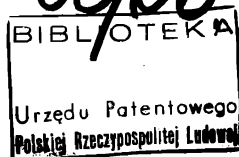


CO 53/06



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 47084

Kl. 12 p, 10
Kl. internat. C 07 d

F. Hoffmann-La Roche & Co.*)
Aktiengesellschaft

Bazyleja, Szwajcaria

Sposób wytwarzania pochodnych 1,4-benzodwuzazepiny

Patent trwa od dnia 7 grudnia 1960 r.

Pierwszeństwo: 10 grudnia 1959 r. dla zastrz. 9, 13, 14, 18, 20—23;

15 stycznia 1960 r. dla zastrz. 10, 15;

26 kwietnia 1960 r. dla zastrz. 11;

27 czerwca 1960 r. dla zastrz. 12, 16 i 17 (Stany Zjednoczone Ameryki).

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania związków 1,4-benzodwuzazepinowych o ogólnym wzorze 1, w którym B oznacza grupę o wzorze 7, 8 lub 9, R — wodór, grupę alkilową, hydroksyalkilową lub aralkilową, R₁ — wodór lub grupę alkilową, R₂ — grupę fenyłową lub alkilową, bądź też alkoksylową, trójfluorometyłową lub jednochlorowcopochodną fenyłową. Pierścień oznaczony jako I może być niepodstawiony lub też może stanowić jedno- lub dwupodstawioną pochodną, podstawioną grupami alkilowymi, alkoksylowymi, alkiłotio, hydroksyalkilotio, chlo-

rowcowymi, nitrowymi, aminowymi, alkilosulfinylowymi, alkilosulfonyłowymi, hydroksylowymi lub acyloaminowymi oraz soli addycyjnych związków o wzorze 1 o charakterze zasadowym z kwasami.

Korzystnie jest, jeżeli wyżej wymienione rodniki alkilowe są niższymi rodnikami alkilowymi o prostym lub rozgałęzionym łańcuchu takimi, jak metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl, izobutyl, butyl trzeciorzędowy, amyl, heksyl. Chlor i brom są uprzywilejowanymi chlorowcami w obydwu pierścieniach benzenowych. Uprzywilejowanym rodnikiem aralkilowym jest grupa benzyłowa. Grupą hydroksyalkilową może być na przykład grupa hydroksymetyłowa.

Sposób według wynalazku polega na reakcji związków o ogólnym wzorze 2, w których I, R, R₁ i R₂ posiadają wyżej podane znaczenie

*) Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są Earl Reeder, Leon-Henryk Sternbach, Oscar Keller, Norbert Steiger, Rodney-Jan Fryer, Gabriel Saucy i Werner J. Metlesics.

z czynnikiem redukującym lub haloidkiem fosforu. Otrzymany produkt można następnie nitrować, grupy nitrowe redukować do grup aminowych i te ostatnie acylować. Produkty reakcji mają charakter zasadowy, można je przeprowadzać w sole addycyjne z kwasami.

Reakcję z haloidkiem fosforu przeprowadza się dogodnie dodając do substratu trójtlenek fosforu w obojętnym rozpuszczalniku, takim jak chloroform, w temperaturze od 0° do temperatury wrzenia mieszaniny reakcyjnej. W wyniku tej reakcji otrzymuje się produkt, w którym usunięty został tlen z położenia 4-, czyli związek „deoksy” zawierający grupę o wzorze 10.

W zależności od stosowanego czynnika redukującego można otrzymywać rozmaite produkty tej reakcji. W przypadku uwodornienia w obecności niklu Raney'a tlen z położenia 4- zostaje usunięty. Redukcja wodorem w obecności katalizatora platynowego, to znaczy tlenku platyny, prowadzi do 4-hydrokso-4,5-dwuhydro-związków, czyli związków zawierających grupę o wzorze 11.

Związki „deoksy” można otrzymywać również z odpowiednich 4-hydrokso-4,5-dwuhydro-związków za pomocą substancji odwadarniających takich, jak chlorek tionylu. Ponadto można przeprowadzać związki „deoksy” w odpowiednie 4,5-dwuhydro-związki, czyli związki zawierające grupę o wzorze 12, przez uwodornienie w obecności katalizatora platynowego takiego, jak tlenek platyny. Korzystnie prowadzi się uwodornienie katalityczne w temperaturze pokojowej i przy ciśnieniu atmosferycznym. Związki o charakterze zasadowym, otrzymane sposobem według wynalazku, to jest związki, które zawierają w cząsteczce pierwszorzędowe lub drugorzędowe grupy aminowe tworzą kwaśne sole addycyjne z kwasami nieorganicznymi, np. z chlorowcowodorowymi, takimi jak kwas chlorowodorowy i bromowodorowy, jak również z kwasem azotowym, siarkowym i fosforowym.

Jako substancję wyjściową można w sposobie według wynalazku stosować pochodną benzodwuazepiny o ogólnym wzorze 3, w którym R_3 oznacza wodór lub niższą grupę alkilową, R_4 oznacza wodór lub niższą grupę alkilową, R_5 oznacza grupę fenyłową, chlorowiec lub grupę fenyłową podstawioną niższą grupą alkilową, a R_6 i R_7 oznaczają wodór, chlorowiec lub niższą grupę alkilową.

Można również jako substancję wyjściową stosować pochodną dwuazepiny o ogólnym wzorze 4, w którym R_4 i R_8 oznaczają wodór lub niższe grupy alkilowe i w którym jeden z podstawników oznaczonych jako R_9 oznacza grupę trójfluorometyłową, drugi natomiast jest wodorem.

W sposobie według wynalazku substancją wyjściową może być też pochodna dwuazepiny o ogólnym wzorze 5, w którym R_4 i R_8 oznaczają wodór lub niższą grupę alkilową, R_{10} oznacza niższą grupę alkilową, niższą grupę hydroksyalkilową, niższą grupę alkilosulfinyłową lub niższą grupę alkilosulfonyłową i R_{11} oznacza wodór lub chlorowiec.

Wszystkie substancje wyjściowe stosowane w sposobie według wynalazku mogą być otrzymywane z 2-aminobenzofenonu nie podstawionego lub podstawionego w odpowiedni sposób. Dla uproszczenia poniższych opisów syntez podawany będzie wszędzie jako surowiec wyjściowy 2-aminobenzofenon. Jednakże te same metody można stosować również dla podstawionego 2-aminobenzofenonu. Związek ten może reagować z hydroksyloaminą lub jedną z jej soli, tworząc w środowisku takim, jak np. etanol, mieszaninę α - i β -oksymów 2-aminobenzofenonu. Mieszaninę rozdziela się następnie przez krystalizację i β -oksym acyluje się haloidkiem α -chlorowcowokwasów, takim jak chlorek kwasu chlorooctowego w obecności zasady, np. wodorotlenku sodowego. Otrzymuje się np. β -oksym 2-chloroacetoamidobenzofenonu. Przez dalsze dodawanie 1 mola rozcieńszonego wodorotlenku sodu β -oksym chloroacetylowanego benzofenonu przeprowadza się w 4-tlenek 5-fenilo-3H-1,4-benzodwuazepin-2(1H)-onu. Ten sam N-tlenek można otrzymywać w dwóch etapach przez cyklizację mieszaniny wyżej podanych α - i β -oksymów dzięki reakcji z haloidkiem α -chlorowcowokwasów, takim jak chlorek kwasu chlorooctowego w lodowatym kwasie octowym. Otrzymuje się 3-tlenek 2-chlorometylo-4-fenylchinazoliny. Wodorotlenek sodu przekształca ten ostatni związek w 4-tlenek 5-fenilo-3H-1,4-benzodwuazepin-2(1H)-onu. Ostatnio opisany proces przebiegający w dwóch etapach może być tylko stosowany do otrzymywania związków 1,4-benzodwuazepiny niepodstawionej w położeniu 1. Drugi wyżej opisany sposób nie posiada takiego ograniczenia.

