



Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12p, 10/01

Zgłoszono: 11.VI.1969 (P 134 131)

Pierwszeństwo:

MKP C07d 53/06

Opublikowano: 15.XI.1972

UKD

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

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

Sposób wytwarzania pochodnych 1,4-benzodwuzepiny

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania pochodnych 1,4-benzodwuzepiny o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza chlorowec, a R_2 oznacza niższą grupę alkilową o 1—4 atomach węgla. Związki przedstawione tym wzorem są stosowane w lecznictwie jako środki uspakajające, przeciwnurkowe i nasenne.

W znanych sposobach wytwarzania tych związków półproduktem wyjściowym do ostatnich etapów syntezy jest bądź 4-tlenek 7-chlorowco-5-fenilo-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwuzepinonu-2 bądź też 7-chlorowco-5-fenilo-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwuzepinon-2.

W pierwszym przypadku do związków przedstawionych wzorem ogólnym 1 dochodzi się przez alkirowanie 4-tlenku w pozycji 1, a następnie przez redukcję grupy N-tlenkowej. W drugim natomiast przypadku przeprowadza się już tylko alkirowanie.

Wadą pierwszego sposobu jest niska wydajność przy otrzymywaniu substancji wyjściowej, wynosząca, na przykład, tylko 53% w przypadku 4-tlenku 7-chlorowco-5-fenilo-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwuzepinonu-2 otrzymywanego z 3-tlenku 6-chloro-2-chlorometylo-4-fenilochinazolinu (J. Org. Chem. 26, 4936, 1961).

W drugim natomiast znanym sposobie proces syntezy jest co prawda krótszy, ale uzyskiwanie substancji wyjściowej w reakcji 2-amino-5-chlorowcobenzofenonu z chlorowodorkiem estru etylowego glicyny przebiega również z niską wydajnością.

Według znanych sposobów redukcję grupy N-tlenkowej w związkach przedstawionych wzorem ogólnym 3 przeprowadza się bądź za pomocą wodoru pod ciśnie-

2

niem w obecności niklu Raneya lub platyny, bądź też przez ogrzewanie z haloidkiem fosforu w roztworze chloroformowym. Oba te sposoby są niedogodne: przy katalitycznej redukcji wodorem tworzą się związki uboczne zawierające uwodorniony pierścień heterocykliczny, które jest trudno oddzielić, natomiast ogrzewanie z haloidkiem fosforu prowadzi do powstawania dużej ilości substancji smolistych i oczyszczenie produktu jest również uciążliwe.

Wyższość sposobu według wynalazku nad sposobami znanymi polega przede wszystkim na lepszej wydajności całego procesu syntezy. Związkiem wyjściowym jest łatwo dostępny i otrzymywany z wysoką wydajnością N-tlenek (2-amino-5-chlorowcobenzhydrylideno)-glicyny o wzorze 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie. Dzięki temu i dzięki dobrym wydajnościom w dwóch następnych etapach syntezy sumaryczna wydajność związków przedstawionych ogólnym wzorem 1 w sposobie według wynalazku jest wyższa niż w sposobach znanych.

Stwierdzono, że pod wpływem działania siarczanu dwualkili, w którym alkil zawiera 1—4 atomów węgla, na alkaliczny, alkoholowy lub wodno-alkoholowy roztwór soli sodowej lub potasowej N-tlenku (2-amino-5-chlorowcobenzhydrylideno)-glicyny o wzorze 2 zachodzi reakcja alkirowania z równoczesną cyklizacją, w wyniku czego uzyskuje się związek przedstawiony ogólnym wzorem 3, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, z wydajnością około 75% (według danych literaturowych wydajność analogicznego przejścia z

4-tlenku 7-chlorowco-5-fenilo-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwuzepinonu-2 wynosi 68,5; (J. Org. Chem., 27, 563, 1962). Następnie grupę N-tlenkową w związkach przedstawionych wzorem 3 poddaje się redukcji za pomocą podsiarczynu sodowego lub korzystniej za pomocą formaldehydosulfoksylanu sodowego, będącego produktem działania aldehydu mrówkowego na podsiarczyn sodowy. Do gorącego wodno-alkoholowego roztworu 4-tlenku pochodnej 1,4-benzodwuzepiny wprowadza się porcjami odczynnik redukujący. Sposób ten jest bardzo dogodny technologicznie i znacznie tańszy w porównaniu z wymienionymi już znanymi sposobami przeprowadzania tego procesu.

Przykład. Do roztworu zawierającego 2,5 części wagowych wodorotlenku sodowego w 50 częściach wagowych metanolu dodaje się 15 części wagowych N-tlenku (2-amino-5-chlorowcobenzhydrylideno)-glicyny. Mieszanie oziębia się do temperatury 10°C i wkrapla przy ciągłym mieszaniu 9 części wagowych siarczanu dwumetylu, po czym mieszanie kontynuuje się przez 16 godzin. Wytrącony osad odsącza się, otrzymując 11,8 części wagowych 4-tlenku 7-chlorowco-5-fenilo-1-metylo-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwuzepinonu-2, który po przekrystalizowaniu z metanolu posiada temperaturę topnienia 178—180°C.

33,5 części wagowych 4-tlenku 7-chlorowco-5-fenilo-1-metylo-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwuzepinonu-2 ogrzewa się do wrzenia w 280 częściach wagowych 95%-owego etanolu i trzykrotnie w odstępach 30 minutowych, dodaje 9 części wagowych formaldehydosulfoksylanu sodowego w 30 częściach wagowych wody. Po dodaniu ostatniej porcji mieszaninę utrzymuje się w stanie wrzenia przez godzinę, ochładza i pozostawia na 12 godzin w temperaturze pokojowej. Po odstaniu odsącza się osad nieorganiczny, a przesącz silnie alkalizuje

za pomocą 25%-owego wodnego roztworu węglanu sodowego, dodaje 200 części wagowych wody, miesza i pozostawia w chłodnym miejscu. Produkt odsącza się, przemycywa etanolem rozcieńczonym wodą w stosunku 1:2, a następnie suszy. Otrzymuje się 22,7 części wagowych 7-chlorowco-5-fenilo-1-metylo-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwuzepinonu-2, który po przekrystalizowaniu z metanolu lub z octanu etylu posiada temperaturę topnienia 129—131°C.

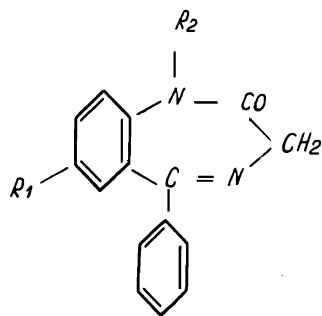
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych 1,4-benzodwuzepiny o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza chlorowiec, a R_2 oznacza niższą grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, **znamienny tym**, że N-tlenek (2-amino-5-chlorowcobenzhydrylideno)-glicyny o wzorze 2 w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji z siarczanem dwualkilowym, zawierającym alkil o 1—4 atomach węgla, w obecności wodorotlenku metalu alkalicznego, po czym na otrzymany 4-tlenek pochodnej 1,4-benzodwuzepinonu-2 działa się podsiarczynem metalu alkalicznego lub jego związkami z aldehydem.

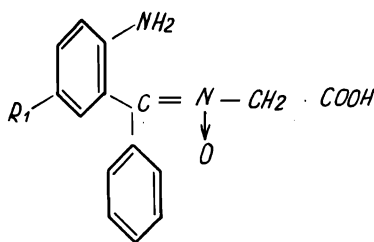
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję N-tlenku (2-amino-5-chlorowcobenzhydrylideno)-glicyny z siarczanem dwualkilowym prowadzi się w środowisku niższego alkoholu alifatycznego lub jego mieszaniny z wodą.

3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że stosuje się alkohol o 1—4 atomach węgla, korzystnie etanol.

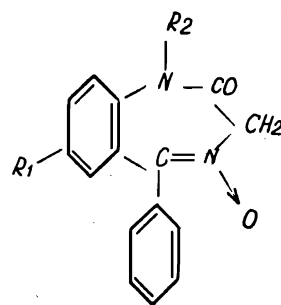
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako związek addycyjny podsiarczynu metalu alkalicznego z aldehydem stosuje się formaldehydosulfoksylan sodowy.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3