

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

61253

Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12 p, 10/01

Zgłoszono: 18.I.1967 (P 118 554)

Pierwszeństwo: 19.I.1966 Stany
Zjednoczone
Ameryki

MKP C 07 d, 53/06

Opublikowano: 31.X.1970

UKD

Współtwórcy wynalazku: Rodney Ian Fryer, Earl Reeder, Leo Henryk Sternbach

Właściciel patentu: F. HOFFMANN — La Roche A.G., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania 1-metylo-7-chlorowco-2,3-dwuwodo- ro-5-fenylo-1H-1,4-benzodwiazepin

1 Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 1-metylo-7-chlorowco-2,3-dwuwodoro-5-fenylo-1H-1,4-benzodiazepin o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom chloru lub bromu.

Szczególnie korzystne właściwości ma związek o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom chloru.

Związki o wzorze ogólnym 1 otrzymywano dotychczas przez metylowanie niepodstawionej w pozycji 1 7-chlorowco-2,3-dwuwodoro-5-fenylo-1H-1,4 — benzodwiazepiny. Sposób ten polega na wytworzeniu pochodnej tego związku podstawionego sodem w pozycji 1 i reakcji tej soli ze środkiem alkilującym, takim jak siarczan metylu albo jodek metylu.

Sposób ten nie pozwala jednak na uzyskanie 1-metylo-7-chlorowco-2,3-dwuwodoro-5-fenylo-1H-1,4-benzodwiazepin z zadowalającymi wydajnościami i na większą skalę.

Znane jest również wytwarzanie pochodnych benzodwiazepiny z opisu patentowego Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3109843 oraz austriackiego opisu patentowego nr 236386.

Przedstawione w wyżej wymienionych opisach patentowych sposoby syntezy przebiegają jednak wielostopniowo i stanowią kombinację znanych sposobów technologicznych.

Celem wynalazku jest opracowanie sposobu syntezy, w którym można byłoby wytworzyć związki o wzorze 1 z wysoką wydajnością i o wysokim stopniu czystości, przy czym sposób ten pozwo-

2 liłby na wygodny przerób i reakcję dużych ilości surowca.

Sposób według wynalazku polega na tym, że związek o wzorze 2, w którym R_1 ma znaczenie wyżej podane, a X oznacza atom chloru, bromu albo jodu, poddaje się reakcji ze środkiem metylującym i tak otrzymany związek o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 i X mają znaczenie wyżej podane, traktuje się amoniakiem. Jako środek metylujący korzystnie stosuje się aldehyd mrówkowy i kwas mrówkowy.

Podczas traktowania amoniakiem związku o wzorze 3 następuje reakcja zamknięcia pierścienia z wytworzeniem związku o wzorze 1. Amonolizę prowadzi się korzystnie w obecności obojętnego organicznego rozpuszczalnika, takiego jak niższy alkohol na przykład etanol, eter jak dioksan, czterowodorofuran.

Temperatura i ciśnienie w powyższych reakcjach nie muszą być ściśle określone. Reakcje te można prowadzić w temperaturze pokojowej albo powyżej lub poniżej temperatury pokojowej, korzystnie jednak stosuje się ogrzewanie. Przy traktowaniu amoniakiem związku o wzorze 3 tworzą się produkty pośrednie o wzorze 4, w którym R_1 ma znaczenie wyżej podane. Tych ostatnio wymienionych związków nie wydziela się, lecz cyklizuje bezpośrednio do związków o wzorze 1 w takich samych warunkach, jakie opisano dla etapu amonolizy, to zna-

czy jak dla traktowania amoniakiem związków o wzorze 3.

Stosowane jako substancje wyjściowe związki o wzorze 2 wytwarza się kilkoma sposobami. Jeden z tych sposobów polega na tym, że hydrolizuje się związek o wzorze 5, w którym R_1 i X mają znaczenie wyżej podane. Hydrolizę prowadzi się korzystnie za pomocą kwasów mineralnych na przykład kwasu solnego, w obecności niższego alkanolu na przykład etanolu. W ten sposób przeprowadza się reakcję otwarcia pierścienia związku o wzorze 5 kwasem mineralnym, który jest rozpuszczalny w alkoholu, na przykład etanolem w roztworze kwasu solnego. Korzystnie hydrolizie poddaje się 7-chloro-1-(2-chloroetylo)-2,3-dwuwodoro-5-fenilo-1H-1,4-benzodwuzazepinon-2.

