

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

O P I S P A T E N T O W Y 101423

**Patent dodatkowy
do patentu _____**

Zgłoszono: 16.06.76 (P. 190514)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 02.01.78

Opis patentowy opublikowano: 20.04.1979

Int. Cl.². C07D 243/14

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

**Twórcy wynalazku: Maria Bożena Lewandowska, Bogdan Morawski, Barbara Zarecka,
Przemysław Lenkowski, Elżbieta Mączyńska**

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

Sposób wytwarzania 5-(o-chlorofenylo)-7-nitro-1,3-dwuwodoro-3H-1,4-benzodwuzazepinonu-2

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 5-(o-chlorofenylo)-7-nitro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzazepinonu-2 związku działającego na centralny układ nerwowy i stosowanego jako lek przeciwdrgawkowy.

Znanym sposobem 5-(o-chlorofenylo)-7-nitro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzazepinonu-2 wytwarza się na drodze wewnątrzcząsteczkowej kondensacji chlorowodoru 2-aminoacetamido-5-nitro-2'-chlorobenzofenonu w wyniku ogrzewania w pirydynie (opis patentowy Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej nr 3335181). Długotrwałe ogrzewanie w pirydynie prowadzi do tworzenia się dużych ilości substancji smolistych, które stanowią poważną trudność w wyodrębnieniu produktu. Inny sposób, według niemieckiego opisu patentowego NRD nr 86402, polega na cyklizacji 2-aminoacetamido-5-nitro-2'-chlorobenzofenonu w roztworze dwumetylosulfotlenku. Mimo uzyskania, według opisanego sposobu, znacznych ilości surowego produktu jakość i wydajność finalnego produktu nie jest zadowalająca. Stosowanie złożonych procesów oczyszczania prowadzi do uzyskania 5-(o-chlorofenylo)-7-nitro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzazepinonu-2 o temperaturze topnienia 234–235°C, co świadczy o nieodpowiedniej jakości produktu jako środka leczniczego.

Wytwarzanie 5-(o-chlorofenylo)-7-nitro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzazepinonu-2 o odpowiedniej czystości umożliwia proces dehydratacji 2-aminoacetamido-5-nitro-2'-chlorobenzofenonu prowadzony w roztworze chlorowanych węglowodorów na specjalnie przygotowanej krzemionce o określonej jakości. Sposobem według niemieckiego opisu patentowego RFN nr 2334273 dehydratację prowadzi się na termostatowanych kolumnach chromatograficznych w temperaturze 50°C i przy ścisłym zachowaniu szeregu określonych parametrów. Sposób ten pozwala na wytworzenie i oczyszczenie na drodze chromatograficznej 5-(o-chlorofenylo)-7-nitro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzazepinonu-2 do odpowiedniej jakości i o temperaturze topnienia 238–240°C. Podany sposób nie może mieć jednak praktycznego znaczenia przy wytwarzaniu produktu w powiększonej skali.

Stwierdzono, że 5-(o-chlorofenylo)-7-nitro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzepinon-2 można wytworzyć w wyniku wewnątrzcząsteczkowej kondensacji 2-aminoacetamido-5-nitro-2'-chlorobenzofenonu w warunkach zapewniających wytworzenie produktu z dobrą wydajnością i o bardzo wysokim stopniu czystości, a sposób nadaje się do stosowania w dowolnej skali.

Sposobem według wynalazku 5-(o-chlorofenylo)-7-nitro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzepinon-2 wytwarza się na drodze cyklizacji 2-aminoacetamido-5-nitro-2'-chlorobenzofenonu pod działaniem soli amonowych kwasów organicznych, nieorganicznych lub ich mieszanin. Proces cyklizacji prowadzi się w mieszaninie chlorku metylenu lub etylenu i niższego alkoholu alifatycznego, korzystnie alkoholu etylowego w podwyższonej temperaturze w zakresie od 40–80°C. Jako sole amonowe stosuje się octan, azotan, chlorek lub siarczan amonowy.

Sposób według wynalazku przewyższa pod wieloma względami znane sposoby wytwarzania 5-(o-chlorofenylo)-7-nitro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzepinonu-2, ponieważ eliminuje kłopotliwe i toksyczne surowce, jak na przykład pirydynę czy dwumetylosulfotlenek, umożliwiając uzyskanie surowego produktu w postaci krystalicznej, barwy prawie białej i bez zanieczyszczeń substancjami smolistymi i olejowymi. Produkt surowy po oczyszczeniu przez krystalizację charakteryzuje się wysoką czystością, posiada temperaturę topnienia 239–241°C, a badania metodą chromatografii cienkowarstwowej nie wykazują obecności 3-amino-4-(o-chlorofenylo)-1,2-dwuwodoro-6-nitrochinolonu.

Dalszą korzyścią wynikającą ze stosowania sposobu według wynalazku jest możliwość prowadzenia procesu w dowolnej skali bez wpływu na jakość uzyskiwanego produktu.

P r z y k ł a d I. 50 g 2-aminoacetamido-5-nitro-2'-chlorobenzofenonu rozpuszcza się w mieszaninie 225 ml chlorku metylenu i 225 ml alkoholu etylowego i ogrzewa się do temperatury 45°C. Do uzyskanego roztworu dodaje się 173 g octanu amonowego w 600 ml alkoholu etylowego i ogrzewa się w temperaturze 56–58°C w ciągu 20 min. Następnie z mieszaniny reakcyjnej oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem 200 ml rozpuszczalnika a pozostałość wylewa się do mieszaniny lodu z wodą. Wytrącony drobnokrystaliczny osad oddziela się, przemywa wodą i suszy do stałej wagi.

Otrzymuje się 46,1 g 5-(o-chlorofenylo)-7-nitro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzepinonu-2 barwy białej lub prawie białej o temperaturze topnienia 233–235°C. Wydajność 97,5% wydajności teoretycznej. Po krystalizacji produktu z octanu etylu otrzymuje się 5-(o-chlorofenylo)-7-nitro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzepinon-2 w postaci kryształów barwy białej o temperaturze topnienia 240–241°C. Chromatografia cienkowarstwowa uzyskanego produktu wykonana na żelu krzemionkowym przy użyciu fazy ruchomej benzen: alkohol n-propylowy (9 : 1) wykazuje w świetle uv jedną plamę bez śladów obecności innych substancji.

P r z y k ł a d II. 11,2 g 2-aminoacetamido-5-nitro-2'-chlorobenzofenonu rozpuszcza się w mieszaninie 50 ml chlorku etylenu i 50 ml alkoholu etylowego. Do ogrzanego roztworu dodaje się 28 g chlorku amonowego w 350 ml 70% alkoholu etylowego i ogrzewa się w temperaturze wrzenia w ciągu 20 min. Po zakończeniu reakcji z mieszaniny oddestylowuje się 400 ml rozpuszczalnika a pozostałość chłodzi się do temperatury około 0°C. Z oziębionej mieszaniny wydziela się drobnokrystaliczny produkt, który po przemyciu wodą suszy się do stałej wagi. Uzyskuje się 9,2 g krystalicznego 5-(o-chlorofenylo)-7-nitro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzepinonu-2 o temperaturze 228–232°C. Wydajność 88,0% wydajności teoretycznej. Produkt po krystalizacji z octanu etylu topnieje w temperaturze 239–241°C. Chromatografia cienkowarstwowa wytworzonego produktu wykonana na żelu krzemionkowym przy użyciu fazy ruchomej benzen : alkohol n-propylowy (9 : 1) wykazuje w świetle uv jedną plamę bez śladów obecności innych substancji.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 5-(o-chlorofenylo)-7-nitro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzepinonu-2 na drodze cyklizacji 2-aminoacetamido-5-nitro-2'-chlorobenzofenonu w środowisku rozpuszczalnika w podwyższonej temperaturze, z n a m i e n n y t y m, że cyklizację 2-aminoacetamido-5-nitro-2'-chlorobenzofenonu prowadzi się działaniem soli amonowych kwasów organicznych, nieorganicznych lub ich mieszanin w mieszaninie chlorku metylenu lub chlorku etylenu i niższego alkoholu alifatycznego, korzystnie etanolu w temperaturze od 40° do 80°C.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że jako sole amonowe kwasów organicznych lub nieorganicznych stosuje się octan, azotan, chlorek lub siarczan amonowy.