



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 21.06.1967 (P. 121 285)

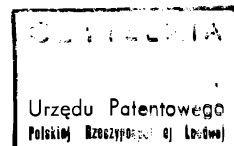
Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 15.03.1973

Opis patentowy opublikowano: 14.12.1974

Kl. 12p,10/01

MKP C07d 53/06



Twórca wynalazku: John G. Topliss

Uprawniony z patentu: Scherico Ltd., Lucerna (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych podstawionych 1,4-benzodwuazepin

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych podstawionych 1,4-benzodwuazepin o ogólnym wzorze 1, w którym X i Y oznaczają atom wodoru lub chlorowca albo grupę nitrową, a R_1 i R_2 oznaczają niezależnie od siebie atomy wodoru lub niższe rodniki alkilowe, albo jeden z symboli R_1 i R_2 oznacza atom wodoru, a drugi oznacza grupę wodorotlenową lub niższą grupę alkanioiloksylową, jak również 4-tlenków lub soli tych związków.

Określenie niższy rodnik alkilowy oznacza rodniki alifatyczne, zwłaszcza nasycone, o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, mające 1–6 atomów węgla, takie jak rodnik metylowy, etylowy, propylowy, izopropylowy, butylowy, pentylowy i heksylowy. Niższa grupa alkoksylowa oznacza grupy zawierające również do 6 atomów węgla, zwłaszcza nasycone, o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, takie jak grupa metoksylowa, etoksylowa, zaś określenie niższa grupa alkanioiloksylowa oznacza korzystnie rodniki kwasowe kwasów zawierających do 6 atomów węgla, takie jak grupa acetylowa, propionoksylowa, izobutyroksylowa i kapryloksylowa. Określenie „chlorowiec” obejmuje wszystkie 4 chlorowce, a szczególnie cenne właściwości mają te związki o wzorze 1, w którym X oznacza atom chloru lub bromu, zwłaszcza atom chloru w pozycji 7, a Y oznacza atom fluoru lub chloru, zwłaszcza w pozycji orto.

2

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku oddziałują na środkowy układ nerwowy i są użyteczne jako środki zwalniające napięcie mięśni, środki uspokajające i przeciwlękowe.

5 Proces wytwarzania związków o ogólnym wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie polega na tym, że do związku o ogólnym wzorze 2, w którym X, Y, R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, albo do 4-tlenku tego związku, wprowadza się grupę trójfluoroetylową i otrzymany związek o wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, ewentualnie przeprowadza w jego 4-tlenek, albo otrzymany 4-tlenek związku o wzorze 1 redukuje się, otrzymując odpowiadającą mu benzodwuazepinę o wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie.

15 Proces trójfluoroetylowania można prowadzić sposobami analogicznymi do znanych, a korzystnie przez reakcję ze związkiem o ogólnym wzorze 20 $(\text{Hal})_3 \text{C} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{A}$, w którym Hal oznacza atom chlorowca, a A oznacza ugrupowanie organicznego lub nieorganicznego estru, takiego jak chlorek, bromek lub jodek, albo ugrupowanie o wzorze 25 $-\text{OSO}_2\text{M}$, w którym M oznacza rodnik alkilowy, aralkilowy lub polichlorowcoalkilowy. Jeżeli Hal oznacza atom chlorowca nie będący atomem fluoru, wówczas w otrzymanym związku zastępuje się ten chlorowiec fluorem przez reakcją z fluorkiem srebra.

Jako związki o wzorze (Hal)₃ C·CH₂·A stosuje się korzystnie np. metylosulfonian, fenylosulfonian, benzylosulfonian lub trójklorometylosulfonian 2,2,2-trójkloroetylu. Reakcję z takimi estrami prowadzi się zwykle w środowisku bezwodnego rozpuszczalnika, utrzymując mieszaninę reakcyjną w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w obecności nieorganicznej zasady, takiej jak węglan potasowy. Jako rozpuszczalnik stosuje się eter dwufenylowy, eter dwumetylowy glikolu dwuetylenowego lub tetralinę.

Jako związki o wzorze (Hal)₃ C·CH₂·A korzystnie stosuje się również bromek, chlorek, a zwłaszcza jodek 2,2,2-trójkloroetylu. Reakcję tę prowadzi się korzystnie w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, takim jak dwumetyloformamid, albo w aromatycznym węglowodorze, takim jak benzen, toluen lub ksylen, w obecności zasadowego środka kondensującego, stosując znane sposoby. Jako zasadowy środek kondensujący stosuje się metanolan sodu, wodorek sodu, III-rzęd. butanolan potasu i amidek sodu, a reakcję prowadzi się w temperaturze około 20–110°C, korzystnie około 65°C, w ciągu 1–24 godzin, zwłaszcza około 7 godzin, po czym dodaje się dalszą porcję halogenku trójkloroetylu i kontynuuje reakcję w ciągu około 16 godzin. Otrzymaną trójkloroetylową pochodną benzodwuazepiny wyosabia się przez odsączenie nierozpuszczalnych soli, odparowanie przesącza, selektywne jego ekstrahowanie i oczyszczanie metodami chromatograficznymi, np. przez eluowanie z kolumny tlenku glinowego.

Związki o wzorze 2 oraz związki, z których można wytwarzać związki o wzorze 2, np. 2-amino-benzofenony, wytwarza się sposobami analogicznymi do opisanych w literaturze, np. J. Organic Chem. 27, str. 562 i następne oraz str. 3181 i następne.

Do utleniania 1,4-benzodwuazepin o wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie w celu otrzymania odpowiadających im 4-tlenków, stosuje się kwasy nadtlenowe, korzystnie np. kwas nadoctowy.

Sposobem według wynalazku związki o wzorze 1, w którym R₁, R₂, X i Y mają wyżej podane znaczenie wytwarza się również na drodze kondensacji związków o ogólnym wzorze 3, w którym X i Y mają wyżej podane znaczenie, ze związkami o ogólnym wzorze 4, w którym R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie, a L oznacza grupę aminową, ewentualnie ochronioną, po czym otrzymaną 1,4-benzodwuazepinę o wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, ewentualnie utlenia się na 4-tlenek lub otrzymany 4-tlenek redukuje do 1,4-benzodwuazepiny o wzorze 1, przy czym otrzymane związki można przeprowadzać w ich sole.

Reakcję kondensacji związków o wzorze 3 i 4 można też prowadzić w ten sposób, że do mieszaniny reakcyjnej dodaje się amoniaku, albo otrzymany produkt poddaje reakcji z amoniakiem, po czym otrzymaną pochodną 1,4-benzodwuazepiny o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza w jej 4-tlenek albo otrzymane związki przeprowadza w sole.

Kondensacji ze związkiem o wzorze 4, w którym R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie, a L oznacza atom chlorowca, można poddawać związek o wzorze 5, w którym X i Y mają wyżej podane znaczenie. I w takim przypadku otrzymany związek o wzorze 1 można przeprowadzać w jego 4-tlenek lub 4-tlenek redukować do związku o wzorze 1 albo otrzymane związki przeprowadzać w ich sole.

Inny sposób kondensacji polega na tym, że związek o ogólnym wzorze 6, w którym R₁, R₂, X i Y mają wyżej podane znaczenie, a L oznacza grupę aminową, ewentualnie ochronioną, poddaje się kondensacji wewnątrzcząsteczkowej i otrzymaną 1,4-benzodwuazepinę o wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, utlenia na 4-tlenek lub otrzymany 4-tlenek redukuje w celu otrzymania 1,4-benzodwuazepiny o wzorze 1, po czym otrzymany związek przeprowadza się ewentualnie w sól. Proces takiej kondensacji można też prowadzić w obecności amoniaku.

