

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY 66212

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 22.V.1968 (P 127 101)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 14.X.1972

Kl. 12p,10/01

MKP C07d 53/06

UKD

Współtwórcy wynalazku: Henryk Kycia, Przemysław Lenkowski, Janusz Surgiewicz, Hanna Rolak, Barbara Lasocka-Tatar, Danuta Roszkowska, Marek Sobolew, Bogusław Bartkiewicz

Właściciel patentu: Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”
Przedsiębiorstwo Państwowe, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania pochodnych 1,4-benzodwuzepiny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych 1,4-benzodwuzepiny o wzorze ogólnym 1, w którym A oznacza grupę według wzoru 2 lub 3, zaś R oznacza chlorowec lub grupę nitrową. Omawiane pochodne 1,4-benzodwuzepiny znajdują zastosowanie w lecznictwie bądź jako środki uspokajające, bądź też jako środki nasenne, a także mogą służyć jak produkty pośrednie do wyrobu innych środków leczniczych.

Znany sposób otrzymywania tych pochodnych, np. z opisu patentowego St. Zjedn. Am. nr 2 893 992, polega na reakcji halogenku kwasu chlorowcootowego z α -oksymem 2-aminobenzofenonu podstawionym w pozycji 5, wyodrębnieniu z mieszaniny poreakcyjnej 3-tlenku 2-chlorowcometylo-4-fenylchinazoliny podstawionej w pozycji 6 i poddaniu go, po uprzednim oczyszczeniu, reakcji z metyloaminą w roztworze alkoholowym, lub reakcji z wodorotlenkiem potasowym lub sodowym w roztworze wodno-alkoholowym, przy czym w wyniku reakcji z metyloaminą powstaje związek o ogólnym wzorze 1, w którym A oznacza grupę o wzorze 3, natomiast w wyniku reakcji z wodorotlenkiem potasowym lub sodowym powstaje związek o ogólnym wzorze 1, w którym A oznacza grupę o wzorze 2. Według tego sposobu przy otrzymywaniu 3-tlenku 2-chlorowcometylo-4-fenylchinazoliny podstawionej w pozycji 6 powstają znaczne ilości zanieczyszczeń i wyodrębnienie z mieszaniny po-

2

reakcyjnej oraz oczyszczenie powstałego 3-tlenku napotyka na duże trudności.

Według cytowanego opisu, 3-tlenek wyodrębnia się z mieszaniny poreakcyjnej przez ekstrakcję rozpuszczalnikami organicznymi, a po odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość stanowiącą silnie zanieczyszczony surowy 3-tlenek oczyszcza się przez krystalizację. Ten skomplikowany sposób postępowania powoduje znaczne straty 3-tlenku, który poza tym z powodu silnej toksyczności jest przyczyną chorób alergicznych u pracowników zatrudnionych w produkcji, wskutek ich częstego stykania się z tą substancją.

Inny sposób otrzymywania tych pochodnych, według opisu patentowego St. Zjedn. Am. nr 3 138 586, polega na reakcji chlorku kwasu mezytylo-oksyoctowego z β -oksymem 2-aminobenzofenonu podstawionym w pozycji 5, przy czym powstaje 3-tlenek 2-mezytylooksymetylo-4-fenylchinazoliny podstawionej w pozycji 6, na który po wyodrębnieniu i oczyszczeniu działa się metyloaminą w roztworze alkoholowym. Jednakże wyjściowy chlorek kwasu mezytylooksyoctowego jest trudny do otrzymania i nietrwały, a ogólna wydajność tej syntezy jest mniejsza niż w metodzie wymienionej uprzednio.

Stwierdzono, że pochodne 1,4-benzodwuzepiny o ogólnym wzorze 1, w którym A oznacza grupę według wzoru 2 lub 3, zaś R oznacza chlorowec lub grupę nitrową, można otrzymać w sposób bar-

dziej prosty i z większą wydajnością niż w sposobach znanych, jeżeli na oksym 2-aminobenzofenonu o ogólnym wzorze 4, w którym R oznacza grupę nitrową lub chlorowiec, podziała się halogenkiem halogenoacetylu oraz chlorkiem cynku i następnie na wytworzony w ten sposób w postaci krystalicznej związek 3-tlenku 2-halogenometylo-4-fenylo-chinazoliny z dwoma cząsteczkami chlorku cynkowego o wzorze ogólnym 5, w którym X oznacza chlorowiec, zaś R oznacza chlorowiec lub grupę nitrową, podziała się metyloaminą lub wodnoalkoholowym roztworem wodorotlenku potasowego lub sodowego.

