



POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

61713

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12 p, 10/01

Zgłoszono: 25.VII.1967 (P 121 816)

Pierwszeństwo: 26.VII.1966 Stany
Zjednoczone
Ameryki

MKP C 07 d, 53/06

Opublikowano: 20.I.1971

UKD

Współtwórcy wynalazku: Giles Allan Archer, Leo Henryk Sternbach

Właściciel patentu: F. Hoffmann-La Roche A. G., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób otrzymywania 1,2-dwuwodoro-1,4-benzodwuażepin

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania 1,2-dwuwodoro-1,4-benzodwuażepin o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, chlorowca, korzystnie chloru albo bromu, grupę trójfluorometylową, R_2 atom wodoru albo chlorowca, R_3 atom wodoru albo niższy rodnik alkilowy, korzystnie metylowy, a R_4 atom wodoru — oraz soli addycyjnych tych związków z kwasami.

Wyrażenie „niższy rodnik alkilowy” obejmuje rodniki alkilowe o prostym lub rozgałęzionym łańcuchu z 1—7 atomami węgla w łańcuchu, jak na przykład rodnik metylowy, etylowy.

Znane sposoby syntezy związków o wzorze 1 omówione w opisie patentowym St. Zjedn. Am. nr 3 109 843, prowadzą wskutek reakcji ubocznych do uzyskania niskich wydajności. Sposoby te wymagają również kosztownej aparatury albo zachowania znacznych środków ostrożności wskutek zastosowania katalizatorów i toksycznych lub powodujących korozję substancji wyjściowych.

Sposób według wynalazku umożliwia otrzymanie związków o wzorze 1 w prosty sposób, oraz pozwala na uzyskanie lepszych wydajności, niż to miało miejsce dotychczas.

Według wynalazku związki o wzorze 1 otrzymuje się przez cyklizację związków o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom chloru, bromu, grupę arylosulfonyloksylową lub grupę alkilosulfonyloksylową, po czym otrzy-

2

many związek ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem.

Korzystnie wytwarza się związki o wzorze ogólnym 1, w którym R_2 i R_4 oznaczają atom wodoru, a zwłaszcza związki o wzorze ogólnym 1, w którym R_2 i R_4 oznaczają atom wodoru, a R_1 oznacza atom chloru albo bromu, szczególnie zaś związki o wzorze 1, w którym R_2 i R_4 oznaczają atom wodoru, R_1 oznacza atom chloru, a R_3 grupę metylową albo atom wodoru.

Cyklizację związków o wzorze 2 prowadzi się drogą ogrzewania, korzystnie w temperaturze 50°C—250°C w obecności środka wiążącego kwas. Środek wiążący kwas stosuje się ewentualnie w nadmiarze i wówczas służy on jako środowisko reakcji.

Korzystnie jednak prowadzi się reakcję zamknięcia pierścienia przez podgrzewanie związku o wzorze 2 bez rozpuszczalnika albo środka wiążącego kwas, wtedy jednak należy stosować mieszanie. Reakcję prowadzi się również w obecności obojętnego rozpuszczalnika organicznego, takiego jak ksylen, toluen, chlorowcowane aromatyczne węglowodory jak chlorobenzen, dwumetyloformamid, sulfotlenek dwumetylowy, chinolina, niższy alkohol jak metanol, eter jak eter dwu-(2-metoksyetylowy).

Związki o wzorze 2 istnieją w 2 izomerycznych odmianach, a mianowicie w odmianie syn- i anty. Mieszaninę izomerów można rozdzielić i każdy w ten sposób otrzymany stereoisomer cyklizować do związku o wzorze 1 w sposób wyżej opisany. Również samą mieszaninę izomerów, bez uprzedniego rozdzielenia, można

przeprowadzić w wyżej opisany sposób w związku o wzorze 1.

Następujące przykłady ilustrują sposób według wynalazku:

Przykład I. Chlorek 2-(2-amino-5-chloro-alfa-fenylobenzylideno-amino)etylu (0,25 g) ogrzewa się, mieszając, w ciągu 20 minut w otwartej próbówce, zanurzonej w kąpeli olejowej o temperaturze 150°C. Substancja topi się i ponownie krzepnie. Otrzymuje się surowy chlorowodorek 7-chloro-2,3-dwuwodoro-5-fenylo-1H-1,4-benzodwuzapiny w postaci stałej masy o kolorze pomarańczowym. Z tego związku uwalnia się zasadą działaniem rozcieńczonego roztworu wodorotlenku sodu i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Z ekstraktu tego otrzymuje się 7-chloro-2,3-dwuwodoro-5-fenylo-1H-1,4-benzodwuzapinę w postaci żółtej gumowej masy. Po roztarciu z acetonem otrzymuje się produkt w postaci żółtych słupków, topiących się w temperaturze 172—173°C.

Analogicznie do sposobu przedstawionego w powyższym przykładzie z chlorku 2-(2-amino-5-trójsfluorometylo-alfa-fenylobenzylideno-amino)etylu można otrzymać 7-trójsfluorometylo-2,3-dwuwodoro-5-fenylo-1H-1,4-benzodwuzapinę.

Przykład II. Chlorek 2-(2-metyloamino-5-chloro-alfa-fenylobenzylidenoamino)etylu ogrzewa się, mieszając, w dużej próbówce w kąpeli olejowej o temperaturze 150—155°C tak długo aż roztopiona substancja ponownie w znacznym stopniu skrzepnie (po mniej więcej 10 minutach). Otrzymuje się surowy chlorowodorek 7-chloro-2,3-dwuwodoro-1-metylo-5-fenylo-1H-1,4-benzodwuzapiny w postaci pomarańczowo-czerwonej stałej masy. Zasadę uwalnia się działaniem wodnego roztworu wodorotlenku sodu, a mieszaninę ekstrahuje chlorkiem metylenu. Otrzymuje się 7-chloro-2,3-dwuwodoro-1-metylo-5-fenylo-1H-1,4-benzodwuzapinę jako jasnożółtą gumową masę.

Tak otrzymany produkt oczyszcza się drogą sączenia go w postaci roztworu benzenowego przez obojętny tlenek glinu (10 g Woelm, stopień aktywności III). Odparowanie odcieku powoduje wytworzenie się pomarańczowo zabarwionej, gumowej masy. Przekryształizowanie z heksanu daje oczyszczony produkt w postaci białych słupków o temperaturze topnienia 96—98°C.

Analogicznie do przedstawionego przykładu z chlorku 2-(2-metylo-amino-5-trójsfluorometylo-alfa-fenylobenzylideno-amino)etylu można otrzymać 7-trójsfluorometylo-2,3-dwuwodoro-1-metylo-5-fenylo-1H-1,4-benzodwuzapinę.

Przykład III. Chlorek 2-(2-metyloamino-5-chloro-alfa-fenylobenzylidenoamino)etylu (1 g, 3,26 mola) w N,N-dwumetyloformamidzie (10 ml) ogrzewa się w ciągu 17 godzin w kąpeli olejowej o temperaturze 120°C, a następnie przez dalsze 20 minut w temperaturze 150°C. Mieszaninę reakcyjną ochładza się, wlewa do rozcieńczonego roztworu węgla sodowego i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Ekstrakt odparowuje się, a pozostałość ekstrahuje mieszaniną rozcieńczonego kwasu solnego i eteru.

Ekstrakt ten pozostawia się przez noc w temperaturze pokojowej w celu zhydrolizowania nieprzereagowanego materiału wyjściowego. Warstwę wodną alkalizuje się rozcieńczonym roztworem wodorotlenku sodowego, odzyskuje produkt przez ekstrakcję eterem i otrzymuje się go w postaci ciemnobrązowej gumowej masy. Ma-

se tę rozpuszcza się w benzenie i uzyskany roztwór sączy przez kolumnę, napełnioną obojętnym tlenkiem glinu (Woelm- stopień aktywności III, 3 g). Odcieki odprowadza się i otrzymuje się surową 7-chloro-2,3-dwuwodoro-1-metylo-5-fenylo-1H-1,4-benzodwuzapinę w postaci pomarańczowej gumowej masy. Po roztarciu z heksanem otrzymuje się pomarańczowo zabarwione kryształy o temperaturze topnienia 94—98°C.

Analogicznie do przedstawionego przykładu z chlorku 2-[2-metyloamino-alfa-(p-chlorofenylo)-benzylidenoamino]etylu można otrzymać 2,3-dwuwodoro-1-metylo-5-(p-chlorofenylo)-1H-1,4-benzodwuzapinę, a z chlorku 2-[2-metyloamino-5-chloro-alfa-(0-fluorofenylo)-benzylidenoamino]etylu można otrzymać 7-chloro-2,3-dwuwodoro-1-metylo-5-(0-fluorofenylo)-1H-1,4-benzodwuzapinę.

Przykład IV. Chlorek 2-(2-amino-5-chloro-alfa-fenylobenzylidenoamino)etylu (0,29 g, 1 mol) w ksylenie (5 ml) ogrzewa się mieszając, pod chłodnicą zwrotną w ciągu 18½ godziny, a następnie usuwa się rozpuszczalnik w próżni.

Pozostałość ekstrahuje się mieszaniną rozcieńczonego kwasu solnego i eteru; eterową warstwę alkalizuje się rozcieńczonym roztworem wodorotlenku sodowego i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Odparowanie ekstraktu daje surową 7-chloro-2,3-dwuwodoro-5-fenylo-1H-1,4-benzodwuzapinę w postaci żółtej gumowej masy, która krystalizuje po roztarciu z acetonem. Otrzymuje się żółte graniastosłupy o temperaturze topnienia 169—171°C.

Przykład V. Chlorek 2-(2-amino-5-chloro-alfa-fenylobenzylidenoamino)etylu (0,29 g, 1 mol) zadaje się chinoliną (5 ml) i mieszając ogrzewa w ciągu 1½ godziny w kąpeli olejowej o temperaturze 150°C, po czym mieszaninę reakcyjną wlewa się do 50 ml wody. Surowy produkt ekstrahuje się chlorkiem metylenu. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się brązowy olej, który oczyszcza się w sposób podany w przykładzie IV. Otrzymuje się 7-chloro-2,3-dwuwodoro-5-fenylo-1H-1,4-benzodwuzapinę o temperaturze topnienia 170—172°C.

Przykład VI. Chlorek 2-(2-amino-5-chloro-alfa-fenylobenzylidenoamino)etylu (0,29 g, 1 mol) miesza się z etanolem (10 ml) i traktuje węglanem sodowym (0,2 g, 1,9 mola). Mieszaninę ogrzewa się mieszając w ciągu 18 godzin pod chłodnicą zwrotną. Produkt reakcji wydziela się w sposób podany w przykładzie IV. Otrzymuje się żółtą, gumową masę. Przez roztarcie z acetonem otrzymuje się 7-chloro-2,3-dwuwodoro-5-fenylo-1H-1,4-benzodwuzapinę o temperaturze topnienia 169—172°C.

Przykład VII. Postępuje się według sposobu podanego w przykładzie III z tą różnicą, że zamiast dwumetyloformamidu stosuje się 10 ml sulfotlenku dwumetylowego. Wydzielenie i oczyszczenie produktu reakcji prowadzi się sposobem opisanym w przykładzie III. Otrzymuje się 7-chloro-2,3-dwuwodoro-1-metylo-5-fenylo-1H-1,4-benzodwuzapinę w postaci pomarańczowo-brunatnej gumowej masy. Roztarcie z heksanem z małym dodatkiem eteru daje pomarańczowo-brunatne kryształy, topiące się w temperaturze 95—98°C.

Przykład VIII. Do roztworu chlorku 2-(2-metyloamino-5-chloro-alfa-fenylobenzylideno-amino)etylu w eterze dwu-(2-metoksyetylowym) dodaje się węglan sodowy (0,69 g, 6,5 moli) i mieszaninę tę ogrzewa się, mieszając pod chłodnicą zwrotną w ciągu 42 godzin. Wydzielenie i oczyszczenie produktu odbywa się w spo-

sób podany w przykładzie III. Otrzymuje się 7-chloro-2,3-dwuwodoro-1-metylo-5-fenyl-1H-1,4-benzodwuzepinę jako ciemnoczerwony olej. Przekryształowanie z heksanu daje żółte graniastolupy o temperaturze topnienia 96–98°C.

Przykład IX. Izomer anty-2-(2-metyloamino-5-chloro-alfa-fenylbenzylidenoamino)-etanolu (2,75 g, 10 mola) w bezwodnej pirydynie (20 ml) miesza się w temperaturze 0°C i traktuje porcjami chlorku kwasu p-toluenosulfonowego (2,10 g, 11 moli) podczas jednej godziny. Mieszaninę miesza się dalej w ciągu trzech dni, a następnie zagęszcza w próżni.

Pozostałość rozpuszcza się w wodzie, suszy (MgSO_4) i odparowuje do konsystencji żywicy. Tę ostatnią rozpuszcza się w etanolu (50 ml), traktuje nadmiarem węgla sodowego i poddaje deflegmacji w ciągu 18 godzin. Potem odparowuje rozpuszczalnik, rozpuszcza pozostałość w wodzie i ekstrahuje chlorkiem metylenowym. Otrzymuje się 7-chloro-2,3-dwuwodoro-1-metylo-5-fenyl-1H-1,4-benzodwuzepinę, którą zidentyfikowano za pomocą chromatografii cienkowarstwowej.

Przykład X. Izomer anty-2-(2-metyloamino-5-chloro-alfa-fenylbenzylidenoamino)-etanolu (2,75 g, 10 moli) w bezwodnej pirydynie (20 ml), miesza się w temperaturze 0°C i traktuje chlorkiem metylosulfonowym (2,10 g, 11 moli) podczas jednej godziny. Mieszaninę miesza się następnie w ciągu trzech dni, a następnie zagęszcza w próżni. Pozostałość rozpuszcza się w wodzie, ostrożnie doprowadza do odczynu alkalicznego roztworem wodnym wodorotlenku sodowego i ekstrahuje chlorkiem metylenowym. Ekstrakt przemywa się wodą, suszy (MgSO_4) i odparowuje do konsystencji żywicy. Tę ostatnią rozpuszcza się w etanolu (50 ml), traktuje nadmiarem węgla sodowego i poddaje deflegmacji w ciągu 18 godzin. Odparowuje rozpuszczalnik, rozpuszcza pozostałość

w wodzie i ekstrahuje chlorkiem metylenowym. Otrzymuje się 7-chloro-2,3-dwuwodoro-1-metylo-5-fenyl-1H-1,4-benzodwuzepinę, którą zidentyfikowano za pomocą chromatografii cienkowarstwowej.

Zastrzeżenia patentowe

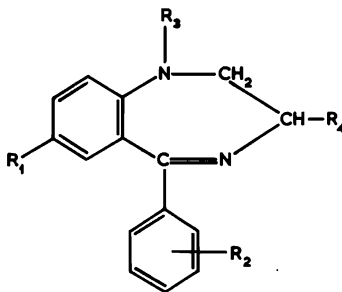
1. Sposób otrzymywania 1,2-dwuwodoro-1,4-benzodwuzepin o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, chlorowca, korzystnie chloru albo bromu, lub grupę trójfluorometylową, R_2 atom wodoru albo chlorowca, R_3 atom wodoru albo niższy rodnik alkilowy, korzystnie metylowy, a R_4 atom wodoru, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom chloru, bromu, grupę arylosulfonyloksylową lub alkilosulfonyloksylową cyklizuje się i ewentualnie przeprowadza otrzymany związek o wzorze 1 w sól addycyjną z kwasem.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym R_1 — R_4 i X mają znaczenie podane w zastrz. 1 cyklizuje się drogą ogrzewania.

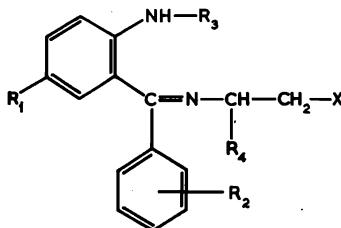
3. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym R_1 — R_4 i X mają znaczenie podane w zastrz. 1 cyklizuje się drogą ogrzewania w temperaturze 50°—250°C.

4. Sposób według zastrz. 1—3, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 7-chloro-2,3-dwuwodoro-1-metylo-5-fenyl-1H-1,4-benzodwuzepiny cyklizuje się chlorek 2-(2-metyloamino-5-chloro-alfa-fenylbenzylidenoamino)-etylu.

5. Sposób według zastrz. 1—3 **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 7-chloro-2,3-dwuwodoro-5-fenyl-1H-1,4-benzodwuzepiny cyklizuje się chlorek 2-(2-amino-5-chloro-alfa-fenylbenzylidenoamino)-etylu.



WZÓR 1



WZÓR 2