Wewnątrzcząsteczkowej kondensacji można też poddawać związki o ogólnym wzorze 7, w którym R₁, R₂, X i Y mają wyżej podane znaczenie, a L oznacza atom chlorowca, po czym otrzymaną 1,4-benzodwuazepinę o wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, utlenia się do 4-tlenku lub otrzymany 4-tlenek redukuje w celu otrzymania pochodnej o wzorze 1. Otrzymane 1,4-benzodwuazepiny lub ich 4-tlenki ewentualnie przeprowadza się w sole.

Zgodnie z wynalazkiem związki o wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie wytwarza się również w ten sposób, że związek o ogólnym wzorze 8, w którym X i Y mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z bezwodnikiem, siarczkiem lub halogenkiem kwasu alkanokarboksylowego, po czym w otrzymanym związku o ogólnym wzorze 1 zestryfikowaną grupę wodorotlenową przeprowadza się ewentualnie w wolną grupę wodorotlenową i ewentualnie przez ponowną estryfikację przekształca w inną grupę alkanoiloksyłową. Otrzymaną pochodną 1,4-benzodwuazepiny o wzorze 1 przeprowadza się ewentualnie w jej 4-tlenek i otrzymany związek przekształca w sól.

Odmiana sposobu według wynalazku polega na tym, że związek o ogólnym wzorze 3, w którym X i Y mają wyżej podane znaczenie, poddaje się kondensacji ze związkiem o ogólnym wzorze 9, w którym R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie, a R' oznacza niższy rodnik alkilowy, zwłaszcza rodnik etylowy, albo z solą addycyjną, korzystnie z chlorowodorkiem, zwłaszcza z chlorkiem, związku o wzorze 9, w którym R₁, R₂ i R' mają wyżej podane znaczenie. Reakcję tę można prowadzić w jednym stadium, jak to uwidacznia schemat 1 na rysunku, albo w dwóch stadiach, jako to uwidacznia schemat 2. Przy prowadzeniu procesu w dwóch stadiach w pierwszym stadium acyluje się benzofenon, otrzymując związek pośredni, który w drugim stadium procesu poddaje się cyklizacji wewnątrzcząsteczkowej.

Zamiast estrów o wzorze 9, można stosować inne, zdolne do reakcji pochodne, np. halogenki lub

wolne kwasy o wzorach 11, 12, 13, 14, 15 lub 16, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie.

Reakcję związku o wzorze 3, ze związkiem o wzorze 16 przedstawia schemat 3. W pierwszym stadium tego procesu otrzymuje się związek pośredni, który następnie poddaje się reakcji z amoniakiem, otrzymując związek o wzorze 1, w którym R_1 , R_2 , X i Y mają wyżej podane znaczenie. Jeżeli w procesie tym zamiast związku o wzorze 3 stosuje się związek o wzorze 5, w którym X i Y mają wyżej podane znaczenie, to otrzymuje się 4-tlenek związku o wzorze 1, w którym R_1 , R_2 , X i Y mają wyżej podane znaczenie.

W procesach tych grupę aminową związku o wzorze 4 w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, a L oznacza grupę aminową, zwłaszcza w pierwszym stadium procesu prowadzonego zgodnie ze schematem 2, grupę aminową związku wyjściowego korzystnie chroni się przez utworzenie soli addycyjnej lub przez podstawienie grupami ochronnymi, które ulegają odszczepieniu w warunkach procesu. Takimi grupami ochronnymi są korzystnie grupy acylowe, takiej jak grupa karbo-benzoksylova lub ftaloilowa.

Druga odmiana sposobu według zastrz. 1 polega na tym, że związek o ogólnym wzorze 3, w którym X i Y mają wyżej podane znaczenie, poddaje się kondensacji ze związkiem o ogólnym wzorze 10, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, a Hal oznacza atom chloru, bromu lub jodu i otrzymany związek o wzorze 6, w którym X, Y, R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, a L oznacza atom chloru, bromu lub jodu, poddaje się następnie reakcji z amoniakiem.

Schemat 4 przedstawia reakcję wewnątrzcząsteczkowej kondensacji związku o wzorze 6, w którym L oznacza grupę aminową, ale jak wyżej wspomniano, można też stosować związek, w którym L oznacza grupę, którą można na drodze reakcji z amoniakiem przekształcać w grupę aminową. W takim przypadku reakcję prowadzi się w obecności amoniaku. Opisane wyżej procesy kondensacji prowadzi się korzystnie ogrzewając reagenty w środowisku obojętnego rozpuszczalnika.

Związki wyjściowe o wzorach 3, 5, 6 i 7 wytwarza się metodami stosowanymi do wytwarzania analogicznych związków nie zawierających podstawnika trójfluoroetylowego. Tak np. poddając trójfluoroetyloanilinę reakcji z chlorkiem benzoilu, otrzymuje się związek o wzorze 3. Reakcja ta przebiega według schematu 5, przy czym symbole X i Y występujące we wzorach w tym schemacie mają wyżej podane znaczenie.

Trójfluoroetyloanilinę wytwarza się działając na p-chloroanilinę trójfluoroetylosulfonianem trójchlorometylu, jak to omówiono niżej w przykładzie X. W analogiczny sposób można trójfluorotylować inne podstawione aniliny, takie jak o-chloroanilina, m-nitroanilina, p-trójfluorometyloanilina, p-bromoanilina, o-nitroanilina, m-izopropoksyanilina, o-jodoanilina, m- lub p-fluoroanilina, m-trójbutoksyanilina, p-etyloanilina, o-pentyloanilina lub p-nitroanilina. Otrzymane związki poddaje się reakcji z chlorkiem benzoilu, otrzymując związki

o wzorze 3, w których podstawnik X o znaczeniu wyżej podanym uzyskuje się w pozycjach 6-9.

Stosując zaś odpowiednio podstawiony chlorek benzoilu, zawierający podstawniki takie, jak podano dla symbolu Y, otrzymuje się związki o wzorze 3, zawierające również podstawniki Y o wyżej podanym znaczeniu.

Związki o wzorze 3 lub o wzorze 5 można również wytwarzać przez wprowadzanie grupy trójfluoroetylowej do odpowiadających im związków nie mających tej grupy. Związki o wzorach 6 lub 7 wytwarza się także przez reakcję związków o wzorach 3 lub 5 ze związkami o wzorze 4, w których to wzorach wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie.

Związki o wzorze 1, w którym X i Y mają wyżej podane znaczenie, a jeden z symboli R_1 i R_2 oznacza atom wodoru, zaś drugi oznacza wolną grupę wodorotlenową lub niższą grupę alkanoloksylova, otrzymuje się zgodnie z wynalazkiem w ten sposób, że związek o ogólnym wzorze 8, w którym X i Y mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z bezwodnikiem, siarczkiem lub halogenkiem kwasu karboksylowego i w otrzymanym związku o wzorze 1, w którym R_1 lub R_2 oznacza grupę alkanoloksylova, ewentualnie grupę tę zmydla się, przeprowadzając ją w wolną grupę wodorotlenową, albo też w otrzymanym związku o wzorze 1, w którym R_1 lub R_2 oznacza wolną grupę wodorotlenową, ewentualnie grupę tę estryfikuje się, w celu otrzymania związku o wzorze 1 w postaci estru. Przykład takiej reakcji przedstawia schemat 6. Proces ten prowadzi się korzystnie ogrzewając związek o wzorze 8, z bezwodnikiem kwasowym, np. bezwodnikiem octowym, otrzymując związek o wzorze 1, w którym X i Y mają wyżej podane znaczenie, jeden z symboli R_1 i R_2 oznacza atom wodoru, a drugi grupę alkanoloksylova. Otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w związek o wzorze 1, w którym X i Y mają wyżej podane znaczenie, jeden z symboli R_1 i R_2 oznacza atom wodoru, a drugi wolną grupę wodorotlenową.

Wyjściowe związki o wzorze ogólnym 8, w którym X i Y mają wyżej podane znaczenie, wytwarza się przez wprowadzanie grupy trójfluoroetylowej do 4-tlenku 1,4-benzodwuzapiny o ogólnym wzorze 8, w którym X i Y mają wyżej podane znaczenie, albo przez utlenianie związków o ogólnym wzorze 18, w którym X i Y mają wyżej podane znaczenie. Jako środek utleniający stosuje się kwas nadtlenowy, korzystnie kwas nadoctowy.

Związki o wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają znaczenie podane na wstępie, wytwarza się również w ten sposób, że związek o wzorze 3, w którym X i Y mają wyżej podane znaczenie, kondensuje się ze związkiem o wzorze 17, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie i otrzymany związek o ogólnym wzorze 19, w którym X, Y, R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się wewnątrzcząsteczkowej kondensacji, otrzymując 4-tlenek związku o wzorze 1.

Ze związków o wzorze 1 szczególnie cenne właściwości mają takie związki jak 7-chloro-1,3-dwu-

wodoro-5-fenilo-1-(2,2,2-trójf fluoroetylo)-2H-1,4-benzodwuazepinon-2, 7-chloro-1,3-dwuowodoro-5-fenilo-1-(2,2,2-trójf fluoroetylo)-3-acetoksy-2H-1,4-benzodwuazepinon-2, 7-chloro-1,3-dwuowodoro-5-fenilo-1-(2,2,2-trójf fluoroetylo)-3-hydroksy-2H-1,4-benzodwuazepinon-2 i 7-chloro-1,3-dwuowodoro-5-o-fluorofenilo-1-(2,2,2-trójf fluoroetylo)-2H-1,4-benzodwuazepinon-2.

Trzy pierwsze z tych związków wykazują obok silnych właściwości przeciwdrgawkowych szczególnie duży margines bezpieczeństwa, określane stosunkiem wielkości dawki powodującej niepożądane efekty uboczne do wielkości dawki powodującej żądane działanie farmakologiczne. Czwarty zaś z tych związków ma szczególnie silne właściwości przeciwdrgawkowe.

7-chloro-1,3-dwuowodoro-5-fenilo-1-(2,2,2-trójf fluoroetylo)-2H-1,4-benzodwuazepinon-2 otrzymuje się korzystnie w ten sposób, że 7-chloro-1,3-dwuowodoro-5-fenilo-2H-1,4-benzodwuazepinon-2 poddaje się reakcji z 1,1,1-trójf fluoro-2-jodoetanem, albo 4-tlenek 7-chloro-1,3-dwuowodoro-5-fenilo-3H-1,4-benzodwuazepinonu-2 poddaje się reakcji z 1,1,1-trójf fluoro-2-jodoetanem i otrzymany 4-tlenek redukuje się, albo 7-chloro-1,3-dwuowodoro-5-fenilo-2H-1,4-benzodwuazepinon-2 poddaje się reakcji z 1,1,1-trójf chloro-2-jodoetanem i w otrzymanym związku wymienia atomy chloru w grupie trójf chloroetylowej na atomy fluoru, działając fluorkiem srebra, albo 4-tlenek 7-chloro-1,3-dwuowodoro-5-fenilo-2H-1,4-benzodwuazepinonu-2 poddaje się reakcji z 1,1,1-trójf chloro-2-jodoetanem i w otrzymanym związku atomy chloru w grupie trójf chloroetylowej wymienia się na atomy fluoru, działając fluorkiem srebra, po czym redukuje się otrzymany 4-tlenek, albo 2-(2,2,2-trójf fluoroetylo)-amino-5-chlorobenzofenon kondensuje się z chlorowodorkiem związku o wzorze 14, w którym R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru, albo 2-(2,2,2-trójf fluoroetylo)-amino-5-chlorobenzofenon kondensuje się w obecności amoniaku ze związkiem o wzorze 16, w którym R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru, albo oksym 2-(2,2,2-trójf fluoroetylo)-amino-5-chlorobenzofenonu kondensuje się ze związkiem o wzorze 16, w którym R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru, po czym otrzymany 4-tlenek redukuje się, albo związek o wzorze 6, w którym X oznacza atom chloru w pozycji 5, Y, R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru, a L oznacza grupę aminową chronioną, w postaci chlorowodorku, poddaje się wewnątrzcząsteczkowej kondensacji albo związek o ogólnym wzorze 6, w którym X oznacza atom chloru w pozycji 5, Y, R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru, a L oznacza atom bromu, poddaje się wewnątrzcząsteczkowej kondensacji i redukuje otrzymany 4-tlenek, albo 2-(2,2,2-trójf fluoroetylo)-amino-4-chlorobenzofenon poddaje się kondensacji ze związkiem o wzorze 17, w którym R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru, po czym otrzymany 4-tlenek redukuje się, albo związek o wzorze 19, w którym X ozna-

cza atom chloru w pozycji 5, a Y, R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru, poddaje się wewnątrzcząsteczkowej kondensacji i redukuje otrzymany 4-tlenek.

7-chloro-1,3-dwuowodoro-5-fenilo-1-(2,2,2-trójf fluoroetylo)-3-acetoksy-2H-1,4-benzodwuazepinon-2 otrzymuje się korzystnie w ten sposób, że 7-chloro-1,3-dwuowodoro-5-fenilo-3-acetoksy-2H-1,4-benzodwuazepinon-2 poddaje się reakcji z 1,1,1-trójf fluoro-2-jodoetanem, albo 4-tlenek 7-chloro-1,3-dwuowodoro-5-fenilo-3-acetoksy-2H-1,4-benzodwuazepinonu-2 poddaje się reakcji z 1,1,1-trójf chloro-2-jodoetanem, po czym w otrzymanym związku atomy chloru w grupie trójf chloroetylowej wymienia się na atomy fluoru, działając fluorkiem srebra, albo 4-tlenek 7-chloro-1,3-dwuowodoro-5-fenilo-3-acetoksy-2H-1,4-benzodwuazepinonu-4 poddaje się reakcji z 1,1,1-trójf chloro-2-jodoetanem i w otrzymanym związku wymienia się atomy chloru w grupie trójf chloroetylowej na atomy fluoru, działając fluorkiem srebra i następnie redukuje się otrzymany 4-tlenek, albo 2-(2,2,2-trójf fluoroetylo)-amino-1-chlorobenzofenon poddaje się kondensacji ze związkiem o wzorze 4, w którym R_1 oznacza atom wodoru, R_2 oznacza grupę acetoksyłową, a L oznacza grupę aminową, chronioną w postaci chlorowodorku, albo 2-(2,2,2-trójf fluoroetylo)-amino-5-chlorobenzofenon poddaje się w obecności amoniaku kondensacji ze związkiem o wzorze 4, w którym R_1 oznacza atom wodoru, R_2 oznacza grupę acetoksyłową, a L oznacza atom bromu, albo oksym 2-(2,2,2-trójf fluoroetylo)-amino-5-chlorobenzofenonu poddaje się kondensacji ze związkiem o wzorze 4, w którym R_1 oznacza atom wodoru, R_2 oznacza grupę acetoksyłową, a L oznacza atom bromu i otrzymany 4-tlenek redukuje się, albo związek o wzorze 6, w którym X oznacza atom chloru w pozycji 5, Y i R_1 oznaczają atomy wodoru, R_2 oznacza grupę acetoksyłową, a L oznacza grupę aminową, chronioną w postaci chlorowodorku, poddaje się wewnątrzcząsteczkowej kondensacji, albo związek o ogólnym wzorze 6, w którym X oznacza atom chloru w pozycji 5, Y i R_1 oznaczają atomy wodoru, R_2 oznacza grupę acetoksyłową, a L oznacza atom bromu, poddaje się wewnątrzcząsteczkowej kondensacji i redukuje otrzymany 4-tlenek, albo 4-tlenek 7-chloro-1,3-dwuowodoro-5-fenilo-1-(2,2,2-trójf fluoroetylo)-2H-1,4-benzodwuazepinonu-2 poddaje się reakcji z bezwodnikiem kwasu octowego, albo 2-(2,2,2-trójf fluoroetylo)-amino-5-chlorobenzofenon poddaje się kondensacji ze związkiem o wzorze 17, w którym R_1 oznacza atom wodoru, a R_2 oznacza grupę acetoksyłową i redukuje otrzymany 4-tlenek, albo związek o wzorze 19, w którym X oznacza atom chloru w pozycji 5, Y i R_1 oznaczają atomy wodoru, a R_2 oznacza grupę acetoksyłową, poddaje się

wewnątrzcząsteczkowej kondensacji i redukuje otrzymany 4-tlenek.

7-chloro-1,3-dwuwodoro-5-fenilo-1-(2,2,2-trójfliuoroetylo)-3-hydroksy-2H-1,4-benzodwuzepinon-2 otrzymuje się w ten sposób, że 7-chloro-1,3-dwuwodoro-5-fenilo-3-hydroksy-2H-1,4-benzodwuzepinon-2 poddaje się reakcji z 1,1,1-trójfliuoro-2-jodoetanem, albo 4-tlenek 7-chloro-1,3-dwuwodoro-5-fenilo-3-hydroksy-2H-1,4-benzodwuzepinonu-2 poddaje się reakcji z 1,1,1-trójfliuoro-2-jodoetanem, po czym redukuje się otrzymany 4-tlenek, albo 7-chloro-1,3-dwuwodoro-5-fenilo-3-hydroksy-2H-1,4-benzodwuzepinon-3 poddaje się reakcji z 1,1,1-trójfliuoro-2-jodoetanem i w otrzymanym związku atomy chloru w grupie trójfliuoroetylowe wymienia się na atomy fluoru, działając fluorkiem srebra, albo 4-tlenek 7-chloro-1,3-dwuwodoro-5-fenilo-3-hydroksy-2H-benzodwuzepinonu-2 poddaje się reakcji z 1,1,1-trójjchloro-2-jodoetanem po czym w otrzymanym związku atomy chloru w grupie trójjchloroetylowej wymienia się na atomy fluoru działając fluorkiem srebra, a następnie redukuje się otrzymany 4-tlenek, albo 2-(2,2,2-trójfliuoroetylo)-amino-5-chlorobenzofenon kondensuje się z chlorowodorkiem związku o wzorze 4, w którym R_1 oznacza atom wodoru, R_2 oznacza grupę wodorotlenową, a L oznacza grupę aminową, albo 2-(2,2,2-trójfliuoroetylo)-amino-5-chlorobenzofenon poddaje się w obecności amoniaku kondensacji ze związkiem o wzorze 4, w którym R_1 oznacza atom wodoru, R_2 oznacza grupę wodorotlenową, a L oznacza atom bromu, albo oksym 2-(2,2,2-trójfliuoroetylo)-amino-5-chlorobenzofenonu poddaje się kondensacji ze związkiem o wzorze 4, w którym L oznacza atom bromu, R_1 oznacza atom wodoru, a R_2 oznacza grupę wodorotlenową i otrzymany 4-tlenek redukuje się, albo związek o wzorze 6, w którym L oznacza grupę aminową, chronioną w postaci chlorowodorku, X oznacza atom chloru w pozycji 5, Y i R_1 oznaczają atomy wodoru, a R_2 oznacza grupę wodorotlenową, poddaje się wewnątrzcząsteczkowej kondensacji, albo związek o wzorze 6, w którym L oznacza atom bromu, X oznacza atom chloru w pozycji 5, Y i R_1 oznaczają atomy wodoru, a R_2 oznacza grupę wodorotlenową, poddaje się wewnątrzcząsteczkowej kondensacji pod działaniem amoniaku, albo związek o wzorze 7, w którym L oznacza atom bromu, X oznacza atom chloru w pozycji 5, Y i R_1 oznaczają atomy wodoru, a R_2 oznacza grupę wodorotlenową, poddaje się wewnątrzcząsteczkowej kondensacji i redukuje otrzymany 4-tlenek, albo związek o wzorze 8, w którym X oznacza atom chloru w pozycji 7, a Y oznacza atom wodoru, poddaje się reakcji z bezwodnikiem kwasu octowego i w otrzymanym związku uwalnia zestryfikowaną grupę wodorotlenową, albo 2-(2,2,2-trójfliuoroetylo)-amino-5-chlorobenzofenon poddaje się kondensacji ze związkiem o wzorze 17, w którym R_1 oznacza atom wodoru, a R_2 oznacza grupę wodorotlenową, albo związek o wzorze 19, w którym X oznacza atom chloru w pozycji 5, Y i R_1 oznaczają atomy wodoru, a R_2 oznacza grupę wodorotlenową, poddaje się we-

wnątrząsteczkowej kondensacji i redukuje otrzymany 4-tlenek.

7-chloro-1,3-dwuwodoro-5-o-fluorofenilo-1-(2,2,2-trójfliuoroetylo)-2H-1,4-benzodwuzepinon-2 wytwarza się korzystnie w ten sposób, że 7-chloro-1,3-dwuwodoro-5-o-fluorofenilo-2H-1,4-benzodwuzepinon-2 poddaje się reakcji z 1,1,1-trójfliuoro-2-jodoetanem, albo 4-tlenek 7-chloro-1,3-dwuwodoro-5-o-fluorofenilo-2H-1,4-benzodwuzepinonu-2 poddaje się reakcji z 1,1,1-trójfliuoro-2-jodoetanem, po czym redukuje się otrzymany 4-tlenek, albo 7-chloro-1,3-dwuwodoro-5-o-fluorofenilo-2H-1,4-benzodwuzepinon-2 poddaje się reakcji z 1,1,1-trójjchloro-2-jodoetanem i w otrzymanym związku atomy chloru w grupie trójjchloroetylowej wymienia się na atomy fluoru, działając fluorkiem srebra, albo 4-tlenek 7-chloro-1,3-dwuwodoro-5-o-fluorofenilo-2H-1,4-benzodwuzepinonu-2 poddaje się reakcji z 1,1,1-trójjchloro-2-jodoetanem, po czym w otrzymanym związku atomy chloru w grupie trójjchloroetylowej wymienia się na atomy fluoru, działając fluorkiem srebra i otrzymany 4-tlenek redukuje się, albo związek o wzorze 3, w którym X oznacza atom chloru w pozycji 5, a Y oznacza atom fluoru w pozycji 2', poddaje się kondensacji z chlorowodorkiem związku o wzorze 4, w którym R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru, a L oznacza grupę aminową, albo związek o wzorze 3, w którym X oznacza atom chloru w pozycji 5, a Y oznacza atom fluoru w pozycji 2', poddaje się w obecności amoniaku kondensacji ze związkiem o wzorze 4, w którym R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru, a L oznacza atom bromu, albo związek o wzorze 5, w którym X oznacza atom chloru w pozycji 5, a Y oznacza atom fluoru w pozycji 2', kondensuje się ze związkiem o wzorze 4, w którym R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru, a L oznacza atom bromu, po czym redukuje się otrzymany 4-tlenek, albo związek o wzorze 6, w którym X oznacza atom chloru w pozycji 5, Y oznacza atom fluoru w pozycji 2', R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru, a L oznacza grupę aminową chronioną w postaci chlorowodorku, poddaje się wewnątrzcząsteczkowej kondensacji, albo związek o wzorze 6, w którym X oznacza atom chloru w pozycji 5, Y oznacza atom fluoru w pozycji 2', R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru, a L oznacza atom bromu, poddaje się wewnątrzcząsteczkowej kondensacji pod działaniem amoniaku, albo związek o ogólnym wzorze 7, w którym X oznacza atom chloru w postaci 5, Y oznacza atom fluoru w pozycji 2', R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru, a L oznacza atom bromu, poddaje się wewnątrzcząsteczkowej kondensacji i redukuje otrzymany 4-tlenek, albo związek o wzorze 3, w którym X oznacza atom chloru w pozycji 5, Y oznacza atom fluoru w pozycji 2', poddaje się kondensacji ze związkiem o wzorze 17, w którym R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru, po czym redukuje się otrzymany 4-tlenek, albo związek o wzorze 19, w którym X oznacza atom chloru w pozycji 5, Y oznacza atom fluoru w pozycji 2', a R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru, poddaje się wewnątrzcząsteczkowej kondensacji i redukuje otrzymany 4-tlenek.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku działają na centralny układ nerwowy, co stwierdzono w standardowych badaniach farmakologicznych i są użyteczne jako środki uspokajające i przeciwlękowe w stanach niepokoju.

Ponadto związki te wykazują użyteczne właściwości przeciwdrgawkowe i rozluźniające. W wyniku badań farmakologicznych stwierdzono znaczne różnice w wielkościach dawki leczniczej tych związków i dawki wywołującej szkodliwy skutek neurologiczny. Mianowicie współczynnik terapeutyczny, to jest stosunek wielkości dawki progowej potrzebnej dla wywołania szkodliwego działania neurologicznego do wielkości dawki progowej wywierającej działanie uspokajające, jest dla związków o wzorze 1 znacznie wyższy niż u analogicznych związków znanych.

W szczególności współczynnik terapeutyczny 7-chloro-1,3-dwuwodoro-5-fenilo-1-(2,2,2-trójfluoroetylo)-2H-1,4-dwuzapinonu-2 ma wartość około 13, co oznacza, że dawka neurologicznie szkodliwa jest około 13-krotnie wyższa od dawki wystarczającej do wywołania działania uspokajającego. Stwierdzono ponadto, że przy wielokrotnym podawaniu leku w trakcie badań działania przeciwdrgawkowego, zwierzęta doświadczalne nie przestają reagować na te leki.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku korzystnie podaje się doustnie w postaciach takich jak tabletki, kapsułki, eliksiry oraz roztwory. Jednostka dozownicza może zawierać typowe dodatki obojętne takie jak skrobia, żywice roślinne oraz zwykle stosowane nośniki alkoholowe. Ponadto związki wytwarzane sposobem według wynalazku można łączyć w jednostce dozownicznej z innym środkiem czynnym pod względem terapeutycznym. Wielkość dawki zależy od pacjenta i jego stanu. Zwykle dawka dzienna wynosi około 0,1–1,0 mg/kg wagi, przy czym stosuje się ją w 3 lub 4 dawkach jednorazowych.

Sposób wynalazku jest dokładniej wyjaśniony w niżej podanych przykładach.

Przykład I. 3,9 g metalicznego sodu rozpuszcza się w 500 ml metanolu i do otrzymanego roztworu metanolu sodowego dodaje się 39 g 7-chloro-1,3-dwuwodoro-5-fenilo-2H-1,4-benzodwuzapinonu-2. Następnie mieszaninę reakcyjną odparowuje się do sucha, pozostałość rozpuszcza w 170 ml dwumetyloformamidu, dodaje 30 g jodku 2,2,2-trójfluoroetylu, miesza w temperaturze pokojowej w ciągu 0,5 godziny i następnie ogrzewa w temperaturze 60–70°C w ciągu 7 godzin. Następnie dodaje się 19 g jodku 2,2,2-trójfluoroetylu i kontynuuje ogrzewanie oraz mieszanie w temperaturze 60–70°C w ciągu dalszych 16 godzin.

Mieszaninę reakcyjną filtruje się, przesącza odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha, po czym suchą pozostałość uciera się z wodą i ekstrahuje eterem etylowym. Wyciąg eterowy przemywa się wodą, osusza nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje rozpuszczalnik. Suchą pozostałość ponownie ekstrahuje się eterem etylowym, filtruje i przesącza odparowuje do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w benzenie

i rozdziela metodą chromatograficzną na 300 g tlenku glinu w szklanej kolumnie o średnicy 3,8 cm, otrzymując surowy produkt. Wymywanie przeprowadza się za pomocą benzenu. Po krystalizacji surowego produktu z mieszaniny acetonu z eterem naftowym otrzymuje się 7-chloro-1,3-dwuwodoro-5-fenilo-1-(2,2,2-trójfluoroetylo)-2H-1,4-benzodwuzapinon-2.

Ten sam związek można otrzymać również w ten sposób, że 38,6 g 2'-benzylo-5'-chloro-p-toluenosulfamidu oraz 5,4 g metanolanu sodowego ogrzewa się do wrzenia w 250 ml benzenu pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny, po czym dodaje 42 g jodku 2,2,2-trójfluoroetylu i mieszając utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 12 godzin. Mieszaninę po reakcji ochładza się, odsącza stałe składniki, z przesączu odparowuje rozpuszczalnik, pozostałość rozpuszcza w 100 ml stężonego kwasu siarkowego i ogrzewa na łaźni parowej w ciągu 25 minut. Ochłodzony roztwór wlewa się do 1 litra wody, alkalizuje amoniakiem i ekstrahuje za pomocą chloroformu. Wyciąg chloroformowy przemywa się wodą, osusza nad bezwodnym siarczanem sodowym i po odparowaniu chloroformu otrzymuje się 2-(2,2,2-trójfluoroetylo)-amino-5-chlorobenzofenon o temperaturze topnienia 96–98°C.

29,5 g otrzymanego chlorobenzofenonu oraz 21 g chlorowodoru estru etylowego glicyny rozpuszcza się w 200 ml pirydyny. Otrzymany roztwór utrzymuje się mieszając w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15 godzin. Podczas pierwszych 4 godzin odbiera się 50 ml rozpuszczalnika i dodaje taką samą ilość pirydyny. Następnie roztwór odparowuje się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość uciera z wodą, ekstrahuje eterem, odsącza składniki stałe i oddziela warstwę organiczną. Warstwę wodną alkalizuje się do wartości pH 8–8,5 po czym roztwór ekstrahuje się eterem. Wyciągi eterowe łączy się, przemywa wodą i osusza bezwodnym siarczanem sodowym.

Dalsze oczyszczanie przeprowadza się metodą chromatograficzną w sposób opisany powyżej, otrzymując 4,1 g 7-chloro-1,3-dwuwodoro-4-fenilo-1-(2,2,2-trójfluoroetylo)-2H-1,4-benzodwuzapinonu-2 o temperaturze topnienia 163–165°C.

Przykład II. W 1250 ml kwasu octowego rozpuszcza się 50 g 7-chloro-1,3-dwuwodoro-5-fenilo-2H-1,4-benzodwuzapinonu-2, roztwór lekko oziębia i mieszając dodaje 50 ml 40% kwasu nadoctowego. Roztwór utrzymuje się w temperaturze pokojowej w ciągu 24 godzin i następnie mieszając traktuje 10 ml wody. Otrzymaną zawiesinę zobojętnia się węglanem sodowym i filtruje. Osad przemywa się wodą, po czym z alkoholu krystalizuje się 4-tlenek 7-chloro-1,3-dwuwodoro-5-fenilo-2H-1,4-benzodwuzapinonu-2 do wykorzystania w następnym etapie syntezy.

3,9 g metalicznego sodu rozpuszcza się w 500 ml metanolu, dodaje mieszając 38,6 g 4-tlenku 7-chloro-1,3-dwuwodoro-5-fenilo-2H-1,4-benzodwuzapinonu-2, odparowuje metanol i pozostałość rozpuszcza w 170 ml dwumetyloformamidu. Następnie dodaje się 30 g jodku 2,2,2-trójfluoroetylu, miesza

w temperaturze pokojowej w ciągu 0,5 godziny, następnie mieszając ogrzewa w temperaturze 60—70°C w ciągu 7 godzin, po czym dodaje jeszcze 19 g jodku 2,2,2-trójfliuoroetylu i mieszając ogrzewa w temperaturze 60—70°C w ciągu 16 godzin. Części nierozpuszczone odsąca się, przesącz odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha, pozostałość uciera się z wodą, ekstrahuje eterem, roztwór eterowy przemywa wodą, osusza nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje do sucha. Pozostałość uciera się z eterem i sączy. Przesącz ponownie odparowuje się, a pozostałość rozpuszcza się w benzenie i chromatografuje na 300 g tlenku glinu w szklanej kolumnie o średnicy 3,8 cm. Produkt otrzymuje się przez wymycie kolumny benzenem. Po przekrystalizowaniu surowego produktu z mieszaniny acetonu z eterem naftowym otrzymuje się czysty 4-tlenek 7-chloro-1,3-dwuwodoro-5-fenilo-1-(2,2,2-trójfliuoroetylo)-2H-1,4-benzodwuzapinonu-2 o temperaturze topnienia 192—194°C.

Przykład III. 10 g 4-tlenku 7-chloro-1,3-dwuwodoro-5-fenilo-1-(2,2,2-trójfliuoroetylo)-2H-1,4-benzodwuzapinonu-2 miesza się z 100 ml bezwodnika octowego i mieszając ogrzewa, otrzymaną zawiesinę na łaźni parowej w ciągu 30 minut. Następnie oziębia się i odsąca produkt. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny acetonu z eterem naftowym otrzymuje się 7,5 g 3-acetoksy-7-chloro-1,3-dwuwodoro-5-fenilo-1-(2,2,2-trójfliuoroetylo)-2H-1,4-benzodwuzapinonu-2 o temperaturze topnienia 193—194°C.

Przykład IV. 5 g 3-acetoksy-7-chloro-1,3-dwuwodoro-5-fenilo-1-(2,2,2-trójfliuoroetylo)-2H-1,4-benzodwuzapinonu-2 otrzymanego w sposób opisany w przykładzie III przeprowadza się w stan zawiesiny w 100 ml alkoholu, po czym mieszając dodaje się równoważną ilość 5% roztworu wodorotlenku sodowego. Mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się wodą aż produkt zostanie całkowicie wytrącony. Produkt odsąca się, przemywa wodą, suszy na powietrzu i przekrystalizowuje z heksanu, otrzymując 3,0 g 7-chloro-1,3-dwuwodoro-3-hydroksy-5-fenilo-1-(2,2,2-trójfliuoroetylo)-2H-1,4-benzodwuzapinonu-2 o temperaturze topnienia 186—187°C.

Przykład V. 3,7 g 7-chloro-1,3-dwuwodoro-3-hydroksy-5-fenilo-1-(2,2,2-trójfliuoroetylo)-2H-1,4-benzodwuzapinonu-2 przeprowadza się w stan zawiesiny w 25 ml benzenu i dodaje 1 ml chlorku propionylu. Mieszaninę reakcyjną podgrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez okres 2 godzin, oziębia i rozcieńcza heksanem do chwili rozpoczęcia się krystalizacji. Po oziębieniu i przefiltrowaniu otrzymuje się 3-propionylkso-7-chloro-1,3-dwuwodoro-5-fenilo-1-(2,2,2-trójfliuoroetylo)-2H-1,4-benzodwuzapinonu-2.

Przykład VI. 23,2 g 2-amino-5-chlorobenzofenonu rozpuszcza się w 200 ml pirydyny, dodaje 22,9 chlorowodoru estru etylowego alaniny i mieszaninę reakcyjną utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, przy czym powoli oddestylowuje około 40 ml rozpuszczalnika. Ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną kontynuuje się w su-

mie w ciągu około 15 godzin, po czym mieszaninę reakcyjną ochładza się i odparowuje pod obniżonym ciśnieniem do sucha.

Następnie do pozostałości dodaje się wody i ekstrahuje eterem. Po odsączeniu ewentualnych składników stałych oddziela się warstwę wodną od organicznej. Wartość pH warstwy wodnej nastawia się na 8—8,5 i ekstrahuje mieszaninę eterem. Połączone wyciągi eterowe przemywa się wodą, suszy, filtruje i zateża do konsystencji krystalizującej brei. Otrzymuje się 7-chloro-1,3-dwuwodoro-3-metylo-5-fenilo-2H-1,4-benzodwuzapinon-2, który zostaje wykorzystany w następnym etapie syntezy.

Sporządza się roztwór metanolanu sodowego przez rozpuszczenie 1 g sodu metalicznego w 125 ml metanolu. Do roztworu tego dodaje się 98 g 7-chloro-1,3-dwuwodoro-3-metylo-5-fenilo-2H-1,4-benzodwuzapinonu-2 i roztwór odparowuje do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w 45 ml dwumetyloformamidu, dodaje 8 g jodku 2,2,2-trójfliuoroetylu, miesza w temperaturze pokojowej przez okres 0,5 godziny i następnie ogrzewa w temperaturze 60—70°C w ciągu 7 godzin. Z kolei dodaje się jeszcze 5 g jodku 2,2,2-trójfliuoroetylu i kontynuuje podgrzewanie oraz mieszanie w temperaturze 60—70°C przez dalsze 16 godzin. Postępując dalej w sposób opisany w przykładzie I otrzymuje się 7-chloro-1,3-dwuwodoro-3-etylo-5-fenilo-1-(2,2,2-trójfliuoroetylo)-2H-1,4-benzodwuzapinon-2.

Przykład VII. Do roztworu metanolanu sodowego, otrzymanego przez rozpuszczenie 2,4 metalicznego sodu w 400 ml metanolu, dodaje się 23,6 g 1,3-dwuwodoro-5-fenilo-2H-1,4-benzodwuzapinonu-2 i mieszaninę reakcyjną odparowuje do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w 150 ml dwumetyloformamidu i dodaje 25 g jodku 2,2,2-trójfliuoroetylu. Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 0,5 godziny i następnie ogrzewa w temperaturze 60—70°C w ciągu 7 godzin. Następnie dodaje się 15 g jodku 2,2,2-trójfliuoroetylu i miesza w temperaturze 60—80° w ciągu dalszych 16 godzin. Stałe składniki odsąca się, a filtrat odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha. Pozostałość uciera się z wodą i poddaje ekstrakcji eterem etylowym. Wyciąg eterowy przemywa się wodą, osusza nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje rozpuszczalnik do sucha. Pozostałość ponownie poddaje się ekstrakcji eterem etylowym, otrzymany wyciąg sączy w celu usunięcia ewentualnych składników stałych i następnie odparowuje ponownie do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w benzenie i chromatografuje na kolumnie zawierającej 300 g tlenku glinu w sposób opisany w poprzednich przykładach. Otrzymuje się 1,3-dwuwodoro-5-fenilo-1-(2,2,2-trójfliuoroetylo)-2H-1,4-benzodwuzapinon-2 o temperaturze topnienia 137,5—138,5°C.

Przykład VIII. 5 g produktu otrzymanego w sposób opisany w przykładzie VII rozpuszcza się w 125 ml kwasu octowego, lekko oziębia i dodaje 5 ml 40% kwasu nadoctowego. Roztwór utrzymuje się w temperaturze pokojowej w ciągu 24

godzin i następnie wytrąca produkt dodając 1 litr zimnej wody, po czym mieszaninę poreakcyjną zobojętnia się roztworem węgla sodowego. Wytrącony osad odsacza się, przemycza wodą i przekrystalizowuje z alkoholu, otrzymując żądany 4-tlenek 1,3-dwuwodoro-5-fenilo-1-(2,2,2-trójfluoroetylo)-2H-1,4-benzodwuzepinonu-2.

Przykład IX. A. 120 g chlorku trójchlorometylosulfonury oraz 50 g 2,2,2-trójfluoroetanolu miesza się ze 150 ml wody i miesząc ogrzewa do temperatury 50°C, po czym wkrapla się 44 g 50% roztworu wodorotlenku sodowego.

Mieszaninę reakcyjną miesza się przez okres 2 godzin utrzymując temperaturę 40–45°C. Następnie warstwę rozdziela się, warstwę organiczną przemycza rozcieńczonym roztworem wodorotlenku amonowego, a następnie wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i poddaje destylacji. Otrzymuje się 2,2,2-trójfluoroetylosulfonian trójchlorometylu o temperaturze wrzenia 84–86°C/20 mm, mający współczynnik refrakcji $n_D^{25} = 1,4275$.

B. 100 g 2-amino-5-chlorobenzofenonu miesza się 61 g 2,2,2-trójfluoroetylosulfonianu trójchlorometylu, ogrzewa do temperatury 160°C i miesząc utrzymuje w tej temperaturze przez okres 5 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną ochładza się do temperatury pokojowej i dodaje 2 litry eteru etylowego, przesącza i przesącz odparowuje w celu usunięcia większości eteru. Z kolei dodaje się 500 ml benzenu i otrzymaną mieszaninę filtruje. Przesącz zateża się tak, aby otrzymać 80 g oleistej pozostałości, którą rozpuszcza się w minimalnej ilości mieszaniny heksanu z benzenem 2:1. Przygotowuje się kolumnę chromatograficzną z 1000 g żelu krzemionkowego w mieszaninie heksanu z benzenem 2:1 i do kolumny wprowadza otrzymaną mieszaninę. Następnie kolumnę wymywa się mieszaniną heksanu z benzenem 2:1, odbierając frakcje po 750 ml. Przebieg wymywania kontroluje się poddając próbkę z każdej frakcji badaniom w podczerwieni, metodą chromatografii cienkowarstwowej oraz oznaczając temperaturę topnienia. Odpowiednie frakcje łączy się, odparowuje do sucha i pozostałość przekrystalizowuje, otrzymując 40,2 g 2-(2,2,2-trójfluoroetyloamino)-5-chlorobenzofenonu o temperaturze topnienia 99–100°C.

C. 40 g produktu otrzymanego w etapie B rozpuszcza się w 750 ml benzenu i dodaje 31 g bromku bromoacetylu. Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez okres 3 godzin, oziębia i trzykrotnie przemycza wodą w całkowitej ilości około 450 ml. Następnie roztwór benzenowy osusza się nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje do sucha. Pozostałość przekrystalizowuje się z heksanu, otrzymując 52,1 g 2-[N-(2,2,2-trójfluoroetylo)-2-bromoacetamido]-5-chlorobenzofenonu o temperaturze topnienia 115–117°C.

D. 52 g produktu otrzymanego w etapie C rozpuszcza się w 1 litrze chloroformu i przez roztwór ten przepuszcza gazowy amoniak za pomocą bełkotki w temperaturze pokojowej przez okres 18 godzin. Następnie chloroform odparowuje się pod

obniżonym ciśnieniem, pozostałość przemycza wodą, poddaje ekstrakcji eterem i wyciąg eterowy przemycza wodą. Roztwór eterowy osusza się nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje do sucha. Pozostałość przekrystalizowuje się z mieszaniny acetonu z eterem naftowym, otrzymując 30 g 7-chloro-1-(2,2,2-trójfluoroetylo)-5-fenilo-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzepinonu-2 o temperaturze topnienia 164–166°C.

10 Przykład X. A. Do roztworu 319 g p-chloroaniliny w 800 ml toluenu ogrzewanego do wrzenia pod chłodnicą zwrotną wkrapla się miesząc 286 g trójfluoroetylosulfonianu trójchlorometylu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu 10 go-
15 dzin, oziębia, odsacza składniki stałe i filtrat ekstrahuje rozcieńczonym roztworem kwasu solnego. Po odparowaniu toluenu pozostałość destyluje się pod obniżonym ciśnieniem, otrzymując p-chloro-N-(2,2,2-trójfluoroetylo)-anilinę o temperaturze wrze-
20 nia 116–118°C/16 mm Hg.

B. 5 g produktu otrzymanego w etapie A, 15,5 g bezwodnego chlorku glinu i 8,2 g chlorku benzoilu miesza się z 40 ml dwusiarczku węgla w ciągu 3 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin i dodaje lodowato zimnego roztworu kwasu solnego. Po rozdzieleniu warstw oddestylowuje się dwusiarczek węgla, pozostałość rozpuszcza w wodno-alkoholowym roztworze kwasu chlorowodorowego i pod-
30 grzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez okres 1 godziny. Roztwór oziębia się i ekstrahuje eterem etylowym. Wyciąg eterowy przemycza się wodą w celu usunięcia nadmiaru kwasu i odparowuje do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w mi-
35 nimalnej objętości mieszaniny heksanu z benzenem 2:1 i postępując w sposób podany w etapie B przykładu IX, otrzymuje 2-(2,2,2-trójfluoroetyloamino)-5-chlorobenzofenon o temperaturze topnie-
40 nia 100°C.

C. Postępując w sposób opisany w przykładzie IX etap C, lecz stosując 2-(2,2,2-trójfluoroetyloamino)-5-chlorobenzofenon, otrzymuje się 2-[N-(2,2,2-trójfluoroetylo)- α -bromoacetamido]-5-chlorobenzofenon o temperaturze topnienia 114–117°C.

D. Prowadząc proces według przykładu IX, etap D przy użyciu produktu otrzymanego powyżej w etapie C, otrzymuje się 7-chloro-1-(2,2,2-trójfluoroetylo)-5-fenilo-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzepinon-2.
50

Przykład XI. A. Roztwór 20 g p-chloro-N-(2,2,2-trójfluoroetylo)-aniliny otrzymany w przykładzie X, etap A, oraz 19 g bromku bromoacetylu w 400 ml benzenu utrzymuje się w stanie wrze-
55 nia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin, po czym ochładza do temperatury pokojowej. Roztwór przemycza się wodą, osusza pod bezwodnym siarczanem sodowym, odparowuje benzen i krystalizuje pozostałość. Otrzymuje się 30,6 g N-(α -bromoacetamido)-p-chloro-N-(2,2,2-trójfluoroetylo)-aniliny o temperaturze topnienia 57°C.

B. 11 g produktu otrzymanego powyżej w etapie A rozpuszcza się w dwusiarczku węgla, dodaje 13 g bezwodnego chlorku glinu oraz 7 g chlorku benzoilu i miesza w temperaturze pokojowej przez
65

okres 18 godzin. Następnie dodaje się lodowato zimnego rozcieńczonego roztworu kwasu chlorowodorowego i całość miesza przez okres 10—15 minut. Następnie oddziela się warstwę organiczną i postępując dalej w sposób podany w przykładzie IX, etap C, otrzymuje się 5-chloro-2-[N-(2,2,2-trójf fluoroetylo)- α -bromoacetamido]-benzofenon o temperaturze topnienia 115—117°C.

C. Produkt otrzymany powyżej w etapie B rozpuszcza się w chloroformie i roztwór poddaje procesowi opisanemu w przykładzie IX, etap D, otrzymując 7-chloro-1-(2,2,2-trójf fluoroetylo)-5-fenyl-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzapinon-2 o temperaturze topnienia 164—166°C.

Przykład XII. A. 31,4 g 2-(2,2,2-trójf fluoroetyloamino)-5-chlorobenzofenonu oraz 19,4 g chloru N-acetoksy-N-acetoglicylu rozpuszcza się w 500 ml benzenu i otrzymany roztwór utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin, po czym benzen usuwa się pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość przekrystalizowuje się z mieszaniny acetonu i eteru naftowego, otrzymując 2-[2-(N-acetoksyacetamido)-N-(2,2,2-trójf fluoroetylo)-acetamido]-5-chlorobenzofenon.

B. 27 g produktu otrzymanego powyżej w etapie A, rozpuszcza się w 100 ml etanolu, dodaje 10 ml 15% kwasu chlorowodorowego i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15 minut. Następnie mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się wodą i mocno oziebia. Wytrącony osad odsącza się, przemywa ługiem macierzystym, a następnie wodą i suszy w temperaturze 50°C. Po przekrystalizowaniu z alkoholu otrzymuje się żądany 4-tlenek 7-chloro-1-(2,2,2-trójf fluoroetylo)-5-fenyl-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzapinon-2 o temperaturze topnienia 192—194°C.

Przykład XIII. 33,8 g 2-(2,2,2-trójf fluoroetylo)-amino-5-chloro-3'-nitrobenzofenonu i 21,0 g chlorowodoru estru etylowego glicyny rozpuszcza się w 200 ml pirydyny i roztwór utrzymuje mieszając w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15 godzin. Podczas pierwszych 4 godzin ogrzewania ulatnia się około 50 ml pirydyny i ilość tę uzupełnia się dodając nową porcję bezwodnej pirydyny. Mieszaninę po reakcji odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość uciera z wodą i ekstrahuje eterem. Całość przesącza się, oddziela warstwę organiczną, a warstwę wodną alkalizuje do wartości pH 8,0—8,5 i ponownie ekstrahuje eterem. Oba wyciągi eterowe łączy się, przemywa wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostałość ekstrahuje się eterem dwuetylowym, przesącza i odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w benzenie i chromatografuje na 300 g tlenku glinowego w szklanej kolumnie o średnicy 3,8 cm i eluuje benzenem. Otrzymuje się surowy 7-chloro-1,3-dwuwodoro-5-(m-nitrofenyl)-1-(2,2,2-trójf fluoroetylo)-2H-1,4-benzodwuzapinon-2, który po przekrystalizowaniu z mieszaniny acetonu z eterem naftowym daje czysty 7-chloro-1,3-dwuwodoro-5-(m-nitrofenyl)-1-(2,2,2-trójf fluoroetylo)-2H-1,4-benzodwuzapinon-2, o temperaturze topnienia 161—162°C.

Przykład XIV. 30,6 g 2-(2,2,2-trójf fluoroetylo)-amino-5-nitrobenzofenonu i 21,0 g chlorowodoru

ku estru etylowego glicyny rozpuszcza się w 200 ml pirydyny i roztwór miesza w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15 godzin. Podczas pierwszych 4 godzin ulatnia się około 50 ml rozpuszczalnika, toteż dodaje się ponownie odpowiednią ilość bezwodnej pirydyny. Otrzymany roztwór odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość uciera z wodą, ekstrahuje eterem i całość przesącza. Z przesącza oddziela się warstwę organiczną i warstwę wodną alkalizuje do wartości pH 8,0—8,5 i ekstrahuje eterem. Roztwory eterowe łączy się, płucze wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostałość ekstrahuje się eterem dwuetylowym, przesącza wyciąg i odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w benzenie i chromatografuje na 300 g tlenku glinowego w szklanej kolumnie o średnicy 3,8 cm. Eluuje się za pomocą benzenu i produkt przekrystalizowuje z mieszaniny acetonu z eterem naftowym, otrzymując 7-nitro-1,3-dwuwodoro-5-fenyl-1-(2,2,2-trójf fluoroetylo)-2H-1,4-benzodwuzapinon-2 o temperaturze topnienia 230—231°C.

Przykład XV. 3,9 g metalicznego sodu rozpuszcza się w 500 ml metanolu, dodaje 44,2 g 7-chloro-1,3-dwuwodoro-5-o-chlorofenyl-2H-1,4-benzodwuzapinonu-2 i odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w 170 ml dwumetyloformamidu, dodaje 30 g jodku 2,2,2-trójf fluoroetylu i miesza w temperaturze pokojowej w ciągu 0,5 godziny i ogrzewa w ciągu 7 godzin w temperaturze 60—70°C. Następnie dodaje się 19 g jodku 2,2,2-trójf fluoroetylu i mieszając ogrzewa w ciągu 16 godzin w temperaturze 60—70°C. Odsącza się substancję nie rozpuszczoną i przesącz odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość uciera się z wodą, ekstrahuje eterem dwuetylowym, wyciąg suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostałość ekstrahuje się eterem dwuetylowym, przesącza, odparowuje i pozostałość rozpuszcza w benzenie i chromatografuje na 300 g tlenku glinowego w szklanej kolumnie o średnicy 3,8 cm. Eluuje benzenem otrzymuje się surowy 7-chloro-1,3-dwuwodoro-5-o-chlorofenyl-1-(2,2,2-trójf fluoroetylo)-2H-1,4-benzodwuzapinon-2. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny chloroformu z heksanem otrzymuje się czysty 7-chloro-1,3-dwuwodoro-5-fenyl-1-(2,2,2-trójf fluoroetylo)-2H-1,4-benzodwuzapinon-2 o temperaturze topnienia 105—107°C.

Przykład XVI. 3,9 g metalicznego sodu rozpuszcza się w 500 ml metanolu, dodaje 41,8 g 7-chloro-1,3-dwuwodoro-5-o-fluorofenyl-2H-1,4-benzodwuzapinonu-3 i mieszaninę odparowuje do sucha. Pozostałość rozpuszcza się w 170 ml dwumetyloformamidu, dodaje 30 g jodku 2,2,2-trójf fluoroetylu, miesza w temperaturze pokojowej w ciągu 0,5 godziny, po czym ogrzewa w temperaturze 60—70°C w ciągu 7 godzin. Następnie dodaje się 19 g jodku 2,2,2-trójf fluoroetylu i ogrzewa w temperaturze 60—70°C w ciągu 16 godzin, po czym odsącza się osad, a przesącz odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość uciera się z wodą, ekstrahuje eterem dwuetylowym, wyciąg przemywa wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje do sucha. Pozostałość ekstrahuje się

eterem dwuetylowym, przesącza, odparowuje i pozostalaść rozpuszcza w benzenie. Chromatografuje się na 300 g tlenku glinowego w kolumnie szklanej o średnicy 3,8 cm, eluując benzenem. Otrzymuje się surowy 7-chloro-1,3-dwuodoro-5-o-fluorofenilo-1-(2,2,2-trójlfluoroetylo)-2H-1,4-benzodwuzazepinon-2. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny chloroformu z heksanem otrzymuje się czysty 7-chloro-1,3-dwuodoro-5-o-fluorofenilo-1-(2,2,2-trójlfluoroetylo)-2H-benzodwuzazepinon-2 o temperaturze topnienia 120–123°C.

Przykład XVII. Do roztworu 8 g β -oksymu 2-chloroacetamido-5-chlorobenzofenonu w 70 ml dioksanu dodaje się 20 ml 1 n roztworu wodorotlenku sodowego i po upływie 15 godzin rozcieńcza mieszaninę 1 n roztworem wodorotlenku sodowego ochłodzonym lodem i ekstrahuje eterem. Wyciąg eterowy odrzuca się, fazę wodną zakwasza i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Wyciąg steża się do małej objętości i rozcieńcza eterem naftowym, otrzymując 4-tlenek 7-chloro-1,3-dwuodoro-5-fenilo-1-(2,2,2-trójlfluoroetylo)-2H-1,4-benzodwuzazepinonu-2.

Przykład XVIII. 50,0 g 7-chloro-1-(2,2,2-trójlfluoroetylo)-1,3-dwuodoro-5-fenilo