Pod działaniem aminy powstaje produkt końcowy o wzorze 1, w którym A oznacza grupę o wzorze 3, pod wpływem zaś wodorotlenku — związek o wzorze 1, w którym A oznacza grupę o wzorze 2. Wydzielanie i oczyszczanie produktu końcowego odbywa się w znany sposób, np. przez krystalizację.

Wytworzone związki z chlorkiem cynku o wzorze 5, w którym X i R mają znaczenie jak poprzednio, są związkami nowymi, nieopisanymi dotąd w literaturze. Otrzymuje się je z wydajnością około 90% w postaci krystalicznego osadu o zabarwieniu żółtym lub kremowo-różowym w stanie wysokiej czystości, także bez oczyszczania można je stosować do syntezy pochodnych 1,4-benzodwuzepiny. O tym, że są to nowe związki chemiczne, a nie mieszaniny dwóch substancji, tj. 3-tlenku i chlorku cynku świadczy widmo absorpcyjne w podczerwieni, różniące się szeregiem dodatkowych pasm od widma 3-tlenku 2-halogenometylo-4-fenylchinazoliny podstawionej w pozycji 6, zmieszanego z chlorkiem cynku w tym samym stosunku molowym.

Związki te wykazują mniejszą toksyczność niż odpowiednie 3-tlenki 2-chlorowcometylo-4-fenylochinazoliny, co w połączeniu z łatwością ich wyodrębniania bez konieczności dodatkowego oczyszczania i związaną z tym wysoką wydajnością syntezy, stanowi element postępu w syntezie związków pochodnych 1,4-benzodwuzepiny. Jako substrat oksym 2-aminobenzofenonu stosuje się w postaci odmiany α lub β , lub mieszaninę obu odmian. Jako kwas organiczny stosuje się kwas alifatyczny, jednokarboksylowy o 2—4 atomach węgla, zwłaszcza kwas octowy. Jako alkohol stosuje się niższy alkohol alifatyczny, zwłaszcza metanol.

Przykład I. Do 75 części wagowych kwasu octowego lodowatego wprowadza się 25 części wagowych oksymu 2-amino-5-chlorobenzofenonu i 30 części wagowych bezwodnego chlorku cynku. Następnie przy mieszaniu wkrapla się 30 części wagowych chlorku chloroacetylu w ciągu 30 minut. Temperaturę mieszaniny reakcyjnej utrzymuje się w granicach 30—35°C. Po dalszym półgodzinnym mieszaniu wytrąca się z roztworu krystaliczny osad barwy kremowo-żółtej. Mieszanie kontynuuje się jeszcze w ciągu 2 godzin, po czym osad odsącza się i suszy. Otrzymuje się 51 części wagowych krystalicznego związku 3-tlenku 2-chlorometylo-4-fenylo-6-chlorochinazoliny z chlorkiem cynku o temperaturze topnienia 210—212°C.

Do 100 części wagowych 25% roztworu metyloaminy w metanolu wprowadza się w temperaturze

—5 — 7°C, 51 części wagowych związku 3-tlenku 2-chlorometylo-4-fenylo-6-chlorochinazoliny z chlorkiem cynku. Następnie mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w temperaturze pokojowej w czasie 12 godzin. Wydzielony osad odsącza się i krystalizuje z metanolu. Otrzymuje się 19 części wagowych 4-tlenku 7-chloro-2-metyloamino-5-fenylo-3H-1,4-benzodwuzepiny o temperaturze topnienia 237—239°C.

Przykład II. Do 75 części wagowych kwasu octowego lodowatego wprowadza się 29,5 części wagowych oksymu 2-amino-5-bromobenzofenonu oraz 30 części wagowych bezwodnego chlorku cynku, a następnie przy mieszaniu wkrapla się 30 części wagowych chlorku chloroacetylu w ciągu 30 minut. Temperaturę mieszaniny reakcyjnej utrzymuje się w granicach 30—35°C. Po dalszym półgodzinnym mieszaniu wytrąca się z roztworu krystaliczny osad barwy pomarańczowej. Mieszanie kontynuuje się jeszcze przez 2 godziny, po czym osad odsącza się i suszy. Otrzymuje się 53,6 części wagowych związku 3-tlenku 2-chlorometylo-4-fenylo-6-bromochinazoliny z chlorkiem cynku o temperaturze topnienia 200—204°C.