Związki o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza grupę alkilową, hydroksyalkilową lub aralkilową można otrzymywać przez wprowa-

dzenie tych rodników do analogicznego związku, w którym R oznacza wodór. Czynnikiem wprowadzającym pożądany rodnik może być ester alkilowy, hydroksyalkilowy lub aralkilowy kwasu nieorganicznego, to znaczy haloidek lub siarczan, np. siarczan metylu lub bromek allilu. Możliwe jest także zastosowanie do tego celu dwuazoalkanów takich, jak dwuazometan. Grupa hydroksymetylowa może być wprowadzona za pomocą formaldehydu, a grupa hydroksyetylowa odpowiednio przy użyciu tlenku etylenu. Związki o ogólnym wzorze 1 i ich sole addycyjne z kwasami, które mogą być stosowane w medycynie, używane są jako środki uspokajające, rozluźniające mięśnie i przeciwdrgawkowe. Stosować je można dla wyrównania napięcia mięśniowego. Podawane być one mogą po wprowadzeniu odpowiedniej dawki terapeutycznej tych preparatów, dostosowanej do indywidualnych wymagań do konwencjonalnego nośnika ciekłego lub stałego. Uzyskuje się w ten sposób roztwory, zawiesiny, kapsułki, tabletki i proszki, jakie stosuje się w praktyce farmaceutycznej.

Niżej podane przykłady wyjaśniają wynalazek. Temperatury podane są w °C, temperatury topnienia zostały skorygowane.

Przykład I. 14,3 g 4-tlenku 7-chloro-5-fenylo-3H-1,4-benzodwuazepin-2(1H)-onu rozpuszczono w 300 ml dioksanu i uwodorniano w obecności 20 g niklu Raney'a, przy ciśnieniu atmosferycznym i w temperaturze pokojowej. Uwodornianie zatrzymano po zaabsorbowaniu jednego mola wodoru. Mieszaninę reakcyjną sączono, zagęszczano w próżni do małej objętości i rozcieńczono mieszaniną eteru i eteru naftowego. Wytrącone kryształy przekrystalizowano z acetonu. Wytworzony 7-chloro-5-fenylo-3H-1,4-benzodwuazepin-2(1H)-on tworzy bezbarwne kryształy w formie płytek, topniejących w temperaturze 216—217°.

Do roztworu 13,5 g 7-chloro-5-fenylo-3H-1,4-benzodwuazepin-2(1H)-onu w 65 ml stężonego kwasu siarkowego dodano w czasie intensywnego mieszania mieszaninę 2,3 ml dymiącego kwasu azotowego i 3 ml stężonego kwasu siarkowego, utrzymując temperaturę poniżej 0°. Mieszaninę reakcyjną mieszano 1 godzinę w temperaturze 0° i wylano ją na lód. Mieszaninę zobojętniono za pomocą wodorotlenku amonowego. Wytrącony surowy produkt reakcji przesączono i przemyto wodą. Po krystalizacji z chlorku metylenu 9-nitro-7-chloro-5-fenylo-3H-1,4-ben-

zodwuazepin-2(1H)-on tworzył żółtawe kryształy, topniejące w temperaturze 234—235°.

Materiał wyjściowy otrzymano w następujący sposób:

600 ml bezwodnika kwasu octowego dodano do roztworu 100 g 4-tlenku 7-chloro-2-metyloamino-5-fenylo-3H-1,4-benzodwuazepiny w 1,2 litrach suchej pirydyny. Mieszaninę trzymano w ciągu 14 godzin w temperaturze pokojowej i zagęszczono pod próżnią. Pozostałość krystalizowano z mieszaniny eteru i eteru naftowego i otrzymano 4-tlenek 7-chloro-2-(N-metyloacetamido)-5-fenylo-3H-1,4-benzodwuazepiny, topniejący w temperaturze 186—187°.

250 ml 1N kwasu chlorowodorowego dodano w temperaturze pokojowej do roztworu 84,4 g (0,25 mola) 4-tlenku 7-chloro-2-(N-metyloacetamido)-5-fenylo-3H-1,4-benzodwuazepiny w 1250 ml dioksanu (sporządzonego przez podgrzanie). Mieszaninę przechowywano w temperaturze pokojowej w ciągu 14 godzin, rozcieńczono wodą z lodem, silnie zalkalizowano wodorotlenkiem sodowym i ekstrahowano eterem w celu usunięcia zanieczyszczeń. 4-tlenek 7-chloro-5-fenylo-3H-1,4-benzodwuazepin-2(1H)-onu pozostały w alkalicznym roztworze wodnym zobojętniono kwasem octowym i ekstrahowano chlorkiem metylowym. Roztwór w chlorku metylenu suszono i zagęszczono do małej objętości. Czysty, krystaliczny produkt wytrącono przez dodanie eteru naftowego i krystalizowano z alkoholem. Temperatura topnienia 235—236° (z rozkładem).

Przykład II. Roztwór 15 g 4-tlenku 7-chloro-5-fenylo-3H-1,4-benzodwuazepin-2(1H)-onu i 25 ml tróchlorku fosforu w 700 ml chloroformu ogrzewano pod chłodnicą zwrotną 30 minut. Roztwór wylano następnie na lód, zalkalizowano za pomocą 50%-owego wodorotlenku sodowego, po czym oddzielono warstwę związków organicznych. Warstwę wodną ekstrahowano chlorkiem metylenu, po czym obie warstwy organiczne połączono, osuszono, sączono przez ziemię okrzemkową celem usunięcia drobnych zanieczyszczeń bezpostaciowych i zagęszczono przesącz w próżni do sucha. Pozostałość krystalizowano z acetonu i otrzymano 7-chloro-5-fenylo-3H-1,4-benzodwuazepin-2(1H)-on.

10,8 g 7-chloro-5-fenylo-3H-1,4-benzodwuazepin-2(1H)-onu rozpuszczono w 120 ml lodowatego kwasu octowego i uwodorniono w obecności 1,2 g tlenku platyny w temperaturze pokojowej, pod ciśnieniem atmosferycznym. Absorbując wodoru zatrzymano po zaabsorbowaniu jednego

mola wodoru (1 godzina). Mieszaninę sączono, przesącz zagęszczono w próżni, a pozostałość krystalizowano z rozcieńczonego dwumetyloformamidu. Czysty 7-chloro-5-fenyl-4,5-dwuhydro-1,4-benzodwiazepin-2(1H)-on topnieje w temperaturze 184,5—185,5°.

