



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

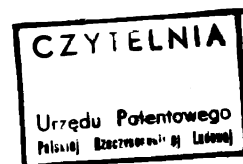
Zgłoszono: 20.10.78 (P. 210425)

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 14.07.70

Opis patentowy opublikowano: 25.07.1983

Int. Cl.³
C07D 243/26



Twórcy wynalazku: Bogumiła Krawczyńska, Bogdan Morawski, Anna Jaszowska-Mąkosza, Romualda Chojnacka, Jadwiga Kaliś

Uprawniony z patentu: Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polf”, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania N-alkilowych pochodnych 1,4-benzodwuzazepiny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania N-alkilowych pochodnych 1,4-benzodwuzazepiny o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza niższy rodnik alkilowy o ilości atomów węgla od 1 do 4, R₁ oznacza atom wodoru, grupę hydroksylową lub acetoksyłową, R₂ oznacza atom wodoru lub chlorowca, R₃ oznacza atom wodoru, chlorowca lub grupę nitrową, a n wynosi 0 lub 1, na drodze alkilowania pochodnych 1,4-benzodwuzazepiny o ogólnym wzorze 2, w którym R₁, R₂ i R₃ oraz n mają wyżej podane znaczenie.

Pochodne 1,4-benzodwuzazepiny o ogólnym wzorze 1 posiadają cenne właściwości farmakologiczne i znajdują szerokie zastosowanie w lecznictwie jako środki o działaniu psychotropowym lub są półproduktami do ich wytwarzania.

Znane sposoby wytwarzania N-alkilowych pochodnych 1,4-benzodwuzazepiny ze związków o wzorze ogólnym 2 polegają na wytwarzaniu anionu pochodnej 1,4-benzodwuzazepiny działaniem silnych czynników zasadowych, takich jak alkohole lub wodorotlenki metali alkalicznych, w środowisku bezwodnych rozpuszczalników organicznych, takich jak benzen, toluen lub rozpuszczalniki aprotyczne, i następnie reakcji z czynnikiem alkilującym w podwyższonej temperaturze [J. Org. Chem. 26, 4936 (1961)]. Jest to metoda ogólna o szerokim zastosowaniu w badaniach i praktyce laboratoryjnej, ale ze względu na niską wydajność i właściwości reagentów nieprzydatna do celów technicznych.

2

Według opisu patentowego RFN nr 2 227 977 N-metylo pochodne 1,4-benzodwuzazepiny wytwarza się na drodze alkilowania pochodnych 1,4-benzodwuzazepiny arylosulfonianem metylu w alkoholowo-wodnym roztworze wodorotlenku sodu jako czynnika zasadowego. Metoda powyższa posiada jednak ograniczone znaczenie praktyczne z tego względu, że czysty produkt, użyteczny do celów farmaceutycznych, można uzyskać dopiero w wyniku zastosowania złożonych i wielokrotnych operacji oczyszczania, co wiąże się ostatecznie z niską wydajnością całego procesu.

Wszystkie znane metody otrzymywania N-alkilowych pochodnych 1,4-benzodwuzazepiny na drodze bezpośredniego alkilowania posiadają tę niedogodność, że prowadzą do wytwarzania mieszaniny produktów trudnych do rozdzielenia i oczyszczenia do wymaganej czystości, a ich praktyczne wydajności są niskie. Niedogodności te pogłębiają się znacznie przy stosowaniu tych znanych metod do alkilowania pochodnych 1,4-benzodwuzazepin z grupą hydroksylową w pozycji 3, ponieważ powstaje wówczas mieszanina związków jedno- i dwupodstawionych.

Natomiast alkilowanie pochodnych 1,4-benzodwuzazepiny z grupą nitrową w pozycji 7 prowadzi do wydajności niższych niż w przypadku innych 7-podstawionych benzodwuzazepin.

W poszukiwaniu praktycznych rozwiązań tego problemu opracowano szereg specjalnych metod

oczyszczania. Skutecznym sposobem jest preparatywny rozdział metodą chromatograficzną (opis patentowy RFN nr 2 229 487) lub oczyszczanie pochodnych 1,4-benzodwuzepin poprzez połączenie pośrednie z kwasem p-toluenosulfonowym (opis patentowy RFN nr 2 333 382). Metody te pomimo niewątpliwych zalet wiążą się ze znacznymi nakładami i trudnościami technicznymi, zwłaszcza przy zastosowaniu do większych ilości substancji.

Nieoczekiwanie stwierdzono, że pochodne 1,4-benzodwuzepiny o ogólnym wzorze 1 można wytworzyć sposobem, który prowadzi do uzyskania produktów z wysoką wydajnością i o czystości pozwalającej na wyeliminowanie złożonych procesów oczyszczania.