Do 100 części wagowych 25% roztworu metyloaminy w metanolu wprowadza się w temperaturze —5 — 7°C 53,6 części wagowych związku 3-tlenku 2-chlorometylo-4-fenylo-6-bromochinazoliny z chlorkiem cynku. Następnie mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w temperaturze pokojowej w czasie 12 godzin. Wydzielony osad odsącza się. Otrzymuje się 22,2 części wagowych 4-tlenku 7-bromo-5-fenylo-2-metyloamino-3H-1,4-benzodwuzepiny o temperaturze topnienia 242—244°C.

Przykład III. Do 75 części wagowych kwasu octowego lodowatego wprowadza się 26 części wagowych oksymu 2-amino-6-nitrobenzofenonu i 30 części wagowych bezwodnego chlorku cynku, a następnie przy mieszaniu wkrapla się 30 części wagowych chlorku chloroacetylu w ciągu 30 minut. Po dalszym półgodzinnym mieszaniu wytrąca się z roztworu krystaliczny osad, barwy żółtej. Mieszanie kontynuuje się jeszcze w ciągu 2 godzin, po czym osad odsącza się i suszy. Otrzymuje się 52,5 części wagowych związku 3-tlenku 2-chlorometylo-4-fenylo-6-nitrochinazoliny, który następnie rozpuszcza się w 480 części wagowych metanolu i wprowadza się w temperaturze 13—15°C roztwór 30 części wagowych wodorotlenku sodu w 40 częściach wagowych wody. Wytrącony osad odfiltruje się z węglem aktywnym. Przesąc zubożoną się rozcieńczonym kwasem solnym, wydzielając osad 4-tlenku 7-nitro-5-fenylo-3H-1,4-benzodwuzepinonu-2 (1H) o temperaturze topnienia 218—220°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych 1,4-benzodwuzepiny o wzorze ogólnym 1, w którym A oznacza grupę według wzoru 2 lub 3, zaś R oznacza chlorowiec lub grupę nitrową, **znamienny tym**, że oksym 2-aminobenzofenonu o wzorze ogólnym 4, w którym R ma wyżej podane znaczenie, zadaje się bezwodnym chlorkiem cynkowym i halogenkiem halogenoacetylu, w środowisku kwasu orga-

5

nicznego, po czym wytrącony związek 3-tlenku 2-halogenometylo-4-fenylochinazoliny z dwiema cząsteczkami chlorku cynkowego o wzorze ogólnym 5, w którym R ma wyżej podane znaczenie a X oznacza chlorowiec, oddziela się, suszy i w znany sposób poddaje działaniu alkoholowego roztworu metyloaminy, przy czym otrzymuje się związek o wzorze 1, w którym A oznacza grupę o wzorze 3, lub wodnoalkoholowego roztworu wodorotlenku potasowego lub sodowego, przy czym otrzymuje się związek o wzorze 1, w którym A oznacza grupę o wzorze 2.

6

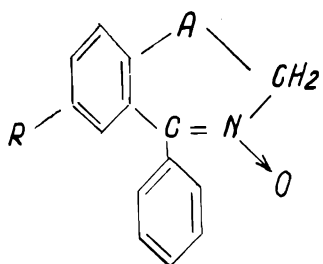
2. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że oksym 2-aminobenzofenonu stosuje się w postaci odmiany α lub β lub mieszaninę obu odmian.

5

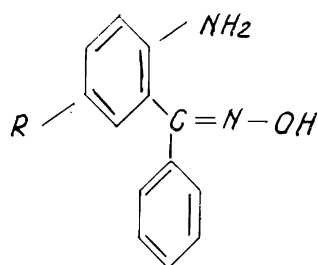
3. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że jako kwas organiczny stosuje się alifatyczny kwas jednokarboksylowy o 2—4 atomach węgla, zwłaszcza kwas octowy.

10

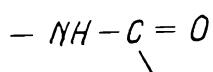
4. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że jako alkohol stosuje się niższy alkohol alifatyczny, zwłaszcza metanol.



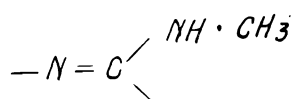
Wzór 1



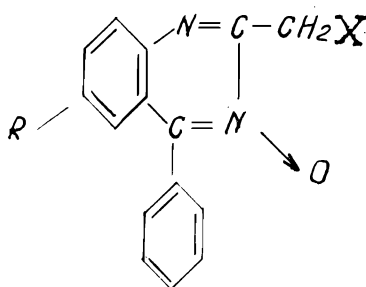
Wzór 4



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 5

2 Zn Cl₂