

## POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

# OPIS PATENTOWY

Nr 46460

Kl. 12 p, 5  
Kl. internat. C 07 d 2

F. Hoffmann La Roche & Co.x)  
Aktiengesellschaft

Bazyleja, Szwajcaria

### Sposób wytwarzania pochodnych benzodwuzepiny zawierających fluor

Patent trwa od dnia 9 stycznia 1961 r.

Pierwszeństwo: 15 stycznia 1960 r. (Stany Zjednoczone Ameryki).

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania pochodnych benzodwuzepiny zawierających fluor, o ogólnym wzorze 1, w którym  $R_1$  i  $R_2$  oznaczają wodór lub grupę alkilową, jeden z rodników oznaczonych przez  $R_3$  oznacza grupę trójfluorometylową, a drugi z tych rodników oznacza wodór. Otrzymany związek można ewentualnie przeprowadzić w sól addycyjną z kwasem.

Korzystne jest, gdy grupy metylowe w cząsteczce są niższymi rodnikami alkilowymi, które mogą być proste, lub też rozgałęzione, jak na przykład grupa metylowa, etylowa, propylowa, izopropylowa, butylowa, izobutylowa, butylowa trzeciorzędowa, amylowa lub heksylowa.

Sposób według wynalazku charakteryzuje się tym, że haloidek o ogólnym wzorze 2, w którym

$R_1$  i  $R_2$  posiadają wyżej podane znaczenie, a  $X$  oznacza chlorowec, poddaje się reakcji z amoniakiem lub pierwszorzędową aminą, przy czym następuje zmiana struktury cząsteczki, w której pierścień pirymidynowy zostaje rozszerzony do 1,4-dwuzepinowego, a otrzymany produkt można na żądanie przeprowadzić w sól addycyjną z kwasami.

Reakcję przeprowadza się korzystnie w temperaturze pokojowej, w środowisku wodnym lub też w organicznym rozpuszczalniku takim jak niższy alifatyczny alkohol, dioksan lub czterohydrofuran. Najkorzystniej, gdy pierwszorzędową aminą jest niższa amina alkilowa, jak np. metyloamina, etyloamina, propyloamina lub izopropyloamina.

Sole mogą być wytworzone za pomocą kwasów mineralnych takich, jak kwasy chlorowcowodorowe, np. kwasu solnego lub też przy użyciu kwasu siarkowego, azotowego lub fosforowego.

\*) Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są Gabriel Saucy i Leo Sternbach.

Związki o ogólnym wzorze 2 nie były do tej pory znane. Sposoby ich otrzymywania są opisane w niżej podanych przykładach, w których w sposób szczegółowy opisano ich syntezę.

Produkty końcowe sposobu według wynalazku odznaczają się własnościami uspakajającymi i wskutek tego mogą być zastosowane w leczeniu do leków uspakajających i rozluźniających mięśnie. Stosować je również można jako środki przeciwkonwulsyjne. Dawkowanie zasad i ich soli następuje według ogólnie przyjętych w praktyce farmaceutycznej sposobów.

Niżej podane przykłady objaśniają sposób według wynalazku. Wszystkie temperatury podane są w °C.

**Przykład I.** 0,5 g 3-tlenku 2-chlorometylo-4-fenyl-6-trójfliuorometylochinazolinę rozpuszcza się w 10 ml nasyconego roztworu amoniaku w metanolu. Pozostawia się mieszaninę reakcyjną w ciągu 5 godzin w temperaturze pokojowej, następnie rozcieńcza ją eterem i 3 razy przemycza wodą. Roztwór eterowy oddziela się i suszy nad siarczanem sodowym. Rozpuszczalnik odparowuje się pod próżnią i krystalizuje pozostałość z mieszaniny benzenu i heksanu. Otrzymuje się 4-tlenek 7-trójfliuorometylo-2-amino-5-fenyl-3H-1,4-benzodwuzepiny, pod postacią białych igieł, topniejących w temperaturze 229—231°.

Surowiec wyjściowy można otrzymywać w następujący sposób:

80 g azotynu sodowego dodaje się powoli do 460 ml stężonego kwasu siarkowego. Po ogrzaniu do temperatury 70° uzyskuje się klarowny roztwór. Roztwór ten ochładza się i w temperaturze 10—20° dodaje powoli 200 g 2-chloro-5-trójfliuorometyloaniliny. Mieszaninę reakcyjną miesza się 1 godzinę w temperaturze 20° i wlewa do mieszaniny 200 g chlorku sodowego i 1,6 kg lodu. Nadmiar chlorku sodowego odsącza się i dodaje do przesącza roztwór 280 g chlorku cynku w 300 ml wody, przy czym wytrąca się sól podwójna chlorku cynku odpowiedniego związku dwuazotowego. Po pozostawieniu na noc w temperaturze 0° odsącza się sól podwójną i przemycza zimnym, nasyconym roztworem soli.

Do roztworu 120 g cyjanku sodowego i 72 g cyjanku miedziawego w 300 ml wody dodaje się podczas mieszania i chłodzenia lodem 291 g mokrej soli podwójnej chlorku cynku. Po dodaniu 24 g węglanu sodowego miesza się mieszaninę reakcyjną najpierw jedną godzinę w temperaturze 20°, a następnie dalsze 1/2 godziny

w temperaturze 70°. Mieszaninę reakcyjną ochładza się i ekstrahuje eterem, przy czym otrzymuje się surowy 2-chloro-5-trójfliuorometylobenzonitryl. Związek ten oczyszcza się przez destylację z parą wodną i krystalizację warstwy organicznej destylatu z heksanu. Topnieje on w temperaturze 39—40°.

Do roztworu bromku fenylomagnezowego, który otrzymuje się z 9,5 g magnezu, 58,5 g bromobenzenu i 500 ml bezwodnego eteru dodaje się podczas mieszania roztwór 39 g 2-chloro-5-trójfliuorometylobenzonitrylu w 200 ml benzenu. 400 ml rozpuszczalnika oddestylowuje się i ogrzewa mieszaninę reakcyjną w ciągu 16 godzin pod chłodnicą zwrotną. Kompleks Grignard'a rozkłada się 40 g chlorku amonowego i 200 g lodu i ekstrahuje mieszaninę benzenem. Z roztworu benzenowego wytrąca się chlorowodorek 2-chloro-5-trójfliuorometylobenzofenonolimy za pomocą 40 ml stężonego kwasu solnego. Osad odsącza się, przemycza benzenem i suszy w próżni. Temperatura topnienia 248—251°.

60 g chlorowodoru 2-chloro-5-trójfliuorometylobenzofenonolimy ogrzewa się mieszając pod chłodnicą zwrotną w ciągu nocy z mieszaniną 300 ml toluenu i 300 ml 25%-owego kwasu siarkowego. Warstwę toluenową oddziela się, przemycza wodą, suszy i zagęszcza pod próżnią. Pozostałość krystalizuje się z heksanu, przy czym otrzymuje się czysty 2-chloro-5-trójfliuorometylobenzofenon, o temperaturze topnienia 39—40°.

50 g 2-chloro-5-trójfliuorometylobenzofenonu i 500 ml stężonego wodnego roztworu amoniaku poddaje się reakcji w ciągu 10 godzin w zamkniętym naczyniu w temperaturze 140° w obecności 10 g chlorku miedziawego jako katalizatora. Produkt reakcji ekstrahuje się eterem, ekstrakt eterowy zagęszcza w próżni i pozostałość rozpuszcza w heksanie. Otrzymany roztwór oczyszcza się chromatograficznie na 10-cio krotnej ilości obojętnego tlenku glinowego (aktywność Brockmana II). Przez eluowanie mieszaniną heksanu i eteru (1 : 1) i odpędzenie rozpuszczalnika otrzymuje się 2-amino-5-trójfliuorometylobenzofenon, który po przekrystalizowaniu z heksanu tworzy żółtawe kryształki topniejące w temperaturze 81—82°.

Roztwór 13,3 g 2-amino-5-trójfliuorometylobenzofenonu w 60 ml etanolu ogrzewa się 24 godziny pod chłodnicą zwrotną z 6 g chlorowodoru hydroksylaminy. Mieszaninę reakcyjną zobojętnia się do wartości pH około 6 za pomocą roztworu 12 g octanu sodowego w 100 ml wody.

Mieszaninę ekstrahuje się eterem, przy czym otrzymuje się olej, z którego przez kilkakrotną krystalizację z mieszaniny eteru i heksanu otrzymuje się oksym 2-amino-5-trójtfluorometylobenzofenonu, topniejący w temperaturze 175—177°.

2,8 g oksymu 2-amino-5-trójtfluorometylobenzofenonu rozpuszcza się w 15 ml kwasu octowego i po dodaniu 1,5 ml chlorku chloroacetylu przetrzymuje się 1 godzinę w temperaturze 20°, a następnie dalsze 2 godziny w temperaturze 70°. Mieszaninę rozcieńcza się eterem i przemyna wodą. Roztwór eterowy zagęszcza się w próżni i uzyskuje stałą pozostałość, którą przekrystalizowuje się z mieszaniny chlorku metylenu i eteru. W ten sposób otrzymuje się czysty 3-tlenek 2-chlorometylo-4-fenyl-6-trójtfluorometylochinazolini, o temperaturze topnienia 149—150°.

Przykład II. 500 mg 3-tlenku 2-chlorometylo-4-fenyl-6-trójtfluorometylochinazolini poddaje się reakcji w temperaturze 25° w ciągu 5 godzin z 10 ml 40%-owego roztworu metylaminy w metanolu. Mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się wodą i ekstrahuje eterem. Roztwór eterowy zagęszcza się w próżni i otrzymany surowy produkt reakcji oczyszcza się przez krystalizację z mieszaniny eteru i heksanu. Otrzymuje się 4-tlenek 7-trójtfluorometylo-2-metyloamino-5-fenyl-3H-1,4-benzodwuazepiny, w postaci bezbarwnych kryształów topniejących w temperaturze 257—258°.

100 mg tego związku rozpuszcza się w 5 ml metanolu i dodaje 3 ml 0,1 n kwasu solnego w temperaturze 25°. Mieszaninę reakcyjną zagęszcza się w temperaturze 40° i pozostałość krystalizuje z mieszaniny metanolu i eteru.

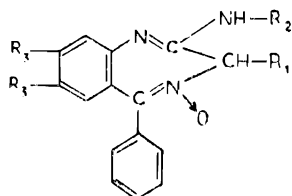
Otrzymuje się czysty chlorowodorek 4-tlenku trójtfluorometylo-2-metyloamino-5-fenyl-3H-1,4-benzodwuazepiny. Temperatura topnienia 222° (rozkład).

Stosując 3-tlenek 2-chlorometylo-4-fenyl-7-trójtfluorometylochinazolini jako materiał wyjściowy można według podanego w przykładach I i II sposobu otrzymać 4-tlenek 8-trójtfluorometylo-2-amino-5-fenyl-3H-1,4-benzodwuazepiny i 4-tlenek 8-trójtfluorometylo-2-metyloamino-5-fenyl-3H-1,4-benzodwuazepiny.

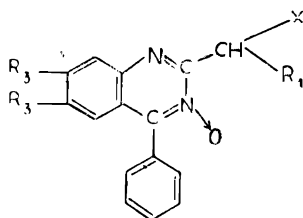
#### Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych benzodwuazepiny zawierających fluor, znamieny tym, że haloidek o ogólnym wzorze 2, w którym X oznacza chlorowiec, R<sub>1</sub> oznacza wodór lub grupę alkilową, jeden z rodników oznaczonych przez R<sub>2</sub> oznacza grupę trójtfluorometylową, a drugi z tych rodników oznacza wodór, poddaje się reakcji z amoniakiem lub pierwszorzędową aminą i otrzymany produkt ewentualnie przeprowadza w sól addycyjną z kwasami.
2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że jako haloidek stosuje się 3-tlenek 2-chlorometylo-4-fenyl-6-trójtfluorometylochinazolini.
3. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że jako pierwszorzędową aminę stosuje się metylaminę.

F. Hoffmann — La Roche & Co.  
Aktiengesellschaft  
Zastępca: dr Andrzej Au  
rzecznik patentowy



Wzór 1



Wzór 2