Sposobem według wynalazku N-alkilowe pochodne 1,4-benzodwuzepiny o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza niższy rodnik alkilowy o ilości atomów węgla od 1 do 4, R_1 oznacza atom wodoru, grupę hydroksylową lub acetoksyłową, R_2 oznacza atom wodoru lub chlorowca, R_3 oznacza atom wodoru, chlorowca lub grupę nitrową, a n wynosi 0 lub 1, otrzymuje się na drodze alkilowania pochodnych 1,4-benzodwuzepiny o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 oraz n mają wyżej podane znaczenie. Alkilowanie prowadzi się halogenkami alkilowymi o wzorze ogólnym RX , w którym R posiada wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom chlorowca, wobec chlorku trójetylobenzyloamoniowego jako katalizatora i wodnego roztworu zasady nieorganicznej w układzie heterofazowym z użyciem rozpuszczalnika organicznego nie mieszającego się wodą.

Jako zasadę nieorganiczną stosuje się wodorotlenki metali alkalicznych w postaci wodnych roztworów o stężeniu w granicach od 10 do 30% wagowych. Jako rozpuszczalniki organiczne nie mieszające się z wodą stosuje się chlorowcopochodne niższych węglowodorów alifatycznych, takie jak chlorek metylenu, chlorek etylenu, czterochloroetylen lub ich mieszaniny.

Zaletą sposobu według wynalazku jest możliwość praktycznego wytwarzania N-alkilowanych pochodnych 1,4-benzodwuzepiny w dowolnej skali na drodze bezpośredniego alkilowania. Reakcja alkilowania według wynalazku przebiega ilościowo, a produkt uzyskuje się z wydajnością powyżej 90% w zależności od właściwości wytwarzanego związku i stosowanego rozpuszczalnika.

Metoda posiada szerokie zastosowanie i umożliwia wytwarzanie z wysoką wydajnością związków, których otrzymywanie było dotychczas związane z dużymi trudnościami. Produkty wytworzone sposobem według wynalazku charakteryzują się wysokim stopniem czystości, wymaganym dla substancji stosowanych do celów farmaceutycznych. Podane przykłady objaśniają sposób według wynalazku, nie ograniczając jego stosowania.

Przykład I. Do zawiesiny 27,0 g (0,10 mola) 7-chloro-1,3-dwuhydro-5-fenilo 2H-1,4-benzodwuzepin-2-onu i 2,3 g (0,01 mola) chlorku trójetylobenzyloamoniowego w 250 ml chlorku etylenu podaje się podczas mieszania 200 ml 10% wodnego roztworu wodorotlenku sodu. Następnie do mieszaniny wkrapla się w temperaturze otoczenia 9,4 ml

(0,15 mola) jodku metylu i miesza w ciągu 3 godzin. Po zakończeniu reakcji oddziela się warstwę organiczną, przemywa wodą do wartości pH 7 i suszy bezwodnym siarczanem magnezu. Rozpuszczalnik oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem a pozostałość krystalizuje się z 80 ml metanolu z dodatkiem węgla aktywnego.

W wyniku krystalizacji otrzymuje się łącznie 25,6 g 7-chloro-1,3-dwuhydro-5-fenilo-1-metylo-2H-1,4-benzodwuzepin-2-onu o temperaturze topnienia 132—133,5°C. Wydajność: 90% wydajności teoretycznej. Produkt badany metodą chromatografii cienkowarstwowej na żelu krzemionkowym w układzie cykloheksan-octan etylu (4:6) wykazuje w świetle ultrafioletowym obecność jednej substancji -benzodwuzepin-2-onu i 2,3 g (0,01 mola) chlorku o R_f odpowiadającym substancji wzorcowej.

Przykład II. Do zawiesiny 28,7 g (0,10 mola) 4-tlenku 7-chloro-1,3-dwuhydro-5-fenilo-2H-1,4-trójetylobenzyloamoniowego w 400 ml chlorku metylenu dodaje się podczas mieszania 80 ml 25% wodnego roztworu wodorotlenku sodu. Następnie do mieszaniny wkrapla się 15 ml bromku etylu i miesza się w ciągu 4 godzin w temperaturze otoczenia. Po zakończeniu reakcji oddziela się warstwę organiczną, przemywa wodą do odczynu obojętnego, sączy i oddestylowuje chlorek metylenu. Do pozostałości dodaje się 50 ml metanolu, a wytworzoną zawiesinę miesza się, sączy, przemywa 10 ml metanolu i osad suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 28,8 g 4-tlenku 7-chloro-1,3-dwuhydro-1-etylo-5-fenilo-2H-1,4-benzodwuzepin-2-onu o temperaturze topnienia 210—212°C. Wydajność: 92% wydajności teoretycznej.