Związki o wzorze 2 można także wytworzyć przez reakcję pochodnej aniliny zawierającej grupę tozylową o wzorze 6, w którym R_1 ma znaczenie wyżej podane, ze związkiem o wzorze $Y-CH_2CH_2-X$, w którym X ma znaczenie wyżej podane, a Y oznacza atom chloru, bromu albo jodu, na przykład z 1,2-dwuchloroetanem, 1,2-dwubromoetanem, 1-chloro-2-bromoetanem. Korzystnie najpierw zastępuje się sodem atom wodoru przy atomie azotu, z którym jest połączona grupa tozylowa, w związku o wzorze 6, na przykład za pomocą wodoru sodu lub metylanu sodu. Z otrzymanych związków o wzorze 7, w którym R_1 i X mają znaczenie wyżej podane, odszczepia się następnie grupę tozylową.

Grupę tozylową odszczepia się korzystnie drogą ogrzewania związku o wzorze 7 w obecności donatora protonów, jak na przykład kwasu siarkowego. Korzystnie ogrzewa się 5-chloro-2-(p-toluenosulfonylo-2-chloroetyloamido)-benzofenon lub 5-chloro-2-(p-toluenosulfonylo-2-bromoetyloamido)-benzofenon.

Zamiast grupy tozylowej w związkach o wzorach 6 i 7 można stosować także inne odszczepiające się grupy, takie jak inna grupa arylosulfonylowa, na przykład benzenosulfonylowa albo grupa acylowa, jak acetylowa. W wyborze odszczepiającej się grupy decydujące jest tylko to, aby chroniła azot aniliny podczas metylowania i aby mogła być potem łatwo ponownie odszczepiona za pomocą konwencjonalnych metod.

Tak więc związki o wzorze 2 otrzymuje się przez ogrzewanie w obecności donatora protonów związków o wzorze 8, w którym R_1 i X mają znaczenie wyżej podane, a L oznacza łatwo odszczepiającą się grupę ochronną.

Następujące przykłady ilustrują sposób według wynalazku.

Przykład I. Roztwór 27,6 g (94 m mola) 5-chloro-2-(2-chloroetyloamino) benzofenonu w 200 ml 98–100% kwasu mrówkowego traktuje się 25 g paraformaldehydu. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 18 godzin w temperaturze 61°C. Kwas mrówkowy oddestylowuje się w próżni w temperaturze 55°C i pozostałość zadaje się 200 ml lodowato zimnego 3 n wodorotlenku sodu. Pozostałość poddaje się ekstrakcji chlorkiem metylenu i oddestylowuje się chlorek metylenu. Pozostaje zabarwiony na pomarańczowo olej. Olej rozpusz-

cza się w 500 ml eteru i 100 ml benzenu i mieszaninę poddaje się 3 razy ekstrakcji przy użyciu każdorazowo 125 ml zimnego 5 n kwasu solnego. Kwaśne ekstrakty łączy się, przemywa benzenem, neutralizuje wodorotlenkiem potasu i poddaje ekstrakcji chlorkiem metylenu. Ekstrakty w chlorku metylenu przemywa się wodą, zadaje benzenem i odparowuje w próżni. Otrzymuje się 5-chloro-2-(2-chloroetyloamino)-benzofenon w postaci zabarwionego na pomarańczowo oleju, który wrze w temperaturze 175–178°C/0,2 mm Hg.

Mieszaninę 19 g (32,5 m moli) 5-chloro-2-(2-chloroetyloamino)benzofenonu, 10 g (67 m moli) jodku sodu i nadmiaru amoniaku w 25 ml etanolu umieszcza się w zamkniętym zbiorniku, ogrzewa do temperatury 85°C i wytrząsa w ciągu 10 godzin. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się w próżni. Otrzymuje się podobną do gumy zabarwioną na czerwono pozostałość, którą rozdziela się między 1 n wodorotlenek sodu i benzen. Warstwę benzenu poddaje się 3 razy ekstrakcji każdorazowo przy użyciu 50 ml 1 n kwasu solnego. Kwaśne ekstrakty łączy się, przemywa benzenem i alkalizuje wodorotlenkiem sodu. Po ekstrakcji benzenem i usunięciu rozpuszczalnika przez odparowanie w próżni otrzymuje się jako krystaliczną pozostałość 7-chloro-2,3-dwuwodoro-1-metylo-5-fenilo-1H-1,4-benzodwuzazepin o temperaturze topnienia 100–103°C.

Przykład II. Roztwór 21 g (62 m moli) 2-(2-bromoetyloamino) 5-chloro-benzofenonu zostaje wzmieszany do 200 ml 98–100% kwasu mrówkowego. Do mieszaniny dodaje się 20 g paraformaldehydu, przy czym mieszanina reakcyjna zabarwia się na kolor ciemno-czerwony. Surową mieszaninę reakcyjną miesza się przez noc (18 godzin) w temperaturze 61°C. Kwas mrówkowy oddestylowuje się w próżni w temperaturze 55°C i pozostałość traktuje 200 ml 3 n wodorotlenku sodu. Mieszaninę poddaje się ekstrakcji chlorkiem metylenu i ekstrakt w chlorku metylenu oddestylowuje się w próżni. Otrzymuje się żółty olej, który rozpuszcza się w 300 ml mieszaniny złożonej z 5 części eteru i jednej części benzenu. Tę mieszaninę poddaje się ekstrakcji zimnym 5 n kwasem solnym. Kwaśne ekstrakty oczyszcza się, przemywa benzenem, neutralizuje wodorotlenkiem sodu i poddaje ekstrakcji chlorkiem metylenu. Ekstrakt w chlorku metylenu przemywa się wodą i odparowuje w próżni. Otrzymuje się 2-(2-bromoetyloamino)-5-chlorobenzofenon.

Roztwór 2,6 g (7,35 m moli) 2-(2-bromoetyloamino)-5-chloro-benzofenonu w 200 ml etanolu wysysa się amoniakiem i pozostawia w zamkniętym naczyniu do końca tygodnia w temperaturze pokojowej. Rozpuszczalnik odparowuje się w próżni. Otrzymuje się podobną do gumy czerwoną pozostałość, którą rozdziela się między 1 n wodorotlenek sodu i benzen. Warstwę benzenu oddziela się i poddaje ekstrakcji 3 razy przy użyciu po 50 ml 1 n kwasu solnego. Kwaśne ekstrakty łączy się, przemywa benzenem i alkalizuje wodorotlenkiem sodu. W wyniku ekstrakcji benzenem i oddestylowania rozpuszczalnika i wody w próżni otrzymuje się olej, który krystalizuje z eteru naf-

towego. Otrzymuje się 7-chloro-2,3-dwuwodoro-1-metylo-5-fenilo-1H-1,4-benzodwuzepinę, która topnieje w temperaturze 100—102°C.

Przykład III. Roztwór 10 g (30 m moli) 7-chloro-1-(2-chloroetylo)-2,3-dwuwodoro-5-fenilo-1H-1,4-benzodwuzepinonu-2 w 100 ml etanolu i 100 ml 3 n kwasu solnego ogrzewa się mieszając w ciągu 19 godzin pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę reakcyjną wlewa się do nadmiaru lodowatego zimnego roztworu wodorotlenku sodu i podaje ekstrakcji chlorkiem metylenu. Ekstrakt prze-mywa się wodą i chlorek metylenu odciąga się w próżni. Otrzymuje się żółty olej. W wyniku chromatografii na obojętnym tlenku glinu (Woelm, stopień aktywności 1) i eluowania eterem naftowym otrzymuje się 5-chloro-2-(2-chloroetyloamino)-benzofenon. Po krystalizacji i przekrystalizowaniu z mieszaniny chlorku metylenu i heksanu otrzymuje się żółte graniastosłupy, które topnieją w temperaturze 88—90°C.

Przykład IV. Mieszaninę 82 g (0,2 mola) soli sodowej 2-(p-toluenosulfonamido)-5-chloro-benzofenonu i 144 g (0,2 mola) 1-bromo-2-chloroetanu miesza się w 500 ml dwumetyloformamidu w temperaturze 70—75°C przez noc.

Mieszaninę wlewa się do 1 litra wody i poddaje się ekstrakcji przy użyciu 3 razy po 200 ml chlorku metylenu. Ekstrakty oczyszcza się, najpierw przemycia się 3 n roztworem wodorotlenku sodu, potem wodą i odparowuje się w próżni do pozostałości podobnej do szkła. Tak otrzymaną pozostałość pozostawia się na 30 dni w temperaturze pokojowej. W wyniku przekrystalizowania z mieszaniny eteru i eteru naftowego otrzymuje się bezbarwne podobne do wosku graniastosłupy 5-chloro-2-(p-toluenosulfonylo-2-chloro-etyloamido) benzofenonu, które topnieją w temperaturze 97—101°C.

Do 0,2 mola 5-chloro-2-(p-toluenosulfonylo-2-chloroetyloamido)benzofenonu dodaje się ostrożnie 200 ml stężonego kwasu siarkowego. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 30 minut i zadaje powoli 30 ml wody. Mieszaninę miesza się w ciągu 40 minut w temperaturze 100°C, potem oziębia do temperatury pokojowej i pozostawia przez noc. Roztwór wylewa się na 1 kg lodu i neutralizuje wodorotlenkiem potasu. Tworzący się siarczan potasu odsącza się, osad wymywa się chlorkiem metylenu i następnie przesącz poddaje się kilka razy ekstrakcji chlorkiem metylenu. Ciecz z przemycania chlorkiem metylenu i ekstrakty w chlorku metylenu łączy się, przemycia kilka razy wodą i odparowuje w próżni. Otrzymuje się 5-chloro-2-(2-chloroetyloamino)benzofenon w postaci żółtego oleju, który stojąc krystalizuje i wykazuje temperaturę topnienia 85—90°C.

Przykład V. Mieszaninę 41 g (0,1 mola) soli sodowej 2-(p-toluenosulfonamido)5-chlorobenzofenonu, 94 g (0,5 mola) 1,2-dwubromoetanu i 350 ml dwumetyloformamidu miesza się przez noc w temperaturze 75°C. Mieszaninę reakcyjną wlewa się do 1 litra wody i poddaje kilkakrotnej ekstrakcji chlorkiem metylenu (3 razy 200 ml). Połączone ekstrakty przemycia się najpierw 10 n

roztworem wodorotlenku sodu, a następnie wodą. Wymyte w ten sposób ekstrakty odparowuje się w próżni otrzymując masę podobną do szkła.

W wyniku krystalizacji i przekrystalizowania z mieszaniny eteru i heksanu otrzymuje się bezbarwne graniastosłupy 5-chloro-2-(p-toluenosulfonylo-2-bromoetyloamido)benzofenonu, które topnieją w temperaturze 114—116°C.

0,1 mola 5-chloro-2-(p-toluenosulfonylo-2-bromoetyloamido)benzofenonu wprowadza się mieszając do 150 ml stężonego kwasu solnego. Potem dodaje się powoli 50 ml wody. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 30 minut pod chłodnicą zwrotną i następnie wlewa do lodowatego zimnego roztworu wodorotlenku potasu. Wytrącający się osad odsącza się. Po wysuszeniu osadu na powietrzu otrzymuje się żółte igły 2-(2-bromoetyloamino)-5-chlorobenzofenonu o temperaturze topnienia 90—95°C. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny etanolu i wody otrzymuje się żółte igły, które topnieją w temperaturze 92—94°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 1-metylo-7-chlorowco-2,3-dwuwodoro-5-fenilo-1H-1,4-benzodwuzepin o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom chloru lub bromu, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 ma znaczenie wyżej podane, a X oznacza atom chloru, bromu albo jodu, metyluje się i tak otrzymany związek o wzorze 3, w którym R_1 i X mają wyżej podane znaczenie, traktuje amoniakiem.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym R_1 i X mają znaczenie wyżej podane, metyluje się za pomocą formaldehydu i kwasu mrówkowego.

3. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że metyluje się związek o wzorze 2, w którym R_1 oznacza atom chloru a X ma znaczenie wyżej podane.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że metyluje się związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 i X mają znaczenie wyżej podane, otrzymany drogą hydrolizy związku o wzorze ogólnym 5, w którym R_1 i X mają znaczenie wyżej podane.

5. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że hydrolizuje się 7-chloro-1-(2-chloroetylo)-2,3-dwuwodoro-5-fenilo-1H-1,4-benzodwuzepinon-2.

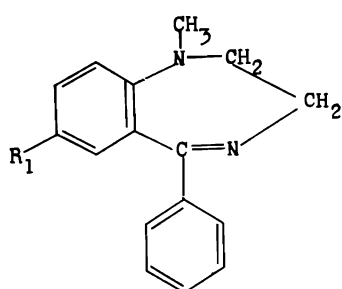
6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że metyluje się związek o wzorze 2, w którym R_1 i X mają znaczenie wyżej podane, otrzymany przez ogrzewanie związku o wzorze ogólnym 8, w którym R_1 i X mają wyżej podane znaczenie, a L oznacza łatwo odszczepiającą się grupę ochronną w obecności donatora protonów.

7. Sposób według zastrz. 6, **znamienny tym**, że ogrzewa się 5-chloro-2-(p-toluenosulfonylo-2-chloroetyloamido)benzofenon.

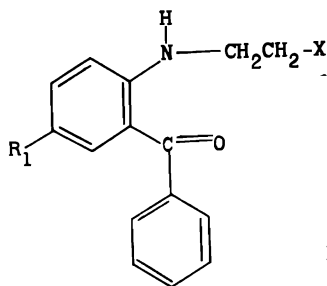
8. Sposób według zastrz. 6, **znamienny tym**, że ogrzewa się 5-chloro-2-(p-toluenosulfonylo-2-bromoetyloamido) benzofenon.

Dokonano dwóch poprawek

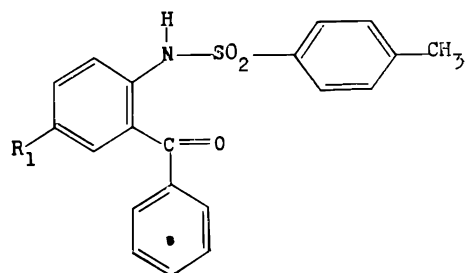




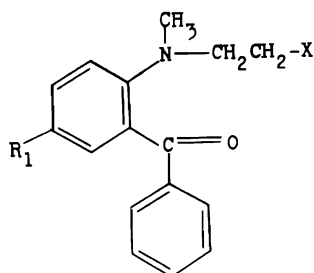
Wzór 1



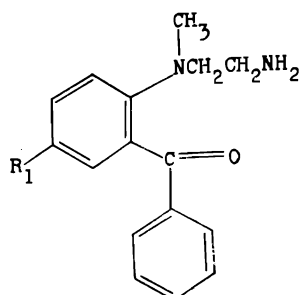
Wzór 2



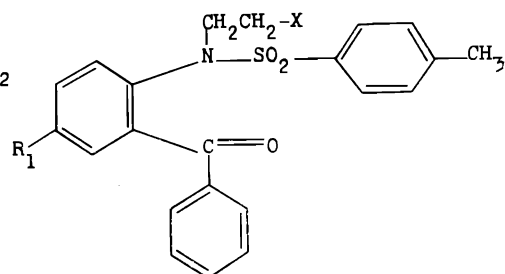
Wzór 6



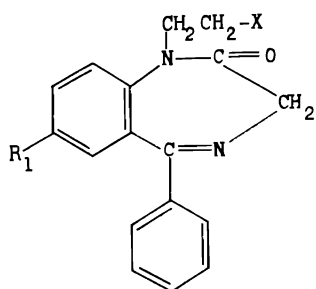
Wzór 3



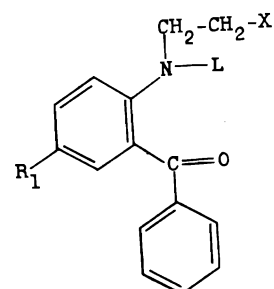
Wzór 4



Wzór 7



Wzór 5



Wzór 8