



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono 27.02.73 (P. 183372)

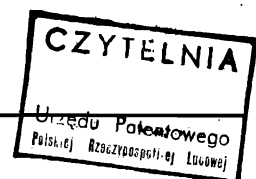
Pierwszeństwo: 08.05.72 Szwajcaria

Zgłoszenie ogłoszono: 01.02.74

Opis patentowy opublikowano: 15.12.1977

MKP C07d 57/02

Int. Cl.²
C07D 487/04



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Ciba-Geigy AG., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych dwuazepiny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych dwuazepiny o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1—3 atomach węgla, A oznacza grupę alkilenową o 1—3 atomach węgla, R_2 oznacza grupę hydroksylową, grupę alkoksylową o 1—6 atomach węgla, grupę jedno- lub dwuarylo-
metoksylową, grupę dwualkiloaminową, N-alkilo-
aralkiloaminową lub dwuaralkiloaminową, w któ-
rych rodniki alkilowe zawierają 1—6 atomów węgla
a rodniki aralkilowe 7—9 atomów węgla, grupę po-
limetylenoiminową o 5—7 członach pierścienia lub
grupę morfolinową, które to grupy cykliczne mo-
gą być podstawione niższymi rodnikami alkilo-
wymi i wykazywać łącznie z podstawnikami co
najwyżej 10 atomów węgla, lub R_2 —A razem two-
rzy grupę dwualkoksymetylową, w której gru-
pa alkoksylowa zawiera 1—4 atomów węgla,
lub grupę alkilenodwuoksymetylową o łącznie 3—
6 atomach węgla, a pierścienie B i C mogą być
podstawione chlorowcem o liczbie atomowej do 35,
grupami trójfluorometylowymi, alkilowymi lub
alkoksylowymi o 1—6 atomach węgla, oraz ich so-
li addycyjnych z kwasami nieorganicznymi lub
organicznymi.

W związkach o ogólnym wzorze 1 symbol R_1 ja-
ko grupa alkilowa oznacza np. grupę metylową,
etylową lub propylową. Do grupy alkilenowej A
zalicza się dowolny nasycony alifatyczny węgło-
wodorowy rodnik dwuwartościowy o 1—5 atomach

2

węgla, taki jak rodnik metylenowy, etylidenowy,
1-metylo-etylidenowy, etylenowy, propylenowy lub
trójmetylenowy, a zwłaszcza rodnik metylenowy.

Symbol R_2 jako grupa alkoksylowa oznacza np.
grupę propoksylową, izopropoksylową, butoksyl-
ową, izobutoksylową, pentyloksylową, izopentylo-
ksylową, heksyloksylową lub izohexyloksylową,
korzystnie grupę metoksylową lub etoksylową, ja-
ko grupa jednoarylometoksylowa oznacza np. gru-
pę benzylloksylową, o-, m- lub p-chlorobenzyllo-
ksylową, o-, m- lub p-metylobenzylloksylową, o-,
m- lub p-metoksybenzylloksylową lub 3,4,5-trój-
metoksybenzylloksylową, a jako grupa dwuarylo-
metoksylowa oznacza zwłaszcza grupę dwufenylo-
metoksylową.

Rodniki alkilowe w grupach dwualkiloamino-
wych i N-alkiloaralkiloaminowych R_2 stanowią
np. rodniki propylowe, izopropylowe, butylowe,
izobutylowe, pentylowe, izopentylowe lub heksy-
lowe, a korzystnie rodniki metylowe lub etylowe,
a rodniki aralkilowe w grupach dwuaralkiloami-
nowych i N-alkiloaralkiloaminowych R_2 stanowią
np. rodniki fenyloetylowe, α -, o-, m- lub p-metylo-
benzylowe, 3-fenylopropylowe, α -metylofenyloetylo-
we a zwłaszcza benzylowe. R_2 jako grupa polime-
tylenoiminowa stanowi grupę 1-pirolidynylową,
piperydynową lub sześciowodoro-1H-azopirylową-1.
Rodniki te mogą tak samo jak grupa morfolinowa
być podstawione kilkakrotnie grupami etylowymi,
propylowymi lub zwłaszcza metylowymi, tak aby

maksymalna ilość 10 atomów węgla nie została przekroczona.

Symbol R_2 —A jako grupa dwualkoksymetylowa oznacza np. grupę dwumetoksymetylową lub dwu-
etoksymetylową.

Do atomów chlorowca jako podstawników pierścieni B i C zaliczają się atomy fluoru, chloru lub bromu, natomiast do grup alkilowych lub alko-
ksylowych o 1—6 atomach węgla stanowiących podstawniki pierścieni B i C zaliczają się np. grupy metylowe, etylowe, propylowe, izopropylowe, butylowe, izobutylowe, III-rz.-butylowe, pentylo-
we, izopentyłowe, 2,2-dwumetylopropylowe, heksy-
lowe lub izohexylowe względnie grupy metoksy-
lowe, etoksyłowe, propoksyłowe izopropoksyłowe, butoksyłowe, izobutoksyłowe, pentyloksylowe, izo-
pentyloksylowe, 2,2-dwumetylopropoksyłowe, heksyloksylowe lub izohexyloksylowe. Podstawnik pierścienia B zajmuje zwłaszcza położenie — 8 i stanowi korzystnie atom fluoru, bromu, grupę trójfluorometylową a przede wszystkim atom chloru. Pierścień C jest korzystnie niepodstawiony albo podstawiony atomem fluoru, chloru lub bromu w dowolnym położeniu, zwłaszcza atomem fluo-
ru lub chloru w położeniu — orto.