Przykład III. Do zawiesiny 28,7 g (0,10 mola) 7-chloro-1,3-dwuhydro-5-fenilo-3-hydroksy-2H-1,4-benzodwuzepin-2-onu i 2,3 g chlorku trójetylobenzyloamoniowego w 400 ml chlorku metylenu dodaje się podczas mieszania w temperaturze otoczenia 200 ml 10% wodnego roztworu wodorotlenku sodu. Do mieszaniny wkrapla się 7,8 ml (0,125 mola) jodku metylu i miesza w ciągu 3 godzin. Po zakończeniu reakcji oddziela się warstwę organiczną, przemywa wodą, miesza z węglem aktywnym i sączy. Rozpuszczalnik usuwa się przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem. Do pozostałości dodaje się 60 ml metanolu, wytworzoną zawiesinę miesza się, sączy, przemywa 10 ml izopropanolu i suszy osad pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 29,5 g 7-chloro-1,3-dwuhydro-5-fenilo-3-hydroksy-1-metylo-2H-1,4-benzodwuzepin-2-onu o temperaturze topnienia 159—160°C, co stanowi 98% wydajności teoretycznej. Produkt badany metodą chromatografii cienkowarstwowej na żelu krzemionkowym w układzie chloroform-metanol (10:1) wykazuje obecność jednej substancji o R_f odpowiadającym substancji wzorcowej.

Przykład IV. Do roztworu 28,1 g (0,10 mola) 7-nitro-1,3-dwuhydro-5-fenilo-2H-1,4-benzodwuzepin-2-onu w 600 ml chlorku metylenu dodaje się 2,3 g chlorku trójetylobenzyloamoniowego oraz 80 ml 25% wodnego roztworu wodorotlenku sodu. Do mieszaniny wkrapla się 11,3 ml (0,18 mola) jodku metylu w temperaturze otoczenia i miesza w ciągu 5 godzin. Po zakończeniu reakcji oddziela się war-

stwę organiczną, przemywa wodą do odczynu obojętnego i suszy bezwodnym siarczanem magnezu. Rozpuszczalnik usuwa się przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem. Suchą pozostałość krystalizuje się z 265 ml etanolu rektyfikowanego z dodatkiem węgla aktywnego. Po krystalizacji otrzymuje się 26,4 g 7-nitro-1,3-dwuhydro-5-fenyl-1-metylo-2H-1,4-benzodwiazepin-2-onu o temperaturze topnienia 158—159°C, co stanowi 89,3% wydajności teoretycznej. Krystalizowany produkt badany metodą chromatografii cienkowarstwowej na żelu krzemionkowym w układzie chloroform-octan etylu (1:1) wykazuje obecność jednej substancji o R_f odpowiadającym substancji wzorcowej.

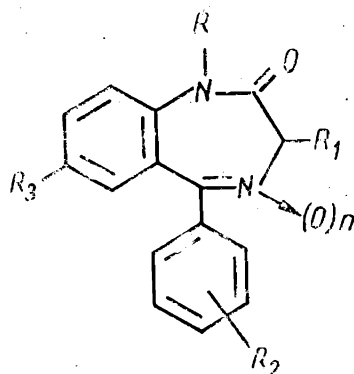
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania N-alkilowych pochodnych 1,4-benzodwiazepiny o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza niższy rodnik alkilowy o ilości atomów węgla od 1 do 4, R_1 oznacza atom wodoru, grupę hydroksylową lub acetoksyłową, R_2 oznacza

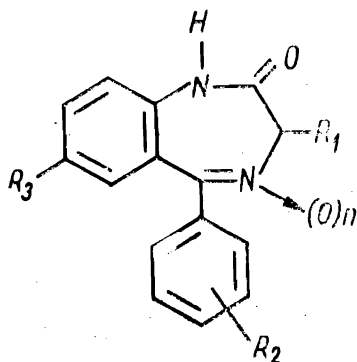
atom wodoru lub chlorowca, R_3 oznacza atom wodoru, chlorowca lub grupę nitrową, a n wynosi 0 lub 1, na drodze alkilowania pochodnych 1,4-benzodwiazepiny o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 oraz n mają wyżej podane znaczenie, **znamienny tym**, że alkilowanie prowadzi się halogenkami alkilowymi o wzorze ogólnym RX, w którym R posiada wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom chlorowca, wobec chlorku trójetylobenzylamonioowego jako katalizatora i wodnego roztworu zasady nieorganicznej w układzie heterofazowym z użyciem rozpuszczalnika organicznego nie mieszającego się z wodą.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako zasadę nieorganiczną stosuje się wodorotlenki metali alkalicznych w postaci roztworu wodnego o stężeniu od 10 do 30% wagowych.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik organiczny nie mieszający się z wodą stosuje się chlorowcopochodne niższych węglowodorów alifatycznych lub ich mieszaniny.



Wzór 1



Wzór 2