Przykład III. 7,6 g 4-tlenku 7-chloro-5-fenyl-3H-1,4-benzodwiazepin-2(1H)-onu rozpuszczono w 150 ml lodowatego kwasu octowego i uwodorniono w temperaturze pokojowej i pod ciśnieniem atmosferycznym w obecności 0,6 g tlenku platyny, aż do wyraźnego osłabienia absorpcji wodoru. Nastąpiło to po 6 godzinach, czyli po absorpcji około 1,5 mola wodoru. Mieszaninę reakcyjną następnie ogrzano, rozcieńczono lodowatym kwasem octowym aż do rozpuszczenia uwodornionego produktu i sączono przez ziemię okrzemkową. Przesącz zagęszczono w próżni do małej objętości, a krystaliczny produkt odsączono. Po rekrystalizacji z kwasu octowego, 7-chloro-4-hydroksy-5-fenyl-4,5-dwuhydro-3H-1,4-benzodwiazepin-2(1H)-on tworzy bezbarwne igły, topniejące w temperaturze 215—216°.

Przykład IV. Mieszaninę 3 g (0,01 mola) 4-tlenku 7-chloro-1-metylo-5-fenyl-3H-1,4-benzodwiazepin-2(1H)-onu, 30 ml chloroformu i 1 ml trójtlenku fosforu ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny. Mieszaninę reakcyjną wylano następnie na lód i zmieszano z nadmiarem 40%-owego wodorotlenku sodu. Chloroform oddzielono, osuszono siarczanem sodowym, sączono i zagęszczono w próżni. Pozostałość rozpuszczono w chlorku metylenu i krystalizowano przez dodanie eteru naftowego. Otrzymany 7-chloro-1-metylo-5-fenyl-3H-1,4-benzodwiazepin-2(1H)-on krystalizowano z mieszaniny acetonu i eteru naftowego. Tworzy on bezbarwne płytki, topniejące w temperaturze 125—126°C.

Materiał wyjściowy otrzymano następująco:

Do mieszaney zawiesiny 10 g (35 milimoli) 4-tlenku 7-chloro-5-fenyl-3H-1,4-benzodwiazepin-2(1H)-onu w mniej więcej 150 ml metanolu dodawano porcjami nadmiar roztworu dwuazometanu w eterze. Po mniej więcej 1 godzinie, jak tylko nastąpiło prawie całkowite rozpuszczenie, mieszaninę sączono. Przesącz zagęszczono w próżni do małej objętości i rozcieńczono eterem i eterem naftowym. Produkt reakcji 4-tlenek 7-chloro-1-metylo-5-fenyl-3H-1,4-benzodwiazepin-2(1H)-onu krystalizuje w

postaci graniastosiłupów. Produkt odsączono i przekrystalizowano z acetonu. Temperatura topnienia 188—189°.

Przykład V. 1 g 4-tlenku 1-metylo-7-trójtfluorometylo-5-fenyl-3H-1,4-benzodwiazepin-2(1H)-onu rozpuszczono w 20 ml chloroformu. Po dodaniu 0,3 ml trójtlenku fosforu roztwór ogrzewano 1/2 godziny. Mieszaninę reakcyjną rozcieńczono eterem i przemyto roztworem dwuwęglanu sodu mieszaninę mieszano najpierw nem sodowym odparowywano rozpuszczalnik w próżni i otrzymano jako pozostałość 1-metylo-7-trójtfluorometylo-5-fenyl-3H-1,4-benzodwiazepin-2(1H)-on. Materiał wyjściowy otrzymano następująco:

80 g azotanu sodowego dodano powoli podczas mieszania do 460 ml stężonego kwasu siarkowego. Po ogrzaniu do temperatury 70° otrzymano klarowny roztwór. Roztwór ten oziębiono i dodano do niego powoli w temperaturze 10—20° 200 g 2-chloro-5-trójtfluorometyloaniliny. Mieszaninę reakcyjną mieszano 1 godzinę w temperaturze 20° i wylano do mieszaniny 200 g chlorku sodowego i 1,6 kg lodu. Nadmiar chlorku sodowego odsączono. Do przesączu dodano roztwór 280 g chlorku cynku w 300 ml wody na skutek czego sól podwójna chlorku cynku i odpowiedniego związku dwuazoniowego została wytrącona. Po pozostawieniu na noc w temperaturze 0° sól podwójną odsączono i przemywano zimnym, nasyconym roztworem soli.

Do roztworu 120 g cyjanku i 72 g cyjanku miedziowego w 300 ml wody dodano podczas mieszania i chłodzenia lodem 291 g mokrej podwójnej soli chlorku cynku. Po dodaniu 24 g węglanu sodu i wodą. Po suszeniu nad siarczagodzinę w temperaturze 20°, a następnie przez dalsze pół godziny w temperaturze 70°. Mieszaninę reakcyjną ochłodzono i ekstrahowano eterem w celu otrzymania surowego 2-chloro-5-trójtfluorometylobenzonitrylu. Produkt został oczyszczony przez destylację z parą wodną i krystalizację z heksanu części organicznej destylatu. Otrzymany czysty produkt topnieje w temperaturze 39—40°.

Do roztworu bromku fenylomagnezowego, otrzymanego z 9,5 g magnezu, 58,5 g bromobenzenu i 500 ml bezwodnego eteru dodano podczas mieszania roztwór 39 g 2-chloro-5-trójtfluorometylobenzonitrylu w 200 ml benzenu. 400 ml rozpuszczalnika odpędzono i mieszaninę reakcyjną ogrzewano pod chłodnicą zwrotną 16 godzin. Związek kompleksowy Grignard'a rozło-

żono za pomocą 40 g chlorku amonowego i 200 g lodu. Następnie mieszaninę ekstrahowano benzenem. Chlorowodorek iminy 2-chloro-5-trójfлуorometylobenzofenonu wytrącono z benzenowego roztworu przez dodanie 40 ml stężonego kwasu chlorowodorowego. Produkt odsączono, przemyto benzenem i suszono pod próżnią. Temperatura topnienia tego związku wynosi 248—251°.

60 g chlorowodoru iminy 2-chloro-5-trójfлуorometylobenzofenonu ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu nocy z mieszaniną 300 ml toluenu i 300 ml 25%-owego kwasu siarkowego stale mieszając. Warstwę toluenową oddzielono, przemyto wodą, osuszono, zagęszczono w próżni i pozostałość krystalizowano z heksanu. Otrzymano czysty 2-chloro-5-trójfлуorometylobenzofenon, o temperaturze topnienia 39—40°.

50 g 2-trójfлуorometylobenzofenonu i 500 ml stężonego wodnego roztworu amoniaku poddano reakcji w zamkniętym naczyniu w ciągu 10 godzin w temperaturze 140° w obecności 10 g chlorku miedziawego jako katalizatora. Produkt reakcji ekstrahowano eterem. Wyciąg eterowy zagęszczono w próżni, pozostałość rozpuszczono w heksanie i oczyszczono przez chromatografię, stosując 10-krotną ilość tlenku glinowego (Brockmann o aktywności drugiego stopnia). Po elucji mieszaniną heksanu i eteru (1:1) i odpedzeniu rozpuszczalnika otrzymano 2-amino-5-trójfлуorometylobenzofenon, który przekrystalizowano z heksanu, otrzymując żółte kryształy, o temperaturze topnienia 81—82°.

13,3 g 2-amino-5-trójfлуorometylobenzofenonu w etanolu ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 24 godzin z 6 g chlorowodoru hydroksyloaminy. Mieszaninę reakcyjną doprowadzono do wartości pH 6 przez dodatek roztworu 12 g octanu sodowego w 100 ml wody, ekstrahowano następnie eterem i otrzymano olej, który po powtórnej krystalizacji z mieszaniny eteru i heksanu dał oksym 2-amino-5-trójfлуorometylobenzofenonu, o temperaturze topnienia 175—177°.

