



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 14.06.75 (P. 181 235)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 03.01.77

Opis patentowy opublikowano: 15.09.1978

MKP C07d 53/06

Int. Cl.² C07D 243/14

CZYTELNIJA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórcy wynalazku: Anna Jaszowska-Mąkosza, Bogumiła Krawczyńska,
Jadwiga Kaliś

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

Sposób wytwarzania 1,3-dwuwodoro-3-hydroksy-2H-1,4- -benzodwuazepino-2-onów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 1,3-dwuwodoro-3-hydroksy-2H-1,4-benzodwuazepino-2-onów o ogólnym wzorze 1, w którym R¹ oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy a R² oznacza chlorowiec.

Z opisu patentowego St. Zjedn. Ameryki 3 176 009 znany jest sposób wytwarzania 1,3-dwuwodoro-3-hydroksy-2H-1,4-benzodwuazepino-2-onów drogą hydrolizy pochodnych o ogólnym wzorze 2, w którym R¹ oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy lub grupę acylową, R² oznacza chlorowiec a R³ grupę acyloksy, polegający na tym, że usunięcie grupy 1-acylowej przeprowadza się za pomocą amin pierwszo- i drugorzędowych a hydrolizę grupy 3-acyloksy za pomocą rozcieńczonych roztworów wodorotlenków metali alkalicznych.

Sposobem według wynalazku otrzymuje się związki o wzorze ogólnym 1, w którym R¹ oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy a R² oznacza chlorowiec, przez hydrolizę związków o wzorze ogólnym 2, w którym R¹ oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy lub grupę acylową, R² oznacza chlorowiec a R³ grupę acyloksy, za pomocą metyloaminy lub etylenodwuaminy. Podczas reakcji związku o ogólnym wzorze 2, w którym R¹, R² i R³ mają podane wyżej znaczenie, z metyloaminą lub etylenodwuaminą następuje hydroliza grupy 3-acyloksy.

W przypadku gdy R¹ oznacza grupę acylową,

2

następuje równocześnie odszczepienie grupy 1-acylowej. Sposób ten pozwala na uniknięcie dwuetapowego procesu, jest bardzo prosty i daje produkt końcowy o wysokiej czystości z dużą wydajnością. W przypadku zastosowania etylenodwuaminy reakcję można prowadzić bez rozpuszczalnika. Zazwyczaj jednak reakcję prowadzi się w obecności obojętnego rozpuszczalnika organicznego, korzystnie niższego alkoholu alifatycznego, zwłaszcza metanolu i etanolu. Reakcję można prowadzić w temperaturze pokojowej lub obniżonej. Z powodu dużej lotności amin podwyższanie temperatury nie jest korzystne.

Następujące przykłady objaśniają bliżej sposób według wynalazku.

Przykład I. Do 10 g 3-acetoksy-5-fenilo-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuazepino-2-onu dodaje się 20 cm³ 10% roztworu metyloaminy w metanolu. Po dwóch godzinach całość wylewa się do 200 cm³ wody z lodem, doprowadza rozcieńczonym kwasem octowym 1/2/ do pH 6, osad odsącza, przemycza wodą, suszy. Otrzymuje się 8,7 g surowego 3-hydroksy-5-fenyl-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuazepino-2-onu o temperaturze topnienia 188—190° /z rozkładem/. Wydajność ilościowa.

Przykład II. Do 1 g 3-acetoksy-5-fenilo-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuazepino-2-onu dodaje się 10 cm³ etylenodwuaminy. Po 10 minutach całość wylewa się do wody z lo-

dem, doprowadza rozcieńczonym kwasem octowym /1:2/ do pH 6, osad odsącza, przemywa wodą suszy. Otrzymuje się 0,8 g surowego 3-hydroksy-5-fenylo-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuazepino-2-onu o temperaturze topnienia 188—190° /z rozkładem/. Wydajność 92% wydajności teoretycznej.

Przykład III. Do 1 g 1-acetylo-3-acetoksy-5-fenylo-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuazepino-2-onu dodaje się 5 cm³ 20% roztworu metyloaminy w metanolu. Po upływie jednej godziny całość wylewa się do wody z lodem, doprowadza rozcieńczonym kwasem octowym /1:2/ do pH 6, osad odsącza, przemywa wodą, suszy. Otrzymuje się 0,5 g 3-hydroksy-5-fenylo-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuazepino-2-onu o temperaturze topnienia 196—198° /z rozkładem/. Wydajność 65% wydajności teoretycznej.

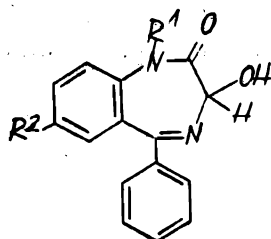
Przykład IV. Do 10 g 1-metylo-3-acetoksy-5-fenylo-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuazepino-2-onu dodaje się 50 cm³ 15% roztworu metyloaminy w metanolu. Zawiesinę miesza się trzy godziny, wylewa do 400 cm³ wody, osad

odsącza, przemywa wodą, suszy. Otrzymuje się 8 g surowego 1-metylo-3-hydroksy-5-fenylo-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuazepino-2-onu o temperaturze topnienia 152—154°. Wydajność 86% wydajności teoretycznej.

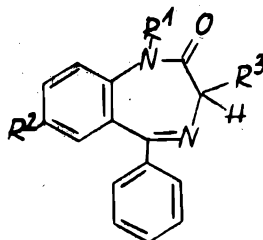
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 1,3-dwuwodoro-3-hydroksy-2H-1,4-benzodwuazepino-2-onów o ogólnym wzorze 1, w którym R¹ oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy a R² chlorowiec, przez hydrolizę związków o ogólnym wzorze 2, w którym R¹ oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy lub grupę acylową, R² oznacza chlorowiec a R³ grupę acyloksy, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R¹, R² i R³ mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z metyloaminą lub etylenodwuaminą.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności obojętnego rozpuszczalnika organicznego, korzystnie metanolu lub etanolu.



Wzór 1



Wzór 2