Związki o ogólnym wzorze 1 i ich sole addy-
cyjne z kwasami nieorganicznymi lub organicz-
nymi wykazują cenne właściwości farmakologiczne. Oddziałują one tłumiąco na centralny ośrodek nerwowy, np. przeciwdrgawkowo i przeciwnapa-
dowo, ponadto hamują one refleksy somatyczne. Czynność przeciwdrgawkową można określić np. w próbie elektroszoku na myszach za pomocą daw-
ek od około 2,0 mg/kg doustnie, w psychomotor-
ycznej próbie elektroszoku na myszach za pomocą dawki od około 0,4 mg/kg doustnie, w próbie kurczu strychninowego na myszach za pomocą dawki 1,5 mg/kg i w próbie pentetrazolu na my-
szech za pomocą dawek od około 0,05 mg/kg. Czynność przeciwnapadowa wynika z hamowania reakcji walki myszy po doustnym podaniu dawki od około 0,3 mg/kg, natomiast ogólne tłumienie centralnego układu nerwowego, wynika np. z dzia-
łania potęgującego narkozę i z próby o nazwie test de la traction na myszach po podaniu doust-
nym oraz z testu obserwacji. Omówione i dalsze cechy działania czynnego, które mogą zostać ujęte w wybranych próbach standardowych [porównaj W. Theobald i H. A. Kunz, *Arzneimittelforsch.* 13, 122 (1963) W. Theobald i współpracownicy, *Arzneimittelforsch.* 17, 561 (1967)], predysponują związ-
ki o ogólnym wzorze 1 i ich farmakologicznie do-
puszczalne sole addycyjne z kwasami nieorganicz-
nymi i organicznymi jako substancje czynne środ-
ków psychokojących i przeciwdrgawkowych, któ-
re stosuje się np. do leczenia stanów napięcia i podniecenia oraz do leczenia epilepsji.

Szczególne znaczenie mają związki o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, R_2 oznacza grupę hydroksylową a A oznacza grupę alkilenową, zwłaszcza grupę metylenową, a wśród tych związków przede wszystkim wyróżniają się te, które w położeniu — 8 zawierają atom chlo-
ru, a zwłaszcza 6-fenilo-8-chloro-4H-s-triazolo [4,3-a] [1,4] benzodwuazepino-1-metanol oraz 6-(o-
fluorofenilo)- i 6-(o-chlorofenilo)-8-chloro-4H-s-

-triazolo [4,3-a] [1,4] benzodwuazepino-1-metanol Związki zawierające jedno- lub dwuarylometoksy-
lową grupę R_2 oprócz własnego działania farma-
kologicznego mają szczególne znaczenie jako pro-
dukty pośrednie do wytwarzania odpowiednich związków zawierających grupę hydroksylową R_2 . Stąd też korzystnymi z tego typu związkami są zawierające atom wodoru jako R_1 i grupę metyle-
nową jako A, a spośród nich zwłaszcza takie, w których zarazem pierścień B w położeniu — 8 jest podstawiony atomem chloru, podczas gdy pierś-
cień C albo nie zawiera podstawników albo jest w położeniu — orto podstawiony atomem fluoru lub chloru, i grupa R_2 stanowi korzystnie dającą się łatwo rozszczepić grupę, taką jak grupa benzy-
loksylowa, p-metoksybenzyloksylowa lub dwu-
nylometoksyloksylowa.

Własnym działaniem farmakologicznym odznacza-
ją się również związki zawierające jedną grupę benzyloksylową R_2 i jedną grupę etylenową A, takie jak 1-(2-benzyloksyetylo)6-fenilo-8-chloro-
-4H-s-triazolo [4,3-a] [1,4] benzodwuazepina. Spo-
śród związków zawierających dwupodstawioną grupę aminową R_2 szczególne znaczenie farma-
kologiczne mają te, które wykazują grupę dwume-
tyloaminową lub dwuetyloaminową łącznie z gru-
pą metylenową A, atomem wodoru jako R_1 i po-
przednio omówionymi dla pierścieni B i C ce-
chami podstawienia natomiast odpowiednie związ-
ki zawierające jako R_2 grupę N-metylobenzylo-
aminową, N-etyloaminobenzyloaminową lub dwu-
benzyloaminową są szczególnie interesującymi pro-
duktami pośrednimi przy wytwarzaniu związków z metyloaminową, etyloaminową lub aminową gru-
pą R_2 . Wreszcie specjalne znaczenie mają związki o ogólnym wzorze 1, w którym R_2 —A łącznie sta-
nowi grupę dwumetoksymetylową a zwłaszcza dwu-
etoksymetylową, R_1 oznacza atom wodoru a pierś-
cień B i C wykazują wyżej omówione, ko-
rzystne cechy podstawienia.

Sposób wytwarzania związków o ogólnym wzorze 1 i ich soli addycyjnych z kwasami polega wed-
ług wynalazku na tym, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R_2 ma, z wyjątkiem grupy hydroksylowej, znaczenie podane dla R_2 przy oma-
wianiu wzoru 1, R_1 i A mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1, a pierścień B i C mogą być podstawione jak podano przy omawianiu wzoru 1, poddaje się działaniu warunków cykli-
zujących, i otrzymany produkt reakcji, w którym R'_2 oznacza grupę jednoarylometoksylo-
wą lub dwuarylometoksylo-
wą, natomiast R_1 i A mają zna-
czenie podane przy omówieniu wzoru 1, a pierś-
cień B i C mogą być podstawione jak tamże po-
dano, ewentualnie rozszczepia się na związek o ogólnym wzorze 1, w którym R_2 oznacza grupę hydroksylową, i/lub otrzymany związek o ogólnym wzorze 1 ewentualnie przekształca się w sól addy-
cyjną z kwasem nieorganicznym lub organicznym.

Jako cyklizujące warunki reakcji należy rozu-
mieć zwłaszcza podwyższoną temperaturę 160—
280°C bez obecności środków kondensacyjnych i bez lub w obecności rozpuszczalników, a mia-
nowicie temperaturę około 130—180°C w środo-
wisku N, N, N', N', N'', N''-sześciometylofosforo-
trójamidu lub kwasu polifosforowego, lub tempe-

raturę około 115–120°C w pirydynie, to znaczy temperaturę wrzenia tej mieszaniny reakcyjnej. I tak np. substrat o ogólnym wzorze 6 ogrzewa się sam lub w wysokowrzącym obojętnym rozpuszczalniku organicznym, takim jak o-dwuchlorobenzen, 1,2,3,4-czterowodoronaftalen lub eter dwuetylowy glikolu dwuetylenowego, w ciągu 5–30 minut ewentualnie w atmosferze azotu i/lub, bez obecności rozpuszczalników, pod zmniejszonym ciśnieniem, albo w ciągu około 1–8 godzin w N, N, N', N', N'', N''-sześciometylofosforotrójamidzie, w kwasie polifosforowym lub w pirydynie w podanej wyżej temperaturze.

Po reakcji cyklizacji sposobem według wynalazku ewentualnie następujące rozszczepienie produktu reakcji, w którym R'_2 oznacza grupę jednoarylometoksyłową lub dwuarylometoksyłową, do związków o ogólnym wzorze 1, w którym R_2 oznacza grupę hydroksylołą, prowadzi się korzystnie za pomocą kwasów chlorowcowodorowych, takich jak chlorowódór, jodowódór a zwłaszcza bromowódór. Korzystne jest stosowanie kwasów chlorowcowodorowych w środowisku rozpuszczalnika. Odpowiedni rozpuszczalnik stanowią kwasy karboksylowe, takie jak kwas octowy. Reakcję prowadzi się w temperaturze 20–150°C.

W następstwie rozszczepialności grup jednoarylometoksyłowych i dwuarylometoksyłowych za pomocą kwasów chlorowcowodorowych należy zauważyć, że kwasy takie w poprzedzających reakcjach cyklizacji można stosować jako środki kondensacyjne co najwyżej w łagodnych warunkach. Przeciwnie można ewentualnie przeprowadzić cyklizację i rozszczepienie grupy jednoarylometoksyłowej lub dwuarylometoksyłowej R'_2 również w jednym etapie postępowania stosując kwasy chlorowcowodorowe jako środki kondensacyjne.

Substraty o ogólnym wzorze 2 wytwarza się np. wychodząc z odpowiednich związków, które zamiast acylowanych grup hydrazynowych zawierają niepodstawione grupy hydrazynowe. Z tych ostatnich związków niektóre są omówione w holenderskim zgłoszeniu patentowym nr 69.16543 i w belgijskim opisie patentowym nr 741317, a dalsze substraty analogiczne do znanych związków są otrzymywane ze związków, które zamiast grupy hydrazynowej zawierają grupę aminową lub podstanowią grupę aminową i w pozostałej budowie cząsteczki odpowiadają wzorowi 2, na drodze ich reakcji z wodzianem hydrazyny, np. w środowisku metanolu lub etanolu, do którego ewentualnie dodano około 1–3% kwasu octowego lodowatego, w temperaturze od pokojowej do temperatury wrzenia rozpuszczalnika. Z niezbędnych w tej reakcji pochodnych benzodiazepiny znanych jest szereg przedstawicieli, co podają m.in. L. H. Sternbach i E. Reeder, J. Org. Chem. 26, 1111 (1961), S. C. Dell i współpracownicy, J. Med. Chem. 5, 63 (1962), G. A. Archer i L. H. Sternbach, J. Org. Chem. 29, 231 (1964), brytyjski opis patentowy nr 1023793 oraz ujawniony przez wyłożenie opis patentowy Niemieckiej Republiki Federalnej DOS nr 1933986 i nr 2114441.

Substraty o ogólnym wzorze 2 wytwarza się np. na drodze reakcji uprzednio omówionych, odpowiednich związków, zawierających niepodstawione

grupy hydrazynowe, z reaktywnymi pochodnymi funkcyjnymi kwasów karboksylowych o ogólnym wzorze 3, w którym A i R'_2 mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1 lub 2, zwłaszcza z ich chlorkami lub bezwodnikami w łagodnych, to znaczy nie umożliwiających cyklizacji do związków o ogólnym wzorze 1, warunkach reakcji. I tak np. chlorkiem lub bezwodnikiem kwasu karboksylowego o ogólnym wzorze 3 działa się na odpowiadający związkowi o ogólnym wzorze 2 związek, zawierający wolne grupy hydrazynowe, w temperaturze pokojowej lub lekko podwyższonej w środowisku obojętnego rozpuszczalnika organicznego, takiego jak chloroform, chlorek metylenu lub czterowodorofuran, bez lub w obecności środka wiążącego kwas, takiego jak trójetyloamina w ciągu 0,5–5 godzin. Ponadto można także taki związek, spośród wspomnianych wyżej związków, który za wyjątkiem obecnej w położeniu — 2 zamiast acylowanego podstawnika 2-hydrazynowego grupy 2-aminowej, 2-merkaptu lub 2-metylotio odpowiada wzorowi 2, poddawać reakcji w łagodnych warunkach np. w środowisku N, N, N', N', N'', N''-sześciometylofosforotrójamidu w temperaturze około 80–120°C, lub w środowisku metanolu o zawartości około 2–3% kwasu octowego lodowatego w temperaturze pokojowej lub lekko podwyższonej temperaturze do około 50°C, z hydrazidem kwasu karboksylowego o ogólnym wzorze 3, otrzymując substrat o ogólnym wzorze 2.

Wytworzone sposobem według wynalazku związki o ogólnym wzorze 1 ewentualnie przekształca się w znany sposób w ich sole addycyjne z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi, takimi jak kwas solny, bromowodorowy, siarkowy, fosforowy, nadchlorowy, metanosulfonowy, etanosulfonowy lub cytrynowy, korzystnie w obecności rozpuszczalnika, takiego jak aceton, metanol, etanol, eter i ich mieszaniny.

Związki o ogólnym wzorze 1 oraz ich 5-tlenki i ich farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami podaje się korzystnie doustnie lub doodbytniczo, przy czym wodne roztwory farmakologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych tych związków z kwasami można również stosować pozajelitowo. Dienne dawki wynoszą 0,01–2 mg substancji czynnej na 1 kg ciężaru dla stałocięplnych. Odpowiednie postacie dawek jednostkowych, takie jak drażetki, tabletki lub czopki, zawierają korzystnie 0,5–25 mg substancji czynnej wytworzonej sposobem według wynalazku, to znaczy związku o ogólnym wzorze 1, lub jego farmakologicznie dopuszczalnych soli addycyjnej z kwasem. Podane postacie dawek jednostkowych a także ampułki z wodnymi roztworami farmakologicznie dopuszczalnych soli sporządza się znanymi sposobami. Temperaturę w przykładach podano w stopniach Celsjusza. Jako eter naftowy stosowano stale tylko taki eter, którego temperatura wrzenia wynosi 40–65°C.

Przykład I. Roztwór 3,85 g 2'-(5-fenilo-7-chloro-3H-1,4-benzodwiazepinylo-2)-hydrazidu kwasu 3-etoksypropionowego w 40 ml sześciometylofosforotrójamidu ogrzewa się w ciągu 6 godzin w temperaturze 150°C. Następnie mieszaninę reakcyjną zależa się pod próżnią, a pozostałość

rozdziela się w warstwach chlorku metylenu i wody. Warstwę organiczną oddziela się, przemywa nasyconym roztworem chlorku sodowego, suszy nad siarczanem sodowym i zateża. Pozostałość przekształca się z układu octan etylowy — eter naftowy, otrzymując 1-(2-etoksyetylo)-6-fenyl-8-chloro-4H-s-triazolo [4,3-a] [1,4]-benzodwiazepinę o temperaturze topnienia 128—132°C.

W analogiczny sposób:

z 4,33 g 2-(5-fenyl-7-chloro-3H-1,4-benzodwiazepinylo-2)-hydrazidu kwasu benzyloksyoctowego otrzymuje się 1-(benzyloksymetylo)-6-fenyl-8-chloro-4H-s-triazolo [4,3-a] [1,4]-benzodwiazepinę o temperaturze topnienia 162—164°C (z układu octan etylowy — eter naftowy);

z 3,98 g 2-(5-fenyl-3H-1,4-benzodwiazepinylo-2)-hydrazidu kwasu benzyloksyoctowego otrzymuje się 1-(benzyloksymetylo)-6-fenyl-4H-s-triazolo [4,3-a] [1,4]-benzodwiazepinę o temperaturze topnienia 167—168°C (z układu octan etylowy — eter naftowy);

z 4,15 g 2-(5-fenyl-7-chloro-3H-1,4-benzodwiazepinylo-2)-hydrazidu kwasu (p-metoksybenzyloksy)-octowego otrzymuje się 1-[(p-metoksybenzyloksy)-metylo]-6-fenyl-8-chloro-4H-s-triazolo [4,3-a] [1,4]-benzodwiazepinę o temperaturze topnienia 157—159°C (z układu octan etylowy — eter naftowy);

z 4,49 g 2-[5-(o-chlorofenyl)-7-chloro-3H-1,4-benzodwiazepinylo-2]-hydrazidu kwasu (p-metoksybenzyloksy)-octowego otrzymuje się 1-[(p-metoksybenzyloksy)-metylo]-6-(o-chlorofenyl)-8-chloro-4H-s-triazolo [4,3-a] [1,4]-benzodwiazepinę o temperaturze topnienia 200—208°C (z octanu etylowego); a

z 4,28 g 2-[5-(o-fluorofenyl)-7-chloro-3H-1,4-benzodwiazepinylo-2]-hydrazidu kwasu (p-metoksybenzyloksy)-octowego otrzymuje się 1-[(p-metoksybenzyloksy)-metylo]-6-(o-fluorofenyl)-8-chloro-4H-s-triazolo [4,3-a] [1,4]-benzodwiazepinę o temperaturze topnienia 163—165°C (z układu octan etylowy — eter naftowy).

Niezbędne jako substrat hydrazidy wytwarza się w podany niżej sposób.

a) Roztwór 6,02 g 2-(metylotio)-5-fenyl-7-chloro-3H-1,4-benzodwiazepiny [porównaj G. A. Archer i współpracownicy, J. Org. Chem. 29, 231 (1964)] i 3,44 g hydrazidu kwasu 3-etoksypropionowego [o temperaturze topnienia 34°C; wytworzonego na drodze reakcji 3-etoksypropionianu metylowego (C. E. Rohberg i współpracownicy, J. Amer. Chem. Soc. 68, 544—546 (1946)) z wodzianem hydrazyny w środowisku absolutnego etanolu w ciągu 3 dni w temperaturze 25°C] w 80 ml sześciometylofosforo trójamidu. Następnie mieszaninę reakcyjną zateża się pod próżnią a pozostałość rozdziela się w warstwach chlorku metylenu i wody. Warstwę organiczną oddziela się, przemywa nasyconym roztworem chlorku sodowego, suszy nad siarczanem sodowym i zateża. Po krystalizacji pozostałości z układu etanol — benzen otrzymuje się 2-(5-fenyl-7-chloro-3H-1,4-benzodwiazepinylo-2)-hydrazid kwasu 3-etoksypropionowego o temperaturze topnienia 218,5—220°C.

Analogicznie, na drodze reakcji 4,50 g hydrazidu

kwasu benzyloksyoctowego [porównaj Th. Cartius i współpracownicy (2) 51, 353 (1955)]:

z 6,02 g 2-(metylotio)-5-fenyl-7-chloro-3H-1,4-benzodwiazepiny otrzymuje się 2-(5-fenyl-7-chloro-3H-1,4-benzodwiazepinylo-2)-hydrazid kwasu benzyloksyoctowego, a

z 5,33 g 2-(metylotio)-5-fenyl-3H-1,4-benzodwiazepiny otrzymuje się 2-(5-fenyl-3H-1,4-benzodwiazepinylo-2)-hydrazid kwasu benzyloksyoctowego.

Również analogicznie, na drodze reakcji 5,25 g hydrazidu kwasu (p-metoksybenzyloksy)-octowego [wytworzonego na drodze reakcji 58 g (p-metoksybenzyloksy)-octanu etylowego (porównaj A. Viout i H. Gault, Compt. rend. 287, 1162 (1953)) z 22,7 g wodzianu hydrazyny w absolutnym etanolu w ciągu 3 dni w temperaturze 25°C]:

z 6,02 g 2-(metylotio)-5-fenyl-7-chloro-3H-1,4-benzodwiazepiny otrzymuje się 2-(5-fenyl-7-chloro-3H-1,4-benzodwiazepinylo-2)-hydrazid kwasu (p-metoksybenzyloksy)-octowego;

z 6,71 g 2-(metylotio)-5-(o-chlorofenyl)-7-chloro-3H-1,4-benzodwiazepiny [patrz dalej w punkcie b)] otrzymuje się 2-[5-(o-chlorofenyl)-7-chloro-3H-1,4-benzodwiazepinylo-2]-hydrazid kwasu (p-metoksybenzyloksy)-octowego, a z 6,38 g 2-(metylotio)-5-(o-fluorofenyl)-7-chloro-3H-1,4-benzodwiazepiny [patrz dalej w punkcie b)] otrzymuje się 2-[5-(o-fluorofenyl)-7-chloro-3H-1,4-benzodwiazepinylo-2]-hydrazid kwasu (p-metoksybenzyloksy)-octowego.

b) Do roztworu 12,85 g (0,04 mola) 1,3-dwuwodoro-5-(o-chlorofenyl)-7-chloro-2H-1,4-benzodwiazepinotio-2 w 120 ml dwumetyloformamidu dodaje się porcjami 2,18 g (0,044 mola) 50% zawiesiny wodoru sodowego w oleju mineralnym. Po upływie 10 minut do mieszaniny reakcyjnej w temperaturze 25—30°C wkradla się roztwór 7,3 ml (0,044 mola) siarczanu dwumetylowego w 20 ml dwumetyloformamidu. Następnie mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej, chłodzi do temperatury 0°C i zateża 37 ml ługu sodowego. Mieszaninę reakcyjną zateża się octanem etylowym, otrzymany roztwór przemywa się do odczynu obojętnego wodą i nasyconym roztworem chlorku sodowego, suszy nad siarczanem magnezu i zateża. Pozostałość krystalizuje się z układu octan etylowy — eter naftowy, przy czym otrzymuje się 2-(metylotio)-5-(o-chlorofenyl)-7-chloro-3H-1,4-benzodwiazepinę o temperaturze topnienia 121—123°C.

W analogiczny sposób, stosując 12,10 g (0,04 mola) 1,3-dwuwodoro-3-(o-fluorofenyl)-7-chloro-2H-1,4-benzodwiazepinotio-2 otrzymuje się 2-(metylotio)-5-(o-fluorofenyl)-7-chloro-3H-1,4-benzodwiazepinę, której nie krystalizuje się i stosuje dalej w postaci surowego produktu.

Przykład II. Analogicznie jak w przykładzie I:

z 3,86 g 2-(5-fenyl-7-chloro-3H-1,4-benzodwiazepinylo-2)-hydrazidu kwasu (dwumetyloamino)-octowego otrzymuje się 1-[(dwumetyloamino)-metylo]-6-fenyl-8-chloro-4H-s-triazolo [4,3-a] [1,4]-benzodwiazepinę o temperaturze topnienia 165—166°C (z układu octan etylowy — eter naftowy);

z 4,04 g 2-[5-(o-fluorofenilo)-7-chloro-3H-1,4-benzodwuzazepinylo-2]-hydrazidu kwasu (dwumetyloamino)-octowego otrzymuje się 1-[(dwumetyloamino)-metylo]-6-(o-fluorofenilo)-8-chloro-4H-s-triazolo [4,3-a] [1,4] benzodwuzazepinę o temperaturze topnienia 143—144,5°C (z układu octan etylowy — eter naftowy);

z 4,20 g 2-[5-(o-chlorofenilo)-7-chloro-3H-1,4-benzodwuzazepinylo-2]-hydrazidu kwasu (dwumetyloamino)-octowego otrzymuje się 1-[(dwumetyloamino)-metylo]-6-(o-chlorofenilo)-8-chloro-4H-s-triazolo[4,3-a] [1,4] benzodwuzazepinę o temperaturze topnienia 198—200°C (z układu octan etylowy — eter naftowy); a

z 4,14 g 2-(5-fenilo-7-chloro-3H-1,4-benzodwuzazepinylo-2)-hydrazidu kwasu (dwumetyloamino)-octowego otrzymuje się 1-[(dwumetyloamino)-metylo]-6-fenilo-8-chloro-4H-s-triazolo 4,3-a 1,4 benzodwuzazepinę o temperaturze topnienia 126—128°C (z układu octan etylowy — eter naftowy).

a) Niezbędne jako substrat hydrazidy wytwarza się w podany niżej sposób. Analogicznie jak w przykładzie I a), na drodze reakcji 3,0 g hydrazidu kwasu (dwumetyloamino)-octowego [porównaj M. Viscontini i J. Meier, *Helv. Chim. Acta* **33**, 1773 (1950)]:

z 6,02 g 2-metylotio)-5-fenilo-7-chloro-3H-1,4-benzodwuzazepiny otrzymuje się 2-(5-fenilo-7-chloro-3H-1,4-benzodwuzazepinylo-2)hydrazyd kwasu dwumetyloamino-octowego;

z 6,38 g 2-metylotio)-5-(o-fluorofenilo)-7-chloro-3H-1,4-benzodwuzazepiny otrzymuje się 2-[5-(o-fluorofenilo)-7-chloro-3H-1,4-benzodwuzazepinylo-2]-hydrazyd kwasu (dwumetyloamino)-octowego, oraz

z 6,71 g 2-metylotio)-5-o-chlorofenilo)-7-chloro-3H-1,4-benzodwuzazepiny otrzymuje się 2-[5-(o-chlorofenilo)-7-chloro-3H-1,4-benzodwuzazepinylo-2]-hydrazyd kwasu (dwumetyloamino)-octowego, a na drodze reakcji 3,7 g hydrazidu (dwumetyloamino)-octowego [wytworzonego analogicznie jak podany wyżej hydrazyd kwasu (dwumetyloamino)-octowego] z 6,02 g 2-metylotio)-5-fenilo-7-chloro-3H-1,4-benzodwuzazepiny otrzymuje się 2-(5-fenilo-7-chloro-3H-1,4-benzodwuzazepinylo-2)-hydrazyd kwasu (dwumetyloamino)-octowego.

Przykład III. Roztwór 4,50 g 2-[5-(o-chlorofenilo)-7-chloro-3H-1,4-benzodwuzazepinylo-2]-hydrazidu kwasu dwuetoksyoctowego w 60 ml sześciometylofosforotrójamidu ogrzewa się w ciągu 6 godzin w temperaturze 150°C. Po dalszym postępowaniu, analogicznym jak w przykładzie I otrzymuje się acetal dwuetylowy 6-(o-chlorofenilo)-8-chloro-4H-s-triazolo [4,3-a] [1,4] benzodwuzazepino-1-metanolu o temperaturze topnienia 121—122°C (z układu octan etylowy — eter naftowy).

Analogicznie z 4,33 g 2-[5-(o-fluorofenilo)-7-chloro-3H-1,4-benzodwuzazepinylo-2]-hydrazidu kwasu dwuetoksyoctowego otrzymuje się acetal dwuetylowy 6-(o-fluorofenilo)-8-chloro-4H-s-triazolo [4,3-a] [1,4] benzodwuzazepino-1-metanolu o temperaturze topnienia 120—121°C (z układu octan etylowy — eter naftowy).

Niezbędne jako substrat hydrazidy wytwarza się w podany niżej sposób.

Roztwór 16,8 g 2-(metylotio)-5-(chlorofenilo)-7-

-chloro-3H-1,4-benzodwuzazepiny i 9,73 g hydrazidu kwasu dwuetoksyoctowego [o temperaturze wrzenia 128—150°C pod ciśnieniem 0,005 mm Hg i o temperaturze topnienia 30—40°C, wytworzonego na drodze reakcji 81,0 g dwuetoksyoctanu metylowego z 50,0 g wodzianu hydrazyny w 800 ml absolutnego etanolu w ciągu 20 godzin w temperaturze 25°C w 250 ml sześciometylofosforotrójamidu ogrzewa się w ciągu 6 godzin w temperaturze 100°C. Następnie mieszaninę reakcyjną zateża się pod próżnią a pozostałość rozdziela się w warstwach chlorku metylenu i wody. Warstwę organiczną oddziela się, przemycwa nasycionym roztworem chlorku sodowego, suszy nad siarczanem sodowym i zateża. Po przekrystalizowaniu pozostałości octan etylowy — eter naftowy otrzymuje się 2-[5-(o-chlorofenilo)-7-chloro-3H-1,4-benzodwuzazepinylo-2]-hydrazyd kwasu dwuetoksyoctowego o temperaturze topnienia 190°C (z rozkładem).

Analogicznie, stosując 15,9 g 2-metylotio)-5-(o-fluorofenilo)-7-chloro-3H-1,4-benzodwuzazepiny otrzymuje się 2-[5-(o-fluorofenilo)-7-chloro-3H-1,4-benzodwuzazepinylo-2]-hydrazyd kwasu dwuetoksyoctowego.

Przykład IV. 25 g 1-(benzyloksymetylo)-6-fenilo-8-chloro-4H-s-triazolo [4,3-a] [1,4] benzodwuzazepiny rozpuszcza się w 200 ml kwasu octowego lodowatego, a roztwór zadaje się 170 ml 48% roztworu wodnego kwasu bromowodorowego. Mieszaninę ogrzewa się w temperaturze 80°C, chłodzi do temperatury 5°C, mieszając doprowadza stężonym ługiem sodowym odczyn roztworu do wartości pH=6 i zadaje wodą oraz chlorkiem metylenu. Warstwę organiczną oddziela się, przemycwa ją nasycionym wodnym roztworem chlorku sodowego, suszy ją nad siarczanem sodowym i zateża. Pozostałość rozpuszcza się w układzie octan etylowy — metanol (9:1), roztwór sączy się przez kolumnę wypełnioną 150 g żelu krzemionkowego (firmy Merck $\overline{R}$), o wielkości uziarnienia 0,05—0,2 mm) a kolumnę eluuje się czynnikiem octan etylowy — metanol (od 9:1 do 7:3)). Eluat zateża się a pozostałość krystalizuje się z układu octan etylowy — eter, otrzymując 6-fenilo-8-chloro-4H-s-triazolo [4,3-a] [1,4]-benzodwuzazepino-1-metanol o temperaturze topnienia 210—211°C.

Analogicznie, stosując 5 g 1-(benzyloksymetylo)-6-fenilo-4H-s-triazolo [4,3-a] [1,4] benzodwuzazepiny w 40 ml kwasu octowego lodowatego i 35 ml 48% wodnego kwasu bromowodorowego podczas 105 minutowej reakcji, otrzymuje się 6-fenilo-4H-s-triazolo [4,3-a] [1,4] benzodwuzazepino-1-metanol o temperaturze topnienia 205—206°C (z układu octan etylowy — eter naftowy).

Przykład V. Roztwór 3,0 g 1-[(p-metoksybenzyloksy)-metylo]-6-fenilo-8-chloro-4H-s-triazolo [4,3-a] [1,4] benzodwuzazepiny w 30 ml kwasu octowego lodowatego w temperaturze 25°C zadaje się 24 ml 48% wodnego roztworu kwasu bromowodorowego. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 20 minut, zobojętnia ją następnie 30% roztworem ługu sodowego i ekstrahuje ją chlorkiem metylenu. Warstwę organiczną oddziela się, przemyc-

wa wodą, suszy nad siarczanem sodowym i zateża. Po przekrystalizowaniu pozostałości z układu octan etylowy — eter naftowy otrzymuje się 6-fenilo-8-chloro-4H-s-triazolo [4,3-a] [1,4] benzodwiazepino-1-metanol o temperaturze topnienia 209—211°C.

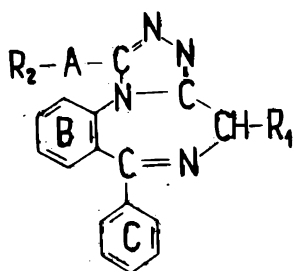
Analogicznie, stosując 3,23 g 1-[(p-metoksybenzylloksy)-metylo]-6-(o-chlorofenilo)-8-chloro-4H-s-triazolo [4,3-a] [1,4] benzodwiazepiny w temperaturze 20°C w ciągu 55 minut, otrzymuje się 6-(o-chlorofenilo)-8-chloro-4H-s-triazolo [4,3-a] [1,4] benzodwiazepino-1-metanol o temperaturze topnienia 235—237°C (z układu octan etylowy — eter naftowy);

stosując 3,12 g 1-[(p-metoksybenzylloksy)-metylo]-6-(o-fluorofenilo)-8-chloro-4H-s-triazolo [4,3-a] [1,4] benzodwiazepiny w temperaturze 20°C i w ciągu 15 minutowej reakcji, otrzymuje się 6-(o-fluorofenilo)-8-chloro-4H-s-triazolo [4,3-a] [1,4] benzodwiazepino-1-metanol o temperaturze topnienia 195—197°C (z układu octan etylowy — eter naftowy).

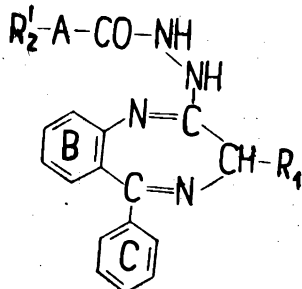
Przykład VI. Roztwór 0,5 g 6-fenilo-8-chloro-4H-s-triazolo [4,3-a] [1,4] benzodwiazepino-1-metanolu w 1 ml acetonu w temperaturze 25°C zadaje się 0,13 ml 70% kwasu nadchlorowego. Całość pozostawia się w ciągu 16 godzin w temperaturze 0°C, wydzielone kryształy odsacza się na naczyniu i przekrystalizowuje je z układu metanol — aceton. Otrzymany nadchloran 6-fenilo-8-chloro-4H-s-triazolo [4,3-a] [1,4] benzodwiazepino-1-metanolu wykazuje temperaturę topnienia 247—250°C. Kryształy zawierają równomolową ilość acetonu.

Zastrzeżenia patentowe

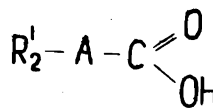
1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych dwuazepiny o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1—3 atomach węgla, A oznacza grupę alkilową o 1—3 atomach węgla, R_2 oznacza grupę hydroksylową, grupę alkoksylową o 1—6 atomach węgla, grupę jedno- lub dwuarylometoksyłową, grupę dwualkilaminową, N-alkilo-araalkilaminową lub dwuaraalkilaminową, w których rodniki alkilowe zawierają 1—6 atomów węgla, a rodniki araalkilowe 7—9 atomów węgla, grupę polimetylenolaminową o 5-7 członach pierścienia lub grupę morfolinową, które to grupy cykliczne mogą być podstawione niższymi rodnikami alkilowymi i wykazywać łącznie z podstawnikami co najwyżej 10 atomów węgla, lub



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3

R_2 -A razem tworzy grupę dwualkoksymetylową, w której grupa alkoksylowa zawiera 1—4 atomów węgla, lub grupę dwuoksymetylową o łącznie 3—6 atomach węgla, a pierścienie B i C mogą być podstawione chlorowcem o liczbie atomowej do 35, grupami trójfluorometylowymi, alkilowymi lub alkoksylowymi o 1—6 atomach węgla, oraz ich soli addycyjnych z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R_2' ma, z wyjątkiem grupy hydroksylowej znaczenie podane dla R_2 przy omawianiu wzoru 1, R_1 i A mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1, a pierścienie B i C mogą być podstawione jak tamże podano, poddaje się działaniu warunków cykliczujących, i otrzymany produkt reakcji w którym R_2' oznacza grupę jednoarylometoksyłową lub dwuarylometoksyłową, natomiast R_1 i A mają wyżej podane znaczenie, a pierścienie B i C mogą być podstawione jak wyżej podano, ewentualnie rozszczepia się na związek o ogólnym wzorze 1, w którym R_2' oznacza grupę hydroksylową, i/lub otrzymany związek o ogólnym wzorze 1 ewentualnie przekształca się w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym lub organicznym.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 2 ogrzewa się w N, N, N', N', N'', N''-sześciometylofosforotrójamidzie w temperaturze 130—180°C.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się substrat o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 oznacza atom wodoru, R_2' -A razem oznacza grupę benzyloksymetylową, (p-metoksybenzylloksy)-metylową, 2-etoksyetylową, 2-benzylloksyetylową, (dwumetyloamino)-metylową, (dwuetyloamino)-metylową, dwuetoksymetylową lub dwumetoksymetylową, pierścień B jest w położeniu -7 podstawiony chlorem a pierścień C jest niepodstawiony albo podstawiony w położeniu -orto chlorem lub fluorem.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że rozszczepienie produktu reakcyjnego, w którym R_2' oznacza grupę jedno- lub dwuarylometoksyłową, natomiast R_1 i A mają znaczenie podane w zastrz. 1, a pierścienie B i C mogą być podstawione jak tamże podano, prowadzi się za pomocą kwasu chlorowcowodorowego w środowisku kwasu octowego.

5. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że jako kwas chlorowcowodorowy stosuje się kwas bromowodorowy.