2,8 g otrzymanego w powyższy sposób oksymu 2-amino-5-trójfлуorometylobenzofenonu rozpuszczono w 15 ml kwasu octowego i po dodaniu 1,5 ml chlorku kwasu chlorooctowego trzymano 1 godzinę w temperaturze 20°, a następnie 2 godziny w temperaturze 70°. Mieszaninę rozcieńczyto eterem i przemyto wodą. Roztwór eterowy zagęszczono w próżni i uzyskaną pozostałość krystalizowano z mieszaniny chlorku metylenu i eteru. Otrzymano czysty żółty 3-tle-

nek 2-chlorometylo-4-fenilo-6-trójfлуorometylochinazolin, o temperaturze topnienia 149—150°.

538 g 3-tlenku 2-chlorometylo-4-fenilo-6-trójfлуorometylochinazolin rozpuszczono w 20 ml etanolu i po dodaniu 5 ml 3N wodorotlenku sodowego roztwór trzymano 4 godziny w temperaturze 25°. Po zakwaszeniu 6 ml 3N kwasu chlorowodorowego produkt reakcji ekstrahowano eterem. Roztwór eterowy zagęszczono w próżni i pozostałość przekrystalizowano z benzenu. Otrzymano czysty 4-tlenek 7-trójfлуorometylo-5-fenilo-3H-1,4-benzodwiazepin-2(1H)-onu o temperaturze topnienia 211—212°.

1,60 g 4-tlenku 7-trójfлуorometylo-5-fenilo-3H-1,4-benzodwiazepin-2(1H)-onu rozpuszczono w 60 ml benzenu zawierającego 0,30 g metylanu sodu. Po dodaniu roztworu 0,50 ml siarczanu metylu w 20 ml benzenu mieszaninę reakcyjną ogrzewano pod chłodnicą zwrotną 1 godzinę i następnie oziębiano. Warstwę związków organicznych oddzielono, przemyto wodą i osuszono nad siarczanem sodowym. Po odpedzeniu rozpuszczalnika w próżni otrzymano surowy bezpostaciowy produkt, który krystalizowano z mieszaniny eteru i heksanu. Otrzymano 4-tlenek 1-metylo-7-trójfлуorometylo-5-fenilo-3H-1,4-benzodwiazepin-2(1H)-onu w postaci małych graniastosłupów, o temperaturze topnienia 177—180°.

Przykład VI. 0,3 g 4-tlenku 1-metylo-7-trójfлуorometylo-5-fenilo-3H-1,4-benzodwiazepin-2(1H)-onu rozpuszczono w 15 ml metanolu i uwodorniono w temperaturze pokojowej przy ciśnieniu atmosferycznym, stosując nikiel Raney'a jako katalizator. Po absorpcji wodoru w ilości 1 mola odsączono katalizator i odparowano rozpuszczalnik, otrzymując ten sam produkt, co w przykładzie V.

Przykład VII. A) 12 g (0,05 mola) 5-fenilo-3H-1,4-benzodwiazepin-2(1H)-onu (otrzymanego metodą opisaną w przykładzie V; związek ten tworzy bezbarwne graniastosłupy rombowe, o temperaturze topnienia 182—183°) rozpuszczono w 16 ml stężonego kwasu siarkowego przez mieszanie w temperaturze pokojowej w ciągu 1/2 godziny. Do roztworu dodano następnie kroplami ochłodzoną mieszaninę 3,5 ml stężonego kwasu siarkowego i 3,5 ml dymiącego kwasu azotowego (90% ciężar właściwy 1,50). Temperatura mieszaniny reakcyjnej wzrastała powoli do 40°. Mieszaninę mieszano następnie w temperaturze 30° w ciągu 2 godzin i pozosta-

wiono w temperaturze pokojowej na noc. Mieszaninę reakcyjną wylano na 1 kg pokruszonego lodu nie przerywając mieszania i mieszano dalsze 2 godziny. Żółty osad odsączono, przemyto około 1,5 litrami wody z lodem i suszono przez noc.

Surowy produkt zmielono i zawieszono w 200 ml wody zawierającej 50 ml 20%-owego roztworu octanu sodowego i parę kropli substancji przeciw pienieniu. Po $\frac{1}{2}$ godzinnym mieszanii mieszaninę zakwaszono aż do zmiany barwy papierka z czerwienią Kongo. Osad odsączono, przemyto wodą i odessano do sucha. Otrzymano 7,9-dwunitro-5-fenylo-3H-1,4-benzodwazepin-2(1H)-on po przekrystalizowaniu dwukrotnym z 40%-owego etanolu w postaci żółtych igieł, topniał w temperaturze 240°.

B) 48 g (0,2 mola) 5-fenylo-3H-1,4-benzodwazepin-2(1H)-onu rozpuszczono w 250 ml stężonego kwasu siarkowego przez mieszanie w temperaturze 15° w czasie $\frac{1}{2}$ godziny. Roztwór oziębiano do temperatury 0° i dodawana kroplami stale mieszając mieszaninę 9,1 ml dymiącego kwasu azotowego (90%-owego ciężar właściwy = 1,50) i 11,8 ml stężonego kwasu siarkowego. Temperaturę mieszaniny reakcyjnej utrzymywano w granicach 5°—0°. Po zakończeniu dodawania mieszaniny kwasu azotowego i kwasu siarkowego kontynuowano mieszanie w ciągu 1 godziny, po czym przechowywano mieszaninę reakcyjną w lodówce przez noc.

Mieszaninę wylewano kroplami na 2 kg rozkruszonego lodu stale mieszając i chłodząc tak, że temperatura utrzymywała się na poziomie 0°. Po 1 godzinie mieszania na zimno dodawano kroplami w temperaturze 0° 640 ml stężonego amoniaku, aż do osiągnięcia wartości $\text{pH} = 8$. Mieszanie kontynuowano $\frac{1}{2}$ godziny, po czym surowy produkt odsączono, przemyto małą ilością wody z lodem i odessano do sucha w ciągu nocy. Surowy produkt zawieszono w mieszaninie 100 ml chlorku metylenu i 1700 ml alkoholu. Dodano 50 g węgla odbarwiającego i ogrzewano mieszaninę pod chłodnicą zwrotną 2 godziny. Po pozostawieniu w temperaturze pokojowej w ciągu nocy dodano 15 g substancji ułatwiającej sączenie przez ziemię okrzemkową i kontynuowano ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 i $\frac{1}{2}$ godziny. Mieszaninę sączone na gorąco. Przezroczysty jasno-żółty przesącz zagęszczono w próżni na łaźni wodnej stale mieszając aż do 600 ml. Koncentrat mieszano i chłodzono w lodzie w ciągu 2 godzin. Krystaliczny, wytrącony produkt od-

sączono, przemyto małą ilością eteru naftowego i odessano do sucha. 7-nitro-5-fenylo-3H-1,4-benzodwazepin-2(1H)-on rekrystalizowano z mieszaniny 1000 ml alkoholu i 500 ml chlorku metylenu aż do uzyskania białych graniastosłupów, o temperaturze topnienia 224—225°.

C) 12 g (0,05 mola) 5-fenylo-3H-1,4-benzodwazepin-2(1H)-onu rozpuszczono w 65 ml stężonego kwasu siarkowego, mieszając w temperaturze 10°. Mieszaninę oziębiono do 0° i dodano do niej w ciągu 1 godziny roztwór 5,3 g azotanu potasowego w 30 ml stężonego kwasu siarkowego, utrzymując temperaturę reakcji poniżej 25°. Mieszaninę ogrzano do temperatury 50° w ciągu 2 i $\frac{1}{2}$ godzin, po czym dodano ją kroplami do 500 g rozkruszonego lodu, nie przerywając mieszania i ochładzania do temperatury 0°.

