwasza się 6 ml 3 n kwasu i ekstrahuje produkt reakcji eterem. Roztwór eterowy odparowuje się w próżni i pozostałość krystalizuje z benzenem, przy czym otrzymuje się czysty 4-tlenek 7-trójfluorometylo-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuzapino-2(1H)-onu, o temperaturze topnienia 211—212°.

Stosując wyżej opisany sposób, jednakże używając 3-tlenku 2-chlorometylo-4-fenilo-7-trójfluorometylochinazoliny można otrzymać 4-tlenek 8-trójfluorometylo-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuzapin-2(1H)-onu.

Stosowany jako materiał wyjściowy 3-tlenek 2-chloroetylo-4-fenilo-6-trójfluorometylochinazoliny otrzymuje się następująco:

80 g azotynfu sodowego dodaje się powoli mieszając do 460 ml stężonego kwasu siarkowego. Po ogrzaniu do temperatury 70° otrzymuje się klarowny roztwór. Roztwór ten ochładza się i w temperaturze pomiędzy 10 i 20° dodaje się powoli 200 g 2-chloro-5-trójfluorometyloaniliny. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu godziny w temperaturze 20° i następnie dolewa do mieszaniny 200 g chlorku sodowego i 1,6 kg lodu. Odsącza się nadmiar chlorku sodowego i do przesączu dodaje 280 g chlorku cynku w 300 ml wody, przy czym wytrąca się podwójna sól chlorku cynku odpowiedniego związku dwuazoniowego. Po staniu przez noc w temperaturze 0° odsącza się sól podwójną i przemywa nasyconym roztworem soli.

Do roztworu 120 g cyjanku sodowego i 72 g cyjanku miedziawego w 300 ml wody dodaje się mieszając i chłodząc lodem 291 g wilgotnej podwójnej soli chlorku cynku. Po dodaniu 24 g węglanu sodowego, mieszaninę reakcyjną miesza się najpierw w ciągu godziny w temperaturze 20°, a następnie w ciągu dalszych pół godziny w temperaturze 70°. Mieszaninę reakcyj-

ną ochładza się i ekstrahuje eterem, przy czym otrzymuje się surowy 2-chloro-5-trójfluorometylobenzonitryl. Ten oczyszcza się przez destylację z parą wodną i krystalizację organicznej części destylatu z heksanu. Czysty związek topnieje w temperaturze 39—40°.

Do roztworu bromku fenylomagnezowego, który otrzymuje się z 9,5 g magnezu, 58,5 g bromobenzenu i 500 ml bezwodnego eteru, dodaje się mieszając roztwór 39 g 2-chloro-5-trójfluorometylobenzonitrylu w 200 ml benzenem. Oddestylowuje się 400 ml rozpuszczalnika i mieszaninę reakcyjną ogrzewa w ciągu 16 godzin pod chłodnicą zwrotną. Kompleks Grignard'a rozkłada się za pomocą 40 g chlorku amonowego i 200 g lodu i ekstrahuje mieszaniną benzenem. Z roztworu benzenowego wytrąca się przez dodanie 40 ml stężonego kwasu solnego chlorowodorek 2-chloro-5-trójfluorometyloiminobenzofenonu. Odsącza się go, przemywa benzenem i suszy w próżni; temperatura topnienia 248—251°.

60 g chlorowodoru 2-chloro-5-trójfluorometyloiminobenzofenonu ogrzewa się w ciągu nocy z mieszaniną 300 ml toluenu i 300 ml 25%owego kwasu siarkowego, mieszając pod chłodnicą zwrotną. Warstwę toluenową wydzieła się, przemywa wodą, suszy i odparowuje w próżni. Pozostałość krystalizuje z heksanu, przy czym otrzymuje się czysty 2-chloro-5-trójfluorometylobenzofenon, o temperaturze topnienia 39—40°.

50 g 2-chloro-5-trójfluorometylobenzofenonu i 500 ml stężonego wodnego roztworu amoniaku poddaje się reakcji w zamkniętym naczyniu w ciągu 10 godzin w temperaturze 140° w obecności 10 g chlorku miedziowego jako katalizatora. Produkt reakcji ekstrahuje się eterem; wyciąg eterowy odparowuje w próżni i pozostałość rozpuszcza w heksanie. Otrzymany roztwór oczyszcza się chromatograficznie na dziesięciokrotnej ilości obojętnego tlenku glinowego (II stopień aktywności według Brockmanna). Przez eluowanie mieszaniną heksan/eter (1:1) i odparowanie rozpuszczalnika otrzymuje się 2-amino-5-trójfluorometylobenzofenon, który po przekrystalizowaniu z heksanu tworzy żółtawe kryształy, o temperaturze topnienia 81—82°.

13,3 g 2-amino-5-trójfluorometylobenzofenonu w 60 ml etanolu ogrzewa się w ciągu 24 godzin pod chłodnicą zwrotną z 6 g chlorowodoru hydroksyloaminy. Mieszaninę reakcyjną przez dodanie roztworu 12 g octanu sodowego w 100 ml wody doprowadza się do wartości pH = 6.

Mieszaninę ekstrahuje się eterem, przy czym otrzymuje się olej, który po kilkakrotnej krystalizacji z mieszaniny eteru i heksanu daje oksym 2-amino-5-trójklorometylobenzofenonu, o temperaturze topnienia 175—177°.

2,8 g oksymu 2-amino-5-trójklorometylobenzofenonu rozpuszcza się w 15 ml kwasu octowego i po dodaniu 1,5 ml chlorku chloroacetylenu utrzymuje się w ciągu godziny w temperaturze 20°, a następnie w ciągu 2 godzin w temperaturze 70°. Mieszaninę rozcieńcza się eterem i przemywa wodą. Roztwór eterowy odparowuje się w próżni i otrzymuje się stałą pozostałość, którą przekrystalizowuje się z mieszaniny chlorku metylenu i eteru, otrzymując czysty, żółty tlenek 2-chlorometylo-4-fenilo-6-trójklorometylo-3-chinazolinu, o temperaturze topnienia 149—150°.

Przykład V. Do zawiesziny 3,2 g 3-tlenku 6-metylo-merkaptu-2-chlorometylo-4-fenilo-chinazolinu w 20 ml etanolu dodaje się kroplami 12 ml 1 n ługu sodowego. Mieszaninę ogrzewa się w temperaturze 45° i następnie ochładza do 25°. Dodaje się 10 ml acetonu i mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 3 godzin i pozostawia następnie w ciągu 15 godzin w temperaturze pokojowej. Mieszaninę chłodzi się lodem, osad odsącza, przemywa małą ilością zimnego metanolu i suszy. Otrzymuje się 4-tlenek 7-metylomerkaptu-5-fenilo-3H-1,4-benzodwiazepin-2(1H)-onu, który krystalizuje z wody zawierającej kilka kropli etanolu, w postaci igieł o temperaturze topnienia 191—193°.

Materiał wyjściowy otrzymuje się następująco:

137 g kwasu antranilowego rozpuszcza się w 250 ml dwumetyloformamidu. Roztwór ochładza się do 0° i dodaje kroplami 85 ml (155 g = 1,3 mola) chlorku tionylu, przy czym utrzymuje się temperaturę mieszaniny reakcyjnej poniżej 40°. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej dodaje się 750 ml acetonu i ochładza do temperatury 0°. Wytrąca się biały chlorowodorek kwasu 2-dwumetyloformamidynoantranilowego, który odsącza się na lejku szklanym, przemywa 300 ml zimnego acetonu i odsysa do suchości; temperatura topnienia 215—217°.

Przyrządza się zawiesinę 115 g tego związku w 1500 ml wolnego od tiofenu benzenu. Następnie dodaje się 119 g pięciochlorku fosforu i ogrzewa w ciągu 2 1/2 godziny na łaźni parowej pod chłodnicą zwrotną, aż zakończenie reakcji staje się widoczne przez zmianę zabar-

wienia na żółtobrunatne. Mieszaninę reakcyjną ochładza się następnie do temperatury 20—25° i dodaje 290 g bezwodnego chlorku glinowego w 4 porcjach, przy czym temperaturę utrzymuje się poniżej 40°. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się następnie na łaźni parowej w ciągu 6 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej dodaje się 800 g rozdrobnionego lodu w 100 g porcjach, przy czym temperaturę utrzymuje się poniżej 50°. Następnie ogrzewa się do temperatury 60° i chłodzi ponownie do temperatury pokojowej, po czym dodaje kroplami około 1100 ml 40%-owego ługu sodowego i przy ścisłym utrzymywaniu temperatury poniżej 50° podnosi się wartość pH do 11, po zakończeniu dodawania ługu ogrzewa się mieszaninę na łaźni parowej w ciągu 5 godzin pod chłodnicą zwrotną. Fazę benzenową oddziela się, a fazę wodną ekstrahuje 3 razy benzenem po 250 ml. Połączone roztwory benzenowe odparowuje się w próżni. Oleistą pozostałość ogrzewa się w ciągu 20 godzin pod chłodnicą zwrotną z mieszaniną 150 ml 40%-owego ługu sodowego, 150 ml wody i 300 ml alkoholu. Alkohol oddestylowuje się pod ciśnieniem atmosferycznym i wodną pozostałość ochładza się do temperatury pokojowej. Następnie dodaje się kroplami 1000 ml wody, przy czym wytrąca się 2-aminobenzofenon. Żółtawy produkt odsącza się, przemywa zimną wodą i odsysa do suchości; temperatura topnienia 103—105°.

Z 30 g tego związku i 40 g tiocyjanianu sodowego sporządza się zawiesinę w 100 ml metanolu. Po ochłodzeniu do temperatury 0° dodaje się po kropli zimny roztwór 9,5 ml bromu (28,5 g = 0,36 mola) w 35 ml zimnego metanolu, nasyconego bromkiem sodowym. Po całkowitym dodaniu mieszaninę reakcyjną miesza się na zimno w ciągu dalszej pół godziny i następnie wlewa do litra zimnej wody. Po zubożeniu 110 ml 20%-owego roztworu węglanu sodowego, wytrącony 2-amino-5-tiocyjanobenzofenon odsącza się. Przez przekrystalizowanie z rozcieńczonego etanolu otrzymuje się żółte płytki o temperaturze topnienia 83—84°.

Z 39 g tego związku sporządza się zawiesinę w 200 ml etanolu. Mieszaninę ogrzewa się na łaźni parowej do temperatury 50° i dodaje na przemian ogółem 55 g tionianu sodowego i 250 ml 10%-owego ługu sodowego. Temperaturę podwyższa się do 80°, przy czym mieszanina reakcyjna daje niebieskie zabarwienie z żółtym

papierkiem indantrenowym, co wskazuje na obecność nadmiaru tionianu sodowego.

Po ochłodzeniu do temperatury 40° dodaje się po kropli 20 ml (27 g = 0,22 mola) siarczanu dwumetylu. Ujemna reakcja z octanem ołowiu wskazuje na obecność wolnego merkaptanu. Miesza się w ciągu godziny w temperaturze pokojowej i oddestylowuje etanol. Fazę wodną rozcieńcza się 700 ml wody i oleisty tioeter ekstrahuje się 4 razy porcjami po 300 ml benzenu. Fazę benzenową suszy się i rozpuszczalnik oddziela przez destylację próżniową. Otrzymuje się surowy 2-amino-5-metylmerkaptobenzofenon w postaci ciężkiego oleju.

78 g 2-amino-5-metylmerkaptobenzofenonu ogrzewa się przez noc z 37 g chlorowodoru hydroksyloaminy w 400 ml etanolu pod chłodnicą zwrotną. Po odparowaniu do suchości w próżni pozostałość rozтворя się w 125 ml wody. Dodaje się dokładnie 40 ml 40%-owego ługu sodowego i 25 ml 20%-owego roztworu węgla sodowego i następnie nastawia alkaliczność roztworu przez dodanie 20 ml kwasu octowego wobec lakmusu. W dalszym ciągu dodaje się 125 ml eteru i 125 ml eteru naftowego (60—70°) i pozostawia mieszaninę na noc w lodówce. Odsalą ciecz dekantuje się i gąbczasty osad rozpuszcza w 500 ml eteru. Po przemyciu wodą roztwór eterowy suszy się nad siarczanem sodowym. Następnie zagęszcza się go w próżni do konsystencji oleju, który po traktowaniu 200 ml eteru i 100 ml eteru naftowego (60—70°) daje krystaliczny oksym 2-amino-5-metylmerkaptobenzofenonu. Czysty oksym krystalizuje w postaci żółtych igieł z rozcieńczonego etanolu i topnieje w temperaturze 149—150°.

15,5 g oksymu 2-amino-5-metylmerkaptobenzofenonu rozpuszcza się w 150 ml lodowatego kwasu octowego w temperaturze 40°. Dodaje się 9,5 ml (14 g = 0,125 mola) chlorku chloroacetylu w temperaturze 55—60°. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu pół godziny w temperaturze 50—60°, a następnie w ciągu 4 godzin w temperaturze pokojowej. Roztwór zagęszcza się w próżni i otrzymaną oleistą pozostałość rozpuszcza w 150 ml wrzącego chlorku metylenu. Roztwór ochładza się i rozcieńcza 150 ml rozdrobnionego lodu. Dodaje się mieszając 1 n ługu, aż mieszanina stanie się alkaliczna wobec fenolofaleiny. Fazę w chlorku metylenu oddziela się i suszy nad siarczanem sodowym. Zagęszczenie roztworu w chlorku metylenu do początku krystalizacji daje

3-tlenek 6-metylmerkpto-7-chlorometylo-4-fenylchinazoliny. Czysty związek krystalizuje z chlorku metylenu w postaci żółtych igieł, o temperaturze topnienia 155—156°.

Przykład VI. Sporządza się mieszaninę 6,3 g (0,02 mola) 3-tlenku 2-chlorometylo-4-fenyl-6-nitrochinazoliny w mieszaninie 50 ml etanolu i 20 ml acetonu. Następnie dodaje się kropkami 25 ml 1 n ługu sodowego, przy czym mieszanina reakcyjna zabarwia się na kolor ciemno brunatny (pH = 9—10). Mieszaninę ogrzewa się do 40° i następnie miesza się w ciągu nocy w temperaturze pokojowej. Dalej zakwasza się rozcieńczonym kwasem solnym do wartości pH = 5 i odparowuje w próżni do suchości. Pozostałość ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną z mieszaniną 125 ml etanolu i 30 ml acetonu. Po przesączeniu i zagęszczeniu do 50 ml odsącza się małą ilość materiału wyjściowego i produkt reakcji otrzymuje się przez wytrącenie eterem naftowym; temperatura topnienia 205—208° (z rozkładem). Czysty 4-tlenek 7-nitro-5-fenyl-3H-1,4 benzodwuzepin-2(1H)-onu krystalizuje w postaci żółtych graniastosłupów z mieszaniny etanol/eter naftowy; temperatura topnienia 218—220° (z rozkładem).

Materiał wyjściowy otrzymuje się następująco:

Sporządza się zawiesinę 72 g (0,30 mola) 2-amino-5-nitrobenzofenonu w mieszaninie 500 ml alkoholu, 25 ml wody, 34 g chlorowodoru hydroksyloaminy i 90 g sproszkowanego wodorotlenku sodowego. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się na łaźni parowej pod chłodnicą zwrotną mieszając w ciągu 15 minut. Następnie ochładza się do temperatury pokojowej i wlewa do roztworu 160 ml stężonego kwasu solnego w 1000 ml wody. Zawiesinę wytrącającego się surowego produktu reakcji oziębia się lodem i następnie odsącza. Przemycia się wodą z lodem do zaniku reakcji kwaśnej i odsącza. Produkt reakcji topnieje w tempertaurze 195—200°. Czysty oksym 2-amino-5-nitrobenzofenonu krystalizuje z etanolu w postaci igieł; temperatura topnienia 203—205°.

Do zawiesiny 10 g (0,039 mola) oksymu 2-amino-5-nitrobenzofenonu w 100 ml kwasu octowego, ogrzanego do temperatury 50—60° dodaje się mieszając w małych ilościach 6 ml (0,08 mola) chlorku chloroacetylu. Otrzymany brunatny roztwór miesza się w ciągu 3 godzin w temperaturze 50—60° i następnie pozostawia na noc w temperaturze pokojowej. Mieszaninę

reakcyjną nasycą się chlorowodem i zagęszcza w próżni. Pozostałość rozpuszcza się w 200 ml gorącego chlorku metylenu i następnie ochładza do temperatury 0°. Do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 50 g rozdrobnionego lodu, a następnie wkrapla 30 ml 1 n ługu sodowego, aż do wzrostu wartości pH = 8—9. Do mieszaniny reakcyjnej w lejku rozdzielczym dodaje się 150 ml wody, fazę organiczną oddziela się i suszy nad siarczanem sodowym. Roztwór w chlorku metylenu traktuje się węglem aktywnym, sączy i odparowuje w próżni do suchości, przy czym otrzymuje się żółtą, krystaliczną pozostałość. Surowy produkt reakcji oczyszcza się przez ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną w mieszaninie 200 ml acetonu i 100 ml chlorku metylenu z 50 g węgla aktywnego. Czysty 3-tlenek 2-chlorometylo-4-fenyl-6-nitrochinazoliny krystalizuje w postaci żółtych graniastosłupów po ochłodzeniu przesączonej mieszaniny reakcyjnej; temperatura topnienia 205—207°.

W analogiczny sposób jak opisano wyżej otrzymuje się następujące związki:

4-tlenek 7,8-dwumetylo-5-fenyl-3H-1,4-benzodwuzepin-2(1H)-onu w postaci bezbarwnych płytek; temperatura topnienia 234—235°.

4-tlenek 7-bromo-5-(p-tolilo)-3H-1,4-benzodwuzepin-2(1H)-onu w postaci bezbarwnych płytek; temperatura topnienia 237—238°.

4-tlenek 7-chloro-5-(4-chlorofenyl)-3H-1,4-benzodwuzepin-2(1H)-onu w postaci bezbarwnych płytek; temperatura topnienia 250—252°.

4-tlenek 7-chloro-5-(2-chlorofenyl)-3H-1,4-benzodwuzepin-2(1H)-onu; temperatura topnienia 248—249°.

Zastrzeżenia patentowe

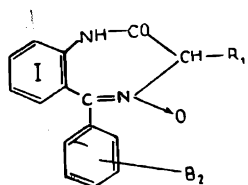
1. Sposób wytwarzania pochodnych 1,4-benzodwuzepiny, znamienny tym, że pochodną dwuzepiny o ogólnym wzorze 2, w którym X oznacza chlorowec, R₁ — wodór lub grupę alkilową, R₂ — wodór, grupę alkilową, alkoksyłową, trójfluorometyłową lub chlorowec, a liczba I — pierścień niepodstawiony albo jednopodstawiony przez grupę trójfluorometyłową lub jedno-albo dwupodstawiony przez grupę alkilową, alkoksyłową, alkilotio, hydroksyalkilotio, chlorowec, grupę nitrową, aminową, alkilosulfinylową, alkilosulfonyłową, hydroksylową lub acyloaminową, traktuje się nieorganiczną zasadą lub

czwartorzędową zasadą amoniową, przy czym otrzymany produkt nitruje się, grupy nitrowe redukuje do grup aminowych i te ostatnie acyluje.

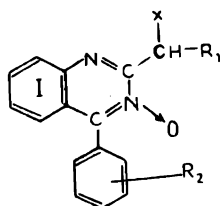
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że stosuje się pochodną chinazoliny, której pierścień I jest jednopodstawiony w położeniu 6.
3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że stosuje się pochodną chinazoliny, której pierścień I, jest podstawiony w położeniu 6, przez grupę alkilotio, alkilosulfinyl, alkilosulfonyłową, trójfluorometyłową, chlorowec lub grupę nitrową.
4. Sposób według zastrz. 1—3, znamienny tym, że stosuje się pochodną chinazoliny, która jest podstawiona w położeniu 2°.
5. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako substancję wyjściową stosuje się pochodną chinazoliny o ogólnym wzorze 3, w którym R₃, R₄ i R₅ oznaczają wodór, chlorowec lub niższą grupę alkilową, R₆ — wodór lub niższą grupę alkilową, a X oznacza chlorowec.
6. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako substancję wyjściową stosuje się pochodną chinazoliny o ogólnym wzorze 4, w którym R₆ oznacza wodór lub niższą grupę alkilową, a jeden z oznaczonych przez R₇ podstawników oznacza grupę trójfluorometyłową, drugi zaś jest wodorem, a X oznacza chlorowec.
7. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako substancję wyjściową stosuje się pochodną chinazoliny o ogólnym wzorze 5, w którym R₈ oznacza wodór lub niższą grupę alkilową, R₉ niższą grupę alkilotio, grupę hydroksyalkilotio o niższej grupie alkilotio, niższą alkilosulfinylową lub niższą alkilosulfonyłową, a X oznacza chlorowec.
8. Sposób według zastrz. 1—7, znamienny tym, że jako zasadę nieorganiczną stosuje się wodorotlenek metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych.
9. Sposób według zastrz. 8, znamienny tym, że jako zasadę nieorganiczną stosuje się wodorotlenek sodowy.

F. Hoffmann — La Roche & Co,
Aktiengesellschaft

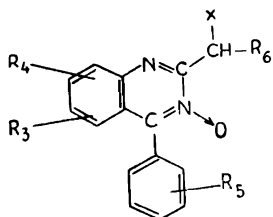
Zastępca: dr Andrzej Au
rzecznik patentowy



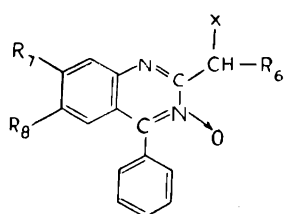
Wzór 1



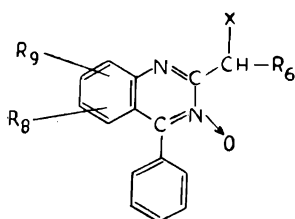
Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4



Wzór 5