

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

89294

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 07.12.1968 (P. 161139)

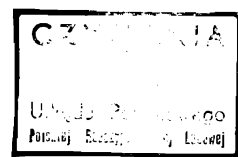
Pierwszeństwo: 18.10.1968 Japonia

Zgłoszenie ogłoszono: 02.01.1974

Opis patentowy opublikowano: 20.06.1977

MKP. C07c 97/10

Int. Cl.² C07C 97/10



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Sankyo Company Limited, Tokio (Japonia)

Sposób wytwarzania nowych aminoacetyloaminobenzofenonów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych aminoacetyloaminobenzofenonów o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 , R_2 i R_3 są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru, niższe rodniki alkilowe, atomy chlorowców lub grupy nitrowe, R_4 oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, R_5 i R_6 są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru lub niższe rodniki alkilowe, A oznacza rodnik dwumetylenowy lub trójmetylenowy, ewentualnie podstawiony niższym rodnikiem alkilowym, a X oznacza atom tlenu lub siarki. Związki wytwarzane sposobem według wynalazku stanowią produkty wyjściowe do wytwarzania pochodnych benzodwuzepiny, stanowiących cenne środki lecznicze.

Sposobem według wynalazku związki o ogólnym wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenia, wytwarza się przez reakcję związków o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 i R_6 mają wyżej podane znaczenia, a Q oznacza atom chloru, bromu lub jodu, grupę p-toluenosulfonyloksylową, grupę metanosulfonyloksylową lub grupę dwufenylofosforylową, ze związkami aminowymi o ogólnym wzorze $H_2N-A-X-H$, w którym A i X mają wyżej podane znaczenie, po czym otrzymany związek o ogólnym wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, oddziela się od ewentualnie wytworzonego równocześnie związku o ogólnym wzorze 3, w którym R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , X i A mają wyżej podane znaczenie.

2

Składniki reakcji stosuje się w ilościach równomolowych i reakcję prowadzi w temperaturze poniżej $50^\circ C$, korzystnie w środowisku obojętnego rozpuszczalnika i w obecności środka wiążącego kwas, powstający w czasie reakcji. Im wyższa jest temperatura mieszaniny reakcyjnej, tym większa jest ilość powstałego produktu ubocznego o wzorze 3, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, ale w temperaturze niższej od $50^\circ C$ ten uboczny produkt powstaje w stosunkowo niewielkich ilościach. Czas trwania reakcji zależy od temperatury i korzystnie wynosi od około 10 minut do kilku godzin.

Jako rozpuszczalniki stosuje się znane rozpuszczalniki obojętne, a zwłaszcza niższe alkanole, takie jak metanol, etanol, propanol, butanol, izopropanol lub cykliczne etery, na przykład czterowodorofuran, dioksan itp. Jako środek wiążący kwas stosuje się zasady organiczne lub nieorganiczne, np. trzeciorzędowe aminy, takie, jak: trójmetyloamina, trójetyloamina, N-metylomorfolina, albo dwumetyloanilina, pirydyna, pikolina lub chinolina, albo wodorotlenki, węglany lub wodorowęglany metali alkalicznych, zwłaszcza sodu lub potasu, albo sole metali alkalicznych i słabych kwasów karboksylowych. Jako środek wiążący kwas można również stosować aminowy składnik reakcji o wzorze $H_2N-A-X-H$, przy czym w takim przypadku należy go stosować w nadmiarze. Otrzymany związek o wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej po-

3

dane znaczenie, wyosabnia się z mieszaniny reakcyjnej znanymi sposobami, na przykład przez frakcjonowaną krystalizację lub na drodze chromatograficznej. Ewentualnie można otrzymany związek o wzorze 1 poddawać bezpośrednio, bez wyosabniania, procesowi przemiany w związek o ogólnym wzorze 3. Związki o ogólnym wzorze 3, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, stanowią bowiem wspomniane wyżej środki o cennych właściwościach leczniczych.