Po pozostawieniu na noc w lodówce zobojętniono mieszaninę reakcyjną do wartości $\text{pH} = 8$ przez dodanie 260 ml stężonego amoniaku w temperaturze 0°. Surowy produkt odsączono, przemyto małą ilością wody z lodem, odessano do sucha i krystalizowano następnie z 125 ml wrzącego chlorobenzenu. Otrzymano 7-nitro-5-fenylo-3H-1,4-benzodwazepin-2(1H)-on w postaci jasno-żółtych graniastosłupów.

Zawiesinę 5,6 g (0,02 mola) 7-nitro-5-fenylo-3H-1,4-benzodwazepin-2(1H)-onu redukowano katalitycznie w wstrząsanym autoklawie, stosując nikiel Raney'a jako katalizatora, przy ciśnieniu wynoszącym 18 atmosfer. Zużycie wodoru wynosiło 100% wartości teoretycznej przy temperaturze 58°. Katalizator odsączono i przezroczysty prawie bezbarwny przesącz zagęszczono pod próżnią do sucha. Suchy produkt krystalizowano z mieszaniny 75 ml acetonitrylu i 25 ml etanolu, otrzymując bezbarwne graniastosłupy 7-amino-5-fenylo-3H-1,4-benzodwazepin-2(1H)-onu, o temperaturze topnienia 236—239°.

14 g (0,056 mola) 7-amino-5-fenylo-3H-1,4-benzodwazepin-2(1H)-onu i 100 ml pirydyny mieszano na łaźni wodnej w temperaturze 40° w ciągu 1 godziny aż do uzyskania drobnej zawiesiny. Następnie dodano kroplami 15 ml bezwodnika octowego w temperaturze 10—15° podczas lekkiego ochładzania. Otrzymano przezroczysty roztwór, który mieszano w temperaturze pokojowej w ciągu 3 godzin. Po pozostawieniu na noc w temperaturze pokojowej, lekko brunatną mieszaninę reakcyjną odparowano w próżni do sucha na łaźni wodnej. Dodano kilka porcji etanolu i oddestylowano je w celu usu-

nięcia śladów bezwodnika kwasu octowego. Pozostałość ogrzano pod chłodnicą zwrotną w 500 ml etanolu i sączono na gorąco. Po zagęszczeniu przesączów do 200 ml uzyskano czysty 7-acetamido-5-fenilo - 3H-1,4-benzodwuzazepin-2(1H)-on wydzielony w postaci białych igieł, o temperaturze topnienia 278—279°.

W analogiczny sposób, jak opisano powyżej w punkcie B), można otrzymywać 7-nitro-5-(p-chlorofenilo) - 3H - 1,4 - benzodwuzazepin-2(1H)-on (białe płytki, o temperaturze topnienia 253-254°).

Przykład VIII. Roztwór 17,5 g 5-fenilo-3H-1,4-benzodwuzazepin-2(1H)-onu w 100 ml lodowatego kwasu octowego uwodorniono w obecności 1,2 g tlenku platyny w temperaturze pokojowej i przy ciśnieniu atmosferycznym. Pochłanianie wodoru zakończyło się po 3 godzinach po zaabsorbowaniu 1 mola wodoru. Mieszaninę przesączono i roztwór zagęszczono pod próżnią do sucha. Pozostałość rozpuszczono w chlorku metylenu i ekstrahowano dużą ilością rozcieńczonego roztworu kwasu chlorowodorowego. Roztwór w chlorku metylenu oddzielono i warstwę wodną oziębiono, zalkalizowano i ekstrahowano ponownie chlorkiem metylenu. Warstwę organiczną osuszono, przesączono i zagęszczono do sucha. Pozostałość 5-fenilo-4,5-dwuhydro-3H-1,4-benzodwuzazepin-2(1H)-on krystalizowano z acetonu a następnie rekrystalizowano z mieszaniny acetonu i eteru naftowego aż do uzyskania bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 147—148°.

Do roztworu 4,7 g 5-fenilo-4,5-dwuhydro-3H-1,4-benzodwuzazepin-2(1H)-onu w 35 ml stężonego kwasu siarkowego, sporządzonego w temperaturze 0°, dodano powoli silnie mieszając mieszaninę 0,9 ml dymiącego kwasu azotowego i 4 ml stężonego kwasu siarkowego. Roztwór utrzymywano w temperaturze 0° mieszając w ciągu 1 godziny i wylano na lód. Mieszaninę zalkalizowano wodorotlenkiem amonowym i ekstrahowano chlorkiem metylenu. Warstwę organiczną osuszono, zagęszczono pod próżnią do sucha i pozostałość krystalizowano z acetonu. Kryształiczny produkt reakcji odsączono i rekrystalizowano z mieszaniny dwumetyloformamidu i wody. Czysty 7-nitro-5-fenilo-4,5-dwuhydro-3H-1,4-benzodwuzazepin-2(1H)-on tworzy bezbarwne igły, o temperaturze topnienia 236—237° (z rozkładem).

Przykład IX. 7,3 g 5-(2-trójfliuorometylofenilo)-3H-1,4-benzodwuzazepin-2(1H)-onu rozpuszczo-

no w temperaturze 0° w 58,4 ml stężonego kwasu siarkowego. Do tego dodano w czasie 15 minut podczas mieszania 3,22 g azotanu potasowego. Po przetrzymaniu mieszaniny reakcyjnej w ciągu 30 minut w temperaturze 0° pozostawiono ją w 25° na 1 godzinę. Na końcu ogrzewano ją do temperatury 50° w ciągu 3 godzin. Po odstaniu przez noc w temperaturze 25° żółty roztwór wylano na 250 g lodu i wytrącony osad sączono i przemywano dokładnie rozcieńczonym roztworem wodorotlenku amonowego, rozcieńczonym roztworem kwasu octowego i wodą. Przez krystalizację z mieszaniny acetonu i benzenu otrzymanego surowego produktu uzyskano 7-nitro-5-(2'-trójfliuorometylofenilo)-3H-1,4-benzodwuzazepin-2(1H)-on o temperaturze topnienia 233—235° (mikrokryształiczny, jasno-pomarańczowy). Z ługu macierzystego i przesącza można otrzymać drugi krystalizat topniejący w temperaturze 231—233°. Próbkę analityczną uzyskano przez rekrystalizację z mieszaniny acetonu i metanolu. Otrzymano jasno-żółte heksagonalne graniastosłupy, topniejące w temperaturze 233—234°.

Materiał wyjściowy może być otrzymany w sposób analogiczny jak w przykładzie V. Produkt tworzy prawie bezbarwne graniastosłupy topniejące w temperaturze 187—188°.

Przykład X. Roztwór 7,5 g (0,02 mola) 4-tlenku 1-benzilo-7-chloro-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuzazepin-2(1H)-onu w 100 ml metanolu uwodorniano w obecności około 10 g niklu Raney'a przy ciśnieniu atmosferycznym i temperaturze około 50°. Uwodornienie zakończono po absorpcji 1 mola wodoru. Mieszaninę reakcyjną sączono i przesącz zagęszczano w próżni do małej objętości. Wytrącony produkt reakcji odsączono. Przez rekrystalizację z mieszaniny chlorku metylenu, eteru i eteru naftowego otrzymano bezbarwne graniastosłupy 1-benzilo-7-chloro-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuzazepin-2(1H)-onu topniejące w temperaturze 174—175°. Materiał wyjściowy uzyskano w następujący sposób:

Do ciepłej, mieszanej zawiesiny 2,6 g (0,1 mola) 4-tlenku 7-chloro-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuzazepin-2(1H)-onu w 450 ml suchego benzenu dodano 5,4 g metylanu sodowego. Mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną i część rozpuszczalnika oddestylowano celem usunięcia uwolnionego metanolu. Do przezroczystego roztworu dodano 11,5 ml chlorku benzylu, 1 g jodku sodu i 200 ml acetonitrylu. Mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną 15 godzin, następnie zagęszczono pod próżnią do mniejszej objętości i roz-

cieńczone wodą. Warstwę benzenową oddzielono, osuszono nad siarczanem sodu i sączono. Przesącz zągęszczano pod próżnią i oleistą pozostałość rozpuszczono w małej ilości równych części (objętościowych) chlorku metylenu i eteru naftowego. Następnie absorbowano ją na kolumnie (3 i 1/2 centymetra średnicy), sporządzonej z 450 g tlenku glinowego i wyżej podanej mieszaniny rozpuszczalników. Elucja za pomocą 2 litrów tej samej mieszaniny rozpuszczalników usuwała zanieczyszczenia. Produkt reakcji eluowany był najpierw 2 litrami chlorku metylenu, zawierającego 10% metanolu. Eluaty chlorku metylenu i chlorku metylenu z etanolem zlewano razem i zągęszczano pod próżnią do sucha. Pozostałość krystalizowano z mieszaniny chlorku metylenu, eteru i eteru naftowego uzyskując surowy 4-tlenek 1-benzyl-7-chloro-5-fenyl-3H-1,4-benzodwuzapin-2(1H)-on. Czysty produkt tworzy bezbarwne graniastosłupy topniejące w 151—152°.

Przykład XI. 5 g 7-chloro-5-(2-chlorofenyl)-3H-1,4-benzodwuzapin-2(1H)-onu wprowadzono do 75 ml kwasu octowego wraz z 0,5 g tlenku platyny. Po szybkim zużyciu 600 ml wodoru przerwano reakcję, dodano 75 ml kwasu octowego i mieszaninę reakcyjną odsączono od katalizatora. Podczas zągęszczania roztworu utworzyły się kryształy 7-chloro-4,5-dwuhydro-5-(2-chlorofenyl)-3H-1,4-benzodwuzapin-2(1H)-onu, które po rekrytalizacji z kwasu octowego i wody topniały w temperaturze 235—237°. Materiał wyjściowy (o temperaturze topnienia 199—201°) można otrzymać zgodnie z metodą podaną w przykładzie X.

Przykład XII. Przez wyczerpujące uwodornienie roztworu 5,9 g (0,0197 mola) 7-chloro-5-(2-fluorofenyl)-3H-1,4-benzodwuzapin-2(1H)-onu w 60 ml lodowatego kwasu octowego w obecności 0,600 g tlenku platyny, otrzymano po odsączeniu i usunięciu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem krystaliczny produkt. Przez krystalizację z acetonu uzyskano czysty 7-chloro-4,5-dwuhydro-5-(2-fluorofenyl)-3H-1,4-benzodwuzapin-2(1H)-on (białe igły topniejące w temperaturze 214—215°).

Materiał wyjściowy, który tworzy białe igły (temperatura topnienia 205—206°) może być otrzymany zgodnie z metodą opisaną w przykładzie X.

Przykład XIII. 5 g (0,0155 mola) 7-bromo-5-(2-fluorofenyl)-3H-1,4-benzodwuzapin-2(1H)-

onu w 25 ml lodowatego kwasu octowego uwodorniono przy użyciu 0,600 g tlenku platyny jako katalizatora. Teoretyczne zapotrzebowanie równoważnika wodoru zostało pokryte w 30 minutach. Mieszaninę reakcyjną przesączono i rozpuszczalnik oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując krystaliczny produkt, który rekrytalizowano z metanolu. Otrzymano białe igły 7-bromo-4,5-dwuhydro-5-(2-fluorofenyl)-3H-1,4-benzodwuzapin-2(1H)-onu, topniejące w temperaturze 224—225°.

Materiał wyjściowy, tworzący białe igły, o temperaturze topnienia 187—188° można otrzymać zgodnie z metodą, opisaną w przykładzie X.

Przykład XIV. Roztwór 4 g 4-tlenku 7-chloro-1-etylo-5-fenyl-3H-1,4-benzodwuzapin-2(1H)-onu w 180 ml metanolu uwodorniono w obecności 5 g mokrego niklu Raney'a w temperaturze pokojowej i przy ciśnieniu atmosferycznym. Pochłanianie wodoru zatrzymano po absorbcji 1 mola wodoru. Mieszaninę przesączono i roztwór zągęszczono pod próżnią do sucha. Oleistą pozostałość krystalizowano z acetonu, uzyskując surowy produkt reakcji. Czysty 7-chloro-1-etylo-5-fenyl-3H-1,4-benzodwuzapin-2(1H)-on tworzy po krystalizacji w acetonie bezbarwne graniastosłupy, topniejące w temperaturze 127—128°.

Materiał wyjściowy może być przygotowany w następujący sposób:

Do zawiesiny 5,75 g 4-tlenku 7-chloro-5-fenyl-3H-1,4-benzodwuzapin-2(1H)-onu w 150 ml suchego benzenu dodano 1,08 g metylanu sodowego. Około 10 ml rozpuszczalnika zawierającego pewną ilość metanolu oddestylowano. Następnie dodano 2,34 ml bromku etylu i mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 20 godzin. Mieszaninę reakcyjną rozcieńczone wodą z lodem, oddzielono warstwę organiczną, osuszono i zągęszczono pod próżnią. Oleistą pozostałość krystalizowano z mieszaniny chlorku metylenu i eteru naftowego, uzyskując surowy produkt reakcji, topniejący w temperaturze 203—204°. Przez rekrytalizację z mieszaniny acetonu i eteru naftowego otrzymano czysty 4-tlenek 7-chloro-1-etylo-5-fenyl-3H-1,4-benzodwuzapin-2(1H)-onu, tworzący bezbarwne płytki o temperaturze topnienia 207—208°.

W analogiczny, do wyżej opisanego sposób, można otrzymywać następujące związki:

7-metylo-5-fenyl-3H-1,4-benzodwuzapin-2(1H)-on, bezbarwne graniastosłupy, temperatura topnienia 209—210°.

7,9-dwumetylo-5-fenylo-3H-1,4-benzodwazepin-2(1H)-on, temperatura topnienia 210—211°,

7,9-dwuchloro-5-fenylo-3H-1,4-benzodwazepin-2(1H)-on; temperatura topnienia 207—208°,

7-chloro-5-(4-chlorofenylo)-3H-1,4-benzodwazepin-2(1H)-on; temperatura topnienia 247—248°,

7-bromo-5-(p-tolilo)-3H-1,4-benzodwazepin-2(1H)-on; temperatura topnienia 239—240°,

7-chloro-3-metylo-5-fenylo-1,4-benzodwazepin-2(1H)-on; temperatura topnienia 220—221°,

7,8-dwumetylo-5-fenylo-3H-1,4-benzodwazepin-2(1H)-on; bezbarwne graniastosłupy; temperatura topnienia 255—256°,

7-bromo-5-fenylo-3H-1,4-benzodwazepin-2(1H)-on; bezbarwne graniastosłupy; temperatura topnienia 220—221°,

7-trójkfluorometylo-5-fenylo-3H-1,4-benzodwazepin-2(1H)-on; temperatura topnienia 198—199°,

7-merkaptto-5-fenylo-3H-1,4-benzodwazepin-2(1H)-on; żółte igły; temperatura topnienia 216—218°,

chlorowodorek 7-merkaptto-5-fenylo-3H-1,4-benzodwazepin-2(1H)-onu; żółte igły; temperatura topnienia 275°,

chlorowodorek 7-butylomerkaptto-5-fenylo-3H-1,4-benzodwazepin-2(1H)-onu; żółte igły; temperatura topnienia 247—249°,

chlorowodorek 7-hydroksymetylomerkaptto-5-fenylo-3H-1,4-benzodwazepin-2(1H)-onu; żółte graniastosłupy; temperatura topnienia 252—253° (z rozkładem),

7-metylosulfonylo-5-fenylo-3H-1,4-benzodwazepin-2(1H)-on; żółte igły; temperatura topnienia 256—258°,

7-chloro-9-metylomerkaptto-5-fenylo-3H-1,4-benzodwazepin-2(1H)-on; żółte igły; temperatura topnienia 189—191°,

7-nitro-5-fenylo-3-metylo-1,4-benzodwazepin-2(1H)-on; temperatura topnienia 219—221°,

1-metylo-7-nitro-5-fenylo-3H-1,4-benzodwazepin-2(1H)-on; igły; temperatura topnienia 156—157°,

5-(p-chlorofenylo)-3H-1,4-benzodwazepin-2(1H)-on; białe płytki; temperatura topnienia 262—263°,

7-metylosulfinylo-5-fenylo-3H-1,4-benzodwazepin-2(1H)-on; żółte igły; temperatura topnienia 254° (z rozkładem),

8-chloro-5-fenylo-3H-1,4-benzodwazepin-2(1H)-on; szare, heksagonalne graniastosłupy; temperatura topnienia 214—215°,

8-trójkfluorometylo-5-fenylo-3H-1,4-benzodwazepin-2(1H)-on; bezbarwne igły; temperatura topnienia 184—186°,

5-(4-trójkfluorometylofenylo)-3H-1,4-benzodwazepin-2(1H)-on; bezbarwne igły; temperatura topnienia 219—220°,

5-(3-trójkfluorometylofenylo)-3H-1,4-benzodwazepin-2(1H)-on; bezbarwne igły; temperatura topnienia 204—205°,

2',5-bis-(trójkfluorometylo)-5-fenylo-1,4-benzodwazepin-2(1H)-on; bezbarwne płytki; temperatura topnienia 226—227°,

6-chloro-5-fenylo-3H-1,4-benzodwazepin-2(1H)-on; temperatura topnienia 243,5—245°,

9-chloro-5-fenylo-3H-1,4-benzodwazepin-2(1H)-on; temperatura topnienia 174,5—176,5°,

7-chloro-1-metylo-5-(2-chlorofenylo)-3H-1,4-benzodwazepin-2(1H)-on; temperatura topnienia 135—138°,

7-chloro-5-(o-tolilo)-3H-1,4-benzodwazepin-2(1H)-on; temperatura topnienia 180—181°,

1-metylo-7-chloro-5-(o-tolilo)-3H-1,4-benzodwazepin-2(1H)-on; temperatura topnienia 137—139°,

1-metylo-5-fenylo-3H-1,4-benzodwazepin-2(1H)-on; białe graniastosłupy; temperatura topnienia 153,5—155,5°,

7,8-dwumetylo-5-(2-chlorofenylo)-3H-1,4-benzodwazepin-2(1H)-on; bezbarwne graniastosłupy; temperatura topnienia 259—260°,

7-chloro-1-hydroksymetylo-5-fenylo-3H-1,4-benzodwazepin-2(1H)-on; bezbarwne graniastosłupy; temperatura topnienia 201—202°,

8-metoksy-5-fenylo-3H-1,4-benzodwazepin-2(1H)-on; temperatura topnienia 186—188°,

7-bromo-6-metoksy-5-fenylo-3H-1,4-benzodwazepin-2(1H)-on; temperatura topnienia 260,5—261,5°,

7-metoksy-5-fenylo-3H-1,4-benzodwazepin-2(1H)-on; temperatura topnienia 217—218°,

7-hydroksy-5-fenylo-3H-1,4-benzodwazepin-2(1H)-on; temperatura topnienia 289—291°,

7-chloro-5-(2-metoksyfenylo)-3H-1,4-benzodwazepin-2(1H)-on; temperatura topnienia 205,5—206,5°,

7-chloro-5-(2-metoksyfenylo)-1-metylo-3H-1,4-benzodwazepin-2(1H)-on; temperatura topnienia 161—162°,

7-chloro-5-(2-hydroksyfenylo)-3H-1,4-benzodwazepin-2(1H)-on; temperatura topnienia 286—288°,

7-chloro-5-(3-metoksyfenylo)-3H-1,4-benzodwazepin-2(1H)-on; temperatura topnienia 219—221°,

7-chloro-5-(4-metoksyfenilo)-3H-1,4-benzodwuzazepin-2(1H)-on; temperatura topnienia 212—214°.

9-nitro-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuzazepin-2(1H)-on; żółte igły; temperatura topnienia 144—145°.

7-chloro-5-(3-chlorofenilo)-3H-1,4-benzodwuzazepin-2(1H)-on; białe graniastolupy; temperatura topnienia 200—201°.

7-chloro-1-metylo-5-(2-fluorofenilo)-3H-1,4-benzodwuzazepin-2(1H)-on; olej, który nie kryształizuje.

7-bromo-1-metylo-5-(2-fluorofenilo)-3H-1,4-benzodwuzazepin-2(1H)-on; bezbarwne igły; temperatura topnienia 132—132,5°.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych 1,4-benzodwuzazepiny, znamieny tym, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R oznacza wodór, grupę alkilową, hydroksyalkilową lub aralkilową, R₁ oznacza wodór lub grupę alkilową i R₂ oznacza grupę fenyłową lub alkilową, alkoksylową, trójfluorometyłową lub jednochlorowcopochodną fenyłową, a pierścień oznaczony jako I może być niepodstawiony lub też może być jednopodstawioną pochodną podstawioną grupą fluorometyłową lub też może być jedno- lub dwupodstawioną pochodną, podstawioną grupami alkilowymi, alkoksylowymi, alkilotio, hydroksyalkilotio, chlorowcowymi, nitrowymi, aminowymi, alkilosulfinylowymi, alkilosulfonyłowymi, hydroksylowymi lub acyloaminowymi, poddaje się reakcji z czynnikiem redukującym lub halidkiem fosforu, otrzymany produkt ewentualnie nitruje się, grupy nitrowe redukuje do grup aminowych i te ostatnie acyluje produkty reakcji, które mają charakter zasadowy ewentualnie przeprowadza się w sole addycyjne z kwasami.
2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że stosuje się pochodną dwuzazepinową, w której pierścień I jest jednopodstawioną pochodną, podstawioną w położeniu 7 grupą alkilotio, alkilosulfinylową, alkilosulfonyłową, trójfluorometyłową, chlorowcową lub nitrową.
3. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że stosuje się pochodną benzoazepinową, w której pierścień I jest jednopodstawioną pochodną, podstawioną w położeniu 7 grupą alkilotio, alkilosulfinylową, alkilosulfonyłową, trójfluorometyłową, chlorowcową lub nitrową.
4. Sposób według zastrz. 1—3, znamieny tym, że stosuje się pochodną benzodwuzazepinową, mającą w położeniu 5 rodnik fenyłowy, podstawiony w położeniu orto.
5. Sposób według zastrz. 1—4, znamieny tym, że substancję wyjściową redukuje się wodorem w obecności katalizatora platynowego w celu otrzymania związku zawierającego grupę o wzorze 11.
6. Sposób według zastrz. 1—4, znamieny tym, że substancję wyjściową poddaje się reakcji z trójchlorkiem fosforu lub wodorem, uaktywnionym za pomocą niklu Raney'a w celu otrzymania związku zawierającego grupę o wzorze 10.
7. Sposób według zastrz. 1—4, znamieny tym, że substancję wyjściową redukuje się w obecności katalizatora platynowego i do tak otrzymanego produktu dodaje się czynnika odwadniającego, np. chlorek trionylu w celu otrzymania związku zawierającego grupę o wzorze 10.
8. Sposób według zastrz. 1—4, znamieny tym, że substancję wyjściową poddaje się reakcji z trójchlorkiem fosforu lub wodorem uaktywnionym niklem Raney'a i otrzymany produkt redukuje wodorem w obecności katalizatora platynowego w celu otrzymania związku zawierającego grupę o wzorze 12.
9. Sposób według zastrz. 5, 6 i 8, znamieny tym, że jako substancję wyjściową stosuje się pochodną benzodwuzazepiny o ogólnym wzorze 3, w którym R₃ oznacza wodór, lub niższą grupę alkilową, R₄ oznacza wodór lub niższą grupę alkilową, R₅ oznacza grupę fenyłową, chlorowiec lub grupę fenyłową podstawioną niższą grupą alkilową, a R₆ i R₇ oznaczają wodór, chlorowiec lub niższą grupę alkilową.
10. Sposób według zastrz. 6 lub 8, znamieny tym, że jako substancję wyjściową stosuje się pochodną dwuzazepiny o ogólnym wzorze 4, w którym R₄ i R₈ oznaczają wodór lub niższe grupy alkilowe i w którym jeden z podstawników oznaczonych jako R₉ oznacza grupę trójfluorometyłową, drugi natomiast jest wodorem.
11. Sposób według zastrz. 6 lub 8, znamieny tym, że jako substancję wyjściową stosuje się pochodną dwuzazepiny o ogólnym wzorze 5, w którym R₄ i R₈ oznaczają wodór lub niższą grupę alkilową, R₁₀ oznacza niż-

szą grupę alkilotio, niższą grupę hydroksyalkilotio, niższą grupę alkilosulfinyłową lub niższą grupę alkilosulfonyłową, a R_{11} oznacza wodór lub chlorowiec.

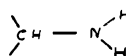
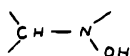
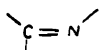
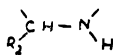
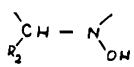
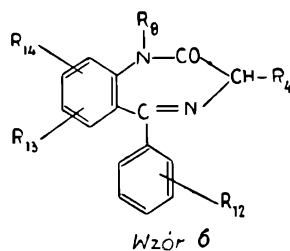
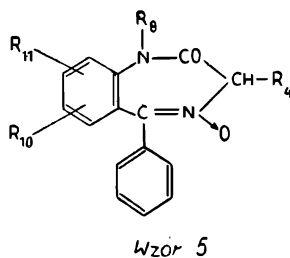
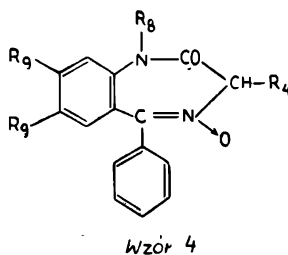
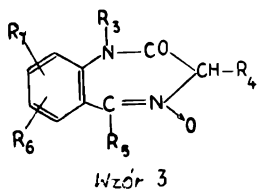
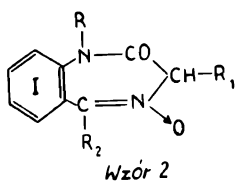
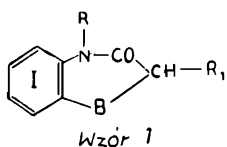
12. Sposób według zastrz. 8, znamieny tym, że pochodną dwuazepiny o ogólnym wzorze 6, w którym R_4 i R_8 oznaczają wodór lub niższą grupę alkilową, R_{12} oznacza wodór lub chlorowiec, R_{13} i R_{14} oznaczają wodór, chlorowiec, grupę aminową, niższą grupę acyloaminową lub nitrową, a przynajmniej jeden z R_{13} lub R_{14} oznacza grupę zawierającą azot, redukuje się wodorem w obecności tlenu platyny.
13. Sposób według zastrz. 6, znamieny tym, że jako substancję wyjściową stosuje się 4-tlenek 7-chloro-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuzepin-2(1H)-onu.
14. Sposób według zastrz. 6, znamieny tym, że jako substancję wyjściową stosuje się 4-tlenek 7-chloro-1-metylo-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuzepin-2(1H)-onu.
15. Sposób według zastrz. 6, znamieny tym, że jako substancję wyjściową stosuje się 4-tlenek 7-trójfliuorometylo-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuzepin-2(1H)-onu.
16. Sposób według zastrz. 6, znamieny tym, że jako substancję wyjściową stosuje się 4-tlenek 7-nitro-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuzepin-2(1H)-onu.
17. Sposób według zastrz. 6, znamieny tym, że jako substancję wyjściową stosuje się

4-tlenek 7-nitro-1-metylo-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuzepin-2(1H)-onu.

18. Sposób według zastrz. 6, znamieny tym, że jako substancję wyjściową stosuje się 4-tlenek 7-chloro-5-(2-chlorofenilo)-3H-1,4-benzodwuzepin-2(1H)-onu.
19. Sposób według zastrz. 6 lub 7, znamieny tym, że jako substancję wyjściową stosuje się 4-tlenek 7-nitro-5-(2-trójfliuorometylofenilo)-3H-1,4-benzodwuzepin-2(1H)-onu.
20. Sposób według zastrz. 6, znamieny tym, że jako substancję wyjściową stosuje się 4-tlenek 7-chloro-1-metylo-5-(2'-chlorofenilo)-3H-1,4-benzodwuzepin-2(1H)-onu.
21. Sposób według zastrz. 6, znamieny tym, że jako substancję wyjściową stosuje się 4-tlenek 7-chloro-5-(2'-fluorofenilo)-3H-1,4-benzodwuzepin-2(1H)-onu.
22. Sposób według zastrz. 6, znamieny tym, że jako substancję wyjściową stosuje się 4-tlenek 7-bromo-5-(2'-fluorofenilo)-3H-1,4-benzodwuzepin-2(1H)-onu.
23. Sposób według zastrz. 8, znamieny tym, że 7-chloro-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuzepin-2(1H)-on redukuje się wodorem w obecności tlenu platyny.

F. Hoffmann-La Roche & Co.
Aktiengesellschaft

Zastępca: dr Andrzej Au
rzecznik patentowy



BIBLIOTEKA
Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej