

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

80918

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 05.08.1970 (P. 142695)

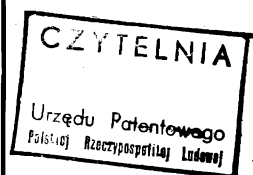
Pierwszeństwo: 08.08. 1969 Niemiecka
Republika
Demokratyczna

Zgłoszenie ogłoszono: 05.04.1973

Opis patentowy opublikowano: 20.05.1976

MKP C07d 53/06

Int. Cl². C07D 243/16



Twórcy wynalazku: Hans Joachim Heidrich, Jürgen Hendel, Helmut Röhnert
Siegfried Henker

Uprawniony z patentu: VEB Arzneimittelwerk Dresden, Radebeul (Niemiecka
Republika Demokratyczna)

Sposób wytwarzania czystego 4-N-tlenku 2-metylo-amino-5-fenilo-7-chloro-3H-1,4-benzodwuzepiny

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania czystego 4-N-tlenku 2-metyloamino-5-fenilo-7-chloro-3H-1,4-benzodwuzepiny.

Znany jest sposób wytwarzania 3-N-tlenku 2-chlorometylo-4-fenilo-6-chlorochinazoliny przez podstawienie oksymu 2-amino-5-chlorobenzofenonu chlorkiem chloroacetylu w roztworze lodowatego kwasu octowego (opis patentowy Republiki Federalnej Niemiec 1.118.207). Przez podziałanie metyloaminą związek ten można przeprowadzić w 4-N-tlenek 2-metyloamino-5-fenilo-7-chloro-3H-1,4-benzodwuzepiny (opis patentowy Republiki Federalnej Niemiec nr 1.096.362). Wadą tego sposobu jest to, że jako produkt uboczny syntezy pochodnej 3-N-tlenku chinazoliny otrzymuje się oksym 2-chloroacetamino-5-chlorobenzofenonu (J. Am. Chem. Soc. 82, 1960, strona 478). Poza tym jako produkty uboczne powstawać mogą nieznane dotychczas związki, a mianowicie 0-chloroacetylo-syn-oksym 2-chloroacetamino-5-chlorobenzofenonu o temperaturze topnienia 140–143°C i odpowiedni związek anty o temperaturze topnienia 130–133°C.

Oddzielenie produktów ubocznych od pochodnej 3-N-tlenku chinazoliny jest, według wspomnianego wyżej opisu patentowego nr 1.118.207 w zasadzie możliwe, lecz wskutek konieczności przekrystalizowywania z mieszanin rozpuszczalników, bardzo kosztowne, a poza tym niebezpieczne, gdyż 3-N-tlenek 2-chlorometylo-4-fenilo-6-chlorochinazoliny działa silnie toksycznie na skórę i powoduje poważne schorzenia alergiczne.

Podstawianie metyloaminą pochodnej 3-N-tlenku chinazoliny zanieczyszczonej produktami ubocznymi nie jest możliwe, ponieważ produkty te również reagują z metyloaminą, a produkty tych reakcji nie dają się oddzielić od 4-N-tlenku 2-metyloamino-5-fenilo-7-chloro-3H-1,4-benzodwuzepiny nawet przez kilkakrotnie powtarzaną krystalizację. Również w tym przypadku, gdy 4-N-tlenek 2-metyloamino-5-fenilo-7-chloro-3H-1,4-benzodwuzepiny wytwarzany jest z produktów oczyszczonych, konieczna jest co najmniej jednokrotna krystalizacja, co wiąże się z obniżeniem wydajności.

Celem wynalazku jest umożliwienie wytwarzania czystego 4-N-tlenku 2-metyloamino-5-fenilo-7-chloro-3H-1,4-benzodwuzepiny, nadającego się do stosowania do celów leczniczych bez konieczności przekrystalizowywania go i wyodrębniania i oczyszczania produktów przejściowych, takich jak na przykład 3-N-tlenek 2-chlorometylo-4-fenilo-6-chlorochinazoliny, przy czym proces powinien odbywać się w sposób wykluczający bezpośredni kontakt obsługi z tym związkiem.

Nieoczekiwanie stwierdzono, że jeżeli 4-N-tlenek 2-metyloamino-5-fenylo-7-chloro-3H-1,4-benzodwuzepiny, wytworzony w dowolny sposób, wymiesza się z chloroformem, ewentualnie w obecności wody lub niższych alkoholi, wówczas powstaje dobrze krystalizujący związek addycyjny o wzorze sumarycznym $C_{12}H_{15}ON_3Cl_4$, w skład którego wchodzi jedna cząsteczka 4-N-tlenku 2-metyloamino-5-fenylo-7-chloro-3H-1,4-benzodwuzepiny i jedna cząsteczka chloroformu. Podczas ogrzewania cząsteczka ta rozkłada się na produkty wyjściowe, wskutek czego odzyskuje się czysty 4-N-tlenek 2-metyloamino-5-fenylo-7-chloro-3H-benzodwuzepiny. W celu rozłożenia tej cząsteczki na składniki wystarczy temperatura stosowana przy normalnych procesach suszenia, a korzystnie temperatura ta wynosi 70–100°C. Towarzyszące 4-N-tlenkowi 2-metyloamino-5-fenylo-7-chloro-3H-1,4-benzodwuzepiny nieprzereagowane produkty wyjściowe, produkty uboczne i inne zanieczyszczenia, nieoczekiwanie nie tworzą związków addycyjnych i pozostają rozpuszczone w chloroformie.

Proces według wynalazku korzystnie prowadzi się w ten sposób, że syntezy 4-N-tlenku 2-metyloamino-5-fenylo-7-chloro-3H-1,4-benzodwuzepiny dokonuje się w obecności chloroformu, a po zakończeniu reakcji wytworzony związek addycyjny oddziela się i suszy. Syntezę można prowadzić stosując zanieczyszczone produkty wyjściowe. Przez wyrażenie „w obecności chloroformu” rozumie się, że chloroform może stanowić tylko środowisko reakcji, jak również i to, że spełnia on równocześnie rolę rozpuszczalnika względnie rozcieńczalnika. Można jednak stosować i drugi rozpuszczalnik, taki jak niższy alkohol o 1–5 atomach węgla lub woda tak, by po zakończeniu reakcji powstała homogeniczna lub heterogeniczna mieszanina chloroformu z innym rozpuszczalnikiem.

Reakcję według wynalazku można też prowadzić w ten sposób, że 3-N-tlenek 2-chlorometylo-4-fenylo-6-chlorochinazolinu, otrzymany przez reakcję oksymu 2-amino-5-chlorobenzofenonu z chlorkiem chloroacetylu w lodowatym kwasie octowym, po usunięciu rozpuszczalników stosowanych w syntezie, rozpuszcza się w chloroformie, oddziela nierozpuszczone części i poddaje reakcji z metyloaminą, a wytrącony trudnorozpuszczalny krystaliczny związek addycyjny 4-N-tlenku 2-metyloamino-5-fenylo-7-chloro-3H-1,4-benzodwuzepiny z chloroformem w stosunku molowym 1:1 oddziela się i przez ogrzanie rozkłada na składniki. Metyloaminę można stosować w roztworze zarówno wodnym jak i alkoholowym.

Stosując sposób według wynalazku, do technicznej mieszaniny izomerów syn i anty oksymu 2-amino-5-chlorobenzofenonu w lodowatym kwasie octowym w temperaturze 20–50°C, korzystnie 30°C wprowadza się chlorek chloroacetylu i miesza się w ciągu 16 godzin w temperaturze 30–50°C, korzystnie 35°C. Następnie pod zmniejszonym ciśnieniem oddestylowuje się kwas octowy, a lepka pozostałość o barwie brązowej rozpuszcza się w chloroformie i przesącza przez filtr ciśnieniowy do oczyszczonego naczynia reakcyjnego, w którym znajduje się 40–50% wodny lub alkoholowy roztwór metyloaminy. Następnie chłodząc wodą w celu utrzymania temperatury 10–40°C, a korzystnie poniżej 30°C, mieszaninę chłodzi się i powstały związek addycyjny odsącza pod zmniejszonym ciśnieniem lub odparowuje i przemywa wodą i chloroformem lub mieszaniną wody i chloroformu, albo w celu intensyfikacji procesu przemywania miesza z wodą i chloroformem. Ze związku addycyjnego o barwie białej, przez suszenie w podwyższonej temperaturze do stałej wagi, otrzymuje się 4-N-tlenek 2-metyloamino-5-fenylo-7-chloro-3H-1,4-benzodwuzepiny o barwie słabo żółtej i o temperaturze topnienia 239–241°C. Wydajność czystego produktu wynosi 75% wydajności teoretycznej, obliczonej w stosunku do oksymu 2-amino-5-chlorobenzofenonu.

Zaletą sposobu według wynalazku jest to, że w odróżnieniu od sposobów znanych z pominięciem wyodrębnienia i oczyszczania toksycznych produktów przejściowych, jak również oczyszczania, na przykład przekrystalizowywania produktu końcowego, uzyskuje się 4-N-tlenek 2-metyloamino-5-fenylo-7-chloro-3H-1,4-benzodwuzepiny o wysokiej czystości, odpowiadający wymaganiom farmakopealnym. Dalszą zaletą wynalazku jest to, że przez ogrzewanie produktu powoduje się równoczesne wydzielenie ze związku addycyjnego chloroformu i wysuszenie gotowego produktu. Efekt oczyszczania sposobem według wynalazku jest tak dobry, że sposób ten można także stosować do oczyszczania nieudanych szarż produktu, otrzymanych sposobami znanymi, nawet takich, których nie udaje się oczyścić w drodze kilkakrotnej krystalizacji, przy czym do uzyskania całkowicie czystego produktu wystarczy jednorazowe oczyszczenie sposobem według wynalazku.

Przykład I. 100 g surowego 4-N-tlenku 2-metyloamino-5-fenylo-7-chloro-3H-1,4-benzodwuzepiny o temperaturze topnienia 225–234°C miesza się w ciągu 1 godziny z 300 ml chloroformu i 100 ml wody, wytrącony krystaliczny osad o barwie białej odsącza i przemywa 3 porcjami po 30 ml chloroformu. Addycyjny związek 4-N-tlenku 2-metyloamino-5-fenylo-7-chloro-3H-1,4-benzodwuzepiny z chloroformem, suszy się do stałej wagi w temperaturze 90–100°C. Otrzymuje się 95 g 4-N-tlenku 2-metyloamino-5-fenylo-7-chloro-3H-1,4-benzodwuzepiny o temperaturze topnienia 239–241°C. Chromatografia cienkowarstwowa wykazuje jednorodność produktu.

Przykład II. W naczyniu wyposażonym w mieszadło, do 200 g mieszaniny technicznego syn i anty oksymu 2-amino-5-chlorobenzofenonu rozpuszczonej w 800 ml lodowatego kwasu octowego wprowadza się w

przeciągu 2 godzin 133 ml chlorku chloroacetylu, początkowo chłodząc silnie wodą w celu utrzymania mieszaniny w temperaturze 30°C. Następnie w ciągu 16 godzin kontynuuje się mieszanie, utrzymując temperaturę 35°C, po czym pod zmniejszonym ciśnieniem oddestylowuje się 670–730 ml kwasu octowego. Ciepłą pozostałość rozpuszcza się w 500 ml chloroformu i w układzie zamkniętym przesącza przez filtr ciśnieniowy do odbieralnika. Naczynie i filtr przemywa się trzema porcjami po 20 ml chloroformu. Następnie przez ten sam filtr do naczynia z mieszadłem połączonego z odbieralnikiem, zawierającym roztwór chloroformowy, przesącza się 800 ml 43–45% wodnego roztworu metyloaminy. Chłodząc zewnętrznie wodą doprowadza się roztwór chloroformowy do wodnego roztworu metyloaminy z taką szybkością by temperatura mieszaniny reakcyjnej nie przekroczyła 30°C. Mieszanie kontynuuje się w ciągu 2 godzin, utrzymując temperaturę 25–30°C, następnie mieszaninę ochładza się do temperatury 18°C i sączy pod zmniejszonym ciśnieniem.

Otrzymany związek o wzorze sumarycznym $C_{17}H_{15}ON_3Cl_4$ miesza się dwa razy po 1 godzinie z chloroformem i wodą, przy czym za pierwszym razem stosuje się 200 ml chloroformu i 200 ml wody, za drugim razem 150 ml chloroformu i 250 ml wody. Popłuczyny odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem. Następnie produkt przemywa się wodą do zaniku reakcji na jony chlorkowe, po czym suszy w temperaturze 95°C do stałej wagi. Otrzymuje się 182,5 g 4-N-tlenku 2-metyloamino-5-fenilo-7-chloro-3H-1,4-benzodwuzepiny, co odpowiada 75% wydajności teoretycznej, obliczonej w stosunku do oksymu 2-amino-5-chlorobenzofenonu. Chromatografia cienkowarstwowa wykazuje jednorodność substancji, temperatura topnienia 239–241°C.

P r z y k ł a d III. Postępuje się w sposób opisany w przykładzie II, z tym, że zamiast wodnego roztworu metyloaminy, w sposób opisany w przykładzie II dodaje się 650 g 50% metanolowego roztworu tego związku. Otrzymuje się 172,5 g 4-N-tlenku 2-metyloamino-5-fenilo-7-chloro-3H-1,4-benzodwuzepiny, co stanowi 71% wydajności teoretycznej, obliczonej w stosunku do oksymu 2-amino-5-chlorobenzofenonu. Czystość produktu taka sama jak w przykładzie II. W analogiczny sposób stosując 720 g 45% butanolowego roztworu metyloaminy, otrzymuje się 165,5 g 4-N-tlenku 2-metyloamino-5-fenilo-7-chloro-3H-1,4-benzodwuzepiny. Czystość produktu taka sama jak w przykładzie II.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania czystego 4-N-tlenku 2-metyloamino-5-fenilo-7-chloro-3H-1,4-benzodwuzepiny, z n a m i e n n y t y m, że surowy 4-N-tlenek 2-metyloamino-5-fenilo-7-chloro-3H-1,4-benzodwuzepiny miesza się z chloroformem, ewentualnie w obecności wody lub niższych alkoholi i otrzymany osad związku addycyjnego 4-N-tlenku 2-metyloamino-5-fenilo-7-chloro-3H-1,4-benzodwuzepiny z chloroformem o stosunku molowym obu składników 1:1 oddziela się i przez ogrzanie przeprowadza w wolny, czysty 4-N-tlenek 2-metyloamino-5-fenilo-7-chloro-3H-1,4-benzodwuzepiny.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że syntezę 4-N-tlenku 2-metyloamino-5-fenilo-7-chloro-3H-1,4-benzodwuzepiny prowadzi się dowolnym sposobem w chloroformie, a otrzymany w postaci osadu związek addycyjny izoluje się i rozkłada przez ogrzanie.

3. Sposób według zastrz. 1 i 2, z n a m i e n n y t y m, że produkty wyjściowe do syntezy 4-N-tlenku 2-metyloamino-5-fenilo-7-chloro-3H-1,4-benzodwuzepiny stosuje się bez uprzedniego oczyszczenia.

4. Sposób według zastrz. 1–3, z n a m i e n n y t y m, że 3-N-tlenek 2-chlorometylo-4-fenilo-6-chloro-chinazoliny, otrzymany przez podstawienie oksymu 2-amino-5-chloro-benzofenonu chlorkiem chloroacetylu, po usunięciu lodowatego kwasu octowego rozpuszcza się w chloroformie, oddziela nierozpuszczalne części stałe i następnie poddaje reakcji z metyloaminą i otrzymany w postaci osadu związek addycyjny przeprowadza w wolny 4-N-tlenek 2-metyloamino-5-fenilo-7-chloro-3H-1,4-benzodwuzepiny.

5. Sposób według zastrz. 1–4, z n a m i e n n y t y m, że metyloaminę stosuje się w postaci roztworu wodnego lub alkoholowego.