Przykład I. 3,5 g 5-chloro-2-chloroacetylobenzofenonu, 0,7 g 2-aminoetanolu i 1,4 g trójetyloaminy w 60 ml czterowodorofuranu miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 5 godzin, po czym oddestylowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość ekstrahuje dwuchlorometanem. Ekstrakt przemywa się wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym, a następnie oddestylowuje rozpuszczalnik. Pozostałość przekrystalizowuje się z alkoholu etylowego, otrzymując 3,15 g 5-chloro-2-(2-hydroksyetyloamino)acetyloaminobenzofenonu o temperaturze topnienia 121–122°C.

Przykład II. Mieszaninę 7,1 g 5-chloro-2-bromoacetyloaminobenzofenonu, 1,5 g 3-amino-n-propanolu i 2,0 g pirydyny w 80 ml alkoholu etylowego, miesza się w ciągu 12 godzin w temperaturze pokojowej, po czym oddestylowuje alkohol etylowy pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość ekstrahuje się dwuchlorometanem, ekstrakt przemywa wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i oddestylowuje dwuchlorometan, a pozostałość w postaci oleju o barwie żółtej rozpuszcza się w benzenie i przepuszcza przez kolumnę chromatograficzną, wypełnioną żelalem krzemionkowym. Odbiera się frakcję barwy jasnożółtej i oddestylowuje z niej benzen, otrzymując 5,2 g 5-chloro-2-(3-hydroksy-n-propyloamino)-acetyloaminobenzofenonu w postaci oleju o barwie jasnożółtej.

Analiza produktu:	% C	% H	% N	% Cl
obliczono dla wzoru				
$C_{18}H_{19}O_3N_2Cl$	62,36	5,38	8,12	10,31
znaleziono	61,98	5,38	8,24	10,31

Przykład III. Mieszaninę 3,5 g 5-chloro-2-bromoacetyloaminobenzofenonu, 0,9 g 2-amino-2,2-dwumetyloetanolu i 1,2 g trójetyloaminy w 100 ml alkoholu metylowego miesza się w ciągu 10 godzin w temperaturze pokojowej, po czym postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I, otrzymuje się 2,8 g 5-chloro-2-(2-hydroksy-1,1-dwumetyloetyloamino)-acetyloaminobenzofenu o temperaturze topnienia 113–114°C.

Przykład IV. Mieszaninę 3,5 g 5-chloro-2-bromoacetyloaminobenzofenonu, 1,2 g 1-metylo-1,1-dwuhydroksymetyloetyloaminy i 1,2 g trójetyloaminy w 80 ml dioksanu miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 4 godzin. Po zakończeniu reakcji mieszaninę reakcyjną poddaje się operacjom, opisanym w przykładzie I, otrzymując 3,1 g 5-chloro-2-(2-hydroksy-1-metylo-1-hydroksymetyloetyloamino)-acetyloaminobenzofenonu o temperaturze topnienia 120–121°C.

4

Przykład V. Mieszaninę 6 g 5-chloro-2-chloroacetyloaminobenzofenonu, 1,6 g izopropanoloaminy i 2,5 g octanu sodowego w 120 ml alkoholu etylowego miesza się w ciągu 14 godzin w temperaturze pokojowej. Po zakończeniu reakcji, mieszaninę reakcyjną poddaje się operacjom opisanym w przykładzie I, z pominięciem rekrytalizacji z eteru, otrzymując 6,2 g 5-chloro-2-(2-hydroksy-2-metyloetyloamino)-acetyloaminobenzofenonu o temperaturze topnienia 92–94°C.

Przykład VI. Mieszaninę 5,2 g 5-chloro-2-bromoacetyloaminobenzofenonu, 1,2 g 2-merkptoetyloaminy i 1,8 g trójetyloaminy w 60 ml dioksanu miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 4 godzin. Po zakończeniu reakcji oddestylowuje się dioksan pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość ekstrahuje dwuchlorometanem. Ekstrakt przemywa się wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym, oddestylowuje dwuchlorometan, a oleistą pozostałość rozpuszcza się w mieszaninie benzenu z chloroformem i przepuszcza przez kolumnę chromatograficzną, wypełnioną żelalem krzemionkowym. Odbiera się frakcję barwy jasnożółtej, po czym oddestylowuje mieszaninę rozpuszczalników, otrzymując 4,1 g 5-chloro-2-(2-merkptoetyloamino)-acetyloaminobenzofenonu.

Analiza produktu:	% C	% H	% N	% Cl	% S
obliczono dla wzoru					
$C_{17}H_{17}O_2N_2SCl$	58,54	4,88	8,04	10,18	9,18
znaleziono	58,37	4,91	7,92	10,24	9,33

Przykład VII. 3,6 g 3-metylo-5-chloro-2-bromoacetyloaminobenzofenonu i 1,6 g izopropanoloaminy w 100 ml dwuchlorometanu miesza się w ciągu 10 godzin w temperaturze pokojowej, po czym przemywa wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i oddestylowuje rozpuszczalnik. Pozostałość przekrystalizowuje się z alkoholu etylowego, otrzymując 0,9 g 3-metylo-5-chloro-2-(2-hydroksy-n-propyloamino)-acetyloaminobenzofenonu o temperaturze topnienia 88–91°C.

Przykład VIII. 7,3 g 5-nitro-2-bromoacetyloaminobenzofenonu, 1,6 g izopropanoloaminy i 2,4 g trójetyloaminy w 80 ml dioksanu miesza się w ciągu 5 godzin w temperaturze pokojowej. Mieszaninę poreakcyjną poddaje się operacjom opisanym w przykładzie I, za wyjątkiem etapu rekrytalizacji z eteru, otrzymując 6,2 g 5-nitro-2-(2-hydroksy-2-n-propyloamino)-acetyloaminobenzofenonu o temperaturze topnienia 106–108,5°C.

Przykład IX. 3,4 g 3,5-dwumetylo-2-bromoacetyloaminobenzofenonu i 1,8 g izopropanoloaminy w 60 ml dioksanu miesza się w ciągu 4 godzin w temperaturze pokojowej. Po zakończeniu reakcji, mieszaninę reakcyjną poddaje się operacjom opisanym w przykładzie II i otrzymuje 1,1 g 3,5-dwumetylo-2-(2-hydroksy-2-n-propyloamino)-acetyloaminobenzofenonu w postaci oleju o barwie jasnożółtej.

Analiza produktu:	% C	% H	% N
obliczono dla wzoru			
$C_{20}H_{24}O_3N_2$	70,56	7,11	8,23
znaleziono	70,44	7,30	8,09

Przykład X. 7,9 g 5-bromo-2-bromoacetyloaminobenzofenonu i 3,3 g izopropanoloaminy w 100 ml dwuchlorometanu miesza się w ciągu 12 godzin w temperaturze pokojowej, po czym przemycia wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i oddestylowuje dwuchlorometan. Pozostałość przekrystalizowuje się z alkoholu etylowego, otrzymując 6,5 g 5-bromo-2-(2-hydroksy-n-propyloamino)-acetyloaminobenzofenonu o temperaturze topnienia 93—96°C.

W analogiczny sposób otrzymuje się następujące pochodne benzofenonu: 4,5-dwuchloro-2-(2-hydroksy-n-propyloamino)-acetyloaminobenzofenon o temperaturze topnienia 145,5 — 147,5°C. 4,5-dwumetylo-2-(2-hydroksy-n-propyloamino)-acetyloaminobenzofenon o temperaturze topnienia 62—65°C. 3,5-dwuchloro-2-(2-hydroksy-n-propyloamino)-acetyloaminobenzofenon o temperaturze topnienia 159 — 164°C, 5-bromo-2-(2-hydroksyetyloamino)-acetyloaminobenzofenon o temperaturze topnienia 140 — 141,5°C, 5-nitro-2-(2-hydroksyetyloamino)-acetyloaminobenzofenon o temperaturze topnienia 135—137,5°C, 5-chloro-2-(2-hydroksy-n-propyloamino)-acetyloamino-p-chlorobenzofenon o temperaturze topnienia 116—118,5°C, 5-chloro-2-(2-hydroksy-n-propyloamino)-acetyloamino-o-chlorobenzofenon topniejący z rozkładem w temperaturze 108 — 110°C, 5-chloro-2-(2-hydroksyetyloamino)-acetyloamino-o-chlorobenzofenon, topniejący z rozkładem w temperaturze 107 — 109°C, 5-nitro-2-(2-hydroksy-n-propyloamino)-acetyloamino-o-chlorobenzofenon o temperaturze topnienia 125 — 127°C, 5-nitro-2-(2-hydroksyetyloamino)-acetyloamino-o-chlorobenzofenon o temperaturze topnienia 129—132°C, 5-chloro-2-(2-hydroksy-n-propyloamino)-acetylo-p-nitrobenzofenon o temperaturze topnienia 101—103°C, 5-chloro-2-(2-hydroksy-n-propyloamino)-acetyloamino-o-metylobenzofenon o temperaturze topnienia 83—86°C, 5-chloro-2-(2-hydroksy-n-propyloamino)-acetyloamino-o-p-dwuchlorobenzofenon o temperaturze topnienia 113—116°C i 5-bromo-2-(2-hydroksyetyloamino)-acetyloamino-o-chlorobenzofenon o temperaturze topnienia 93—96°C.

Przykład XI. Mieszaninę 8,9 g 5-chloro-2-tolueno-4-sulfonyloksyacetyloaminobenzofenonu, 2,7 g 2-aminoetanolu, w 100 ml czterowodorofuranu miesza się w temperaturze 40°C w czasie 12 godzin, po czym oddestylowuje rozpuszczalnik, a pozostałość ekstrahuje dwuchlorometanem. Ekstrakt przemycia wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i oddestylowuje dwuchlorometan. Pozostałość przekrystalizowuje się z alkoholu etylowego, otrzymując 5-chloro-2-(2-hydroksyetyloamino)-acetyloaminobenzofenon o temperaturze topnienia 121—122,5°C.

Przykład XII. Mieszaninę 3,1 g 5-chloro-2-tolueno-4-sulfonyloksyacetyloaminobenzofenonu i 1,2 g 3-amino-n-propanolu w 60 ml czterowodorofuranu miesza się w ciągu 14 godzin w temperaturze 40—50°C, po czym oddestylowuje rozpuszczalnik, a pozostałość ekstrahuje dwuchlorometanem. Ekstrakt przemycia wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i oddestylowuje rozpusz-

czalnik. Pozostałość rozpuszcza się w benzenie i przepuszcza przez kolumnę chromatograficzną wypełnioną żelalem krzemionkowym. Kolumnę eluuje się najpierw benzenem, a potem mieszaniną 9 części benzenu i 1 część octanu etylu. Odbiera się frakcję barwy jasnożółtej, oddestylowuje rozpuszczalnik i otrzymuje 1,9% g 5-chloro-2-(3-hydroksy-n-propyloamino)-acetyloaminobenzofenonu w postaci oleju o barwie jasnożółtej.

Analiza produktu:	% C	% H	% N	% Cl
obliczono dla wzoru				
$C_{18}H_{19}N_2O_3Cl$	62,36	5,52	8,12	10,22
znaleziono	61,88	5,19	8,43	10,48

Przykład XIII. Mieszaninę 6,6 g 5-chloro-2-tolueno-4-sulfonyloksycetyloaminobenzofenonu i 2,5 g izopropanoloaminy w 100 ml czterowodorofuranu miesza się w ciągu 16 godzin w temperaturze 40°C. Po zakończeniu reakcji, mieszaninę reakcyjną poddaje się operacjom opisanym w przykładzie XI, otrzymując 4,6 g 5-chloro-2-(2-hydroksy-n-propyloamino)-acetyloaminobenzofenonu o temperaturze topnienia 92,5—94°C.

W analogiczny sposób otrzymuje się następujące pochodne benzofenonu: 5-chloro-2-(2-hydroksy-1-metylo-1-hydroksymetyloetyloamino)-acetyloaminobenzofenon o temperaturze topnienia 120—121°C, 5-chloro-2-(2-hydroksy-1,1-dwumetyloetyloamino)-acetyloaminobenzofenon o temperaturze topnienia 112,5—114°C, 5-nitro-2-(2-hydroksy-n-propyloamino)-acetyloaminobenzofenon o temperaturze topnienia 106—108°C, 3,5-dwumetylo-2-(2-hydroksy-n-propyloamino)-acetyloaminobenzofenon w postaci jasnożółtego oleju, dla którego analiza elementarna wykazała 70,17% węgla, 7,48% wodoru i 8,56% azotu, wobec wartości obliczonych dla związku o wzorze sumarycznym $C_{20}H_{24}N_2O_3$ wynoszących 70,56% C, 7,11% H i 8,23% N, 5-bromo-2-(2-hydroksy-n-propyloamino)-acetyloaminobenzofenon o temperaturze topnienia 93—95,5°C, 4,5-dwuchloro-2-(2-hydroksy-n-propyloamino)-acetyloaminobenzofenon o temperaturze topnienia 145—147°C, 4,5-dwumetylo-2-(2-hydroksy-n-propyloamino)-acetyloaminobenzofenon o temperaturze topnienia 62—65°C, 5-bromo-2-(2-hydroksyetyloamino)-acetyloaminobenzofenon o temperaturze topnienia 140—142°C, 5-nitro-2-(2-hydroksyetyloamino)-acetyloaminobenzofenon o temperaturze topnienia 135,5—137°C, 3,5-dwuchloro-2-(2-hydroksy-n-propyloamino)-acetyloaminobenzofenon o temperaturze topnienia 158,5—163°C, 3-metylo-5-chloro-2-(2-hydroksy-n-propyloamino)-acetyloaminobenzofenon o temperaturze topnienia 88,5—91°C, 5-chloro-2-(2-hydroksy-n-propyloamino)-acetyloaminobenzofenon w postaci oleju o barwie jasnożółtej, dla którego analiza elementarna wykazała 63,17% C, 5,71% H, 7,83% N i 10,06% Cl, podczas gdy odpowiednie wartości obliczone dla wzoru $C_{19}H_{21}N_2O_3Cl$ wynoszą: 63,30% C, 5,87% H, 7,77% N i 10,17% Cl, 5-chloro-2-(2-hydroksy-n-propyloamino)-acetyloamino-p-chlorobenzofenon o temperaturze topnienia wynoszącej 116—118°C, 5-chloro-2-(2-hydroksy-n-propyloamino)-acetyloamino-o-chlorobenzofenon topniejący z rozkładem w

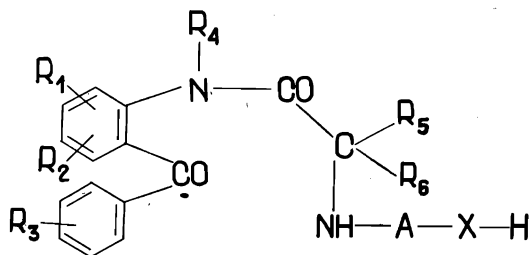
temperaturze 107—110°C, 5-chloro-2-(2-hydroksyetyloamino)-acetyloamino-o-chlorobenzofenon topniejący z rozkładem w temperaturze 107—109°C, 5-chloro-2- α -(2-hydroksyetyloamino)-propionyloaminobenzofenon w postaci oleju barwy jasnożółtej, dla którego analiza elementarna wykazała 62,29% C, 5,38% H, 8,27% N i 10,26% Cl, podczas gdy odpowiednie wartości wyliczone dla związku o wzorze $C_{18}H_{19}N_2O_3Cl$ wynoszą: 62,36% C, 5,52% H, 8,12% N i 10,22% Cl, 5-chloro-2-(2-hydroksy-n-propyloamino)-acetyloamino-p-nitrobenzofenon o temperaturze topnienia 101—103°C, 5-chloro-2-(2-hydroksy-n-propyloamino)-acetyloamino-o-metylobenzofenon o temperaturze topnienia wynoszącej 83,5—86°C, 5-chloro-2-(2-merkaptetyloamino)-acetyloaminobenzofenon w postaci oleju o barwie jasnożółtej, dla którego analiza elementarna wykazała: 58,29% C, 4,83% H, 8,15% N, 10,31% Cl i 9,05% S, podczas gdy odpowiednie wartości obliczone dla wzoru $C_{17}H_{17}N_2O_2SCl$ wynoszą: 58,54% C, 4,88% H, 8,04% N, 10,18% Cl i 9,18% S, jak również 5-bromo-2-(2-hydroksyetyloamino)-acetyloamino-o-chlorobenzofenon o temperaturze topnienia 125—127,5°C oraz 5-bromo-2-(2-hydroksy-n-propyloamino)-acetyloamino-o-chlorobenzofenon o temperaturze topnienia 92—96°C.

Zastrzeżenia patentowe

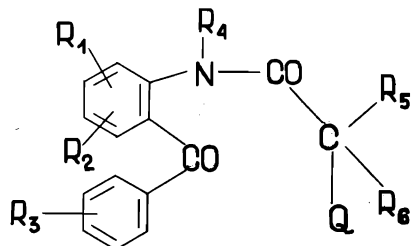
1. Sposób wytwarzania nowych aminoacetyloaminobenzofenonów o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 , R_2 i R_3 są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru, niższe rodniki alkilowe, atomy chlorowców lub grupy nitrowe, R_4 oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, R_5 i R_6 są jedna-

kowe lub różne i oznaczają atomy wodoru lub niższe rodniki alkilowe, A oznacza rodnik dwumetylenowy lub trójmetylenowy, ewentualnie podstawiony niższym rodnikiem alkilowym, a X oznacza atom tlenu lub siarki, **znamienny tym**, że acetyloaminobenzofenon o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 i R_6 mają wyżej podane znaczenie, a Q oznacza grupę p-toluenosulfonyloksylową, grupę metanosulfonyloksylową lub grupę dwufenylofosforylową, poddaje się reakcji ze związkiem aminowym o ogólnym wzorze $H_2N-A-X-H$, w którym A i X mają wyżej podane znaczenie, prowadząc tę reakcję w temperaturze niższej od 50°C, korzystnie w środowisku obojętnego rozpuszczalnika i w obecności środka wiążącego kwas.

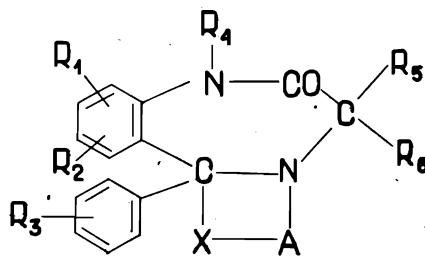
2. Sposób wytwarzania nowych aminoacetyloaminobenzofenonów o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 , R_2 i R_3 są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru, niższe rodniki alkilowe, atomy chlorowców lub grupy nitrowe, R_4 oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, R_5 i R_6 są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru lub niższe rodniki alkilowe, A oznacza rodnik dwumetylenowy lub trójmetylenowy, ewentualnie podstawiony niższym rodnikiem alkilowym, a X oznacza atom tlenu lub siarki, **znamienny tym**, że acetyloaminobenzofenon o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 i R_6 mają wyżej podane znaczenie, a Q oznacza atom chloru, bromu, lub jodu, poddaje się reakcji ze związkiem aminowym o ogólnym wzorze $H_2N-A-X-H$, w którym A i X mają wyżej podane znaczenie, prowadząc tę reakcję w temperaturze niższej od 50°C, korzystnie w środowisku obojętnego rozpuszczalnika i w obecności środka wiążącego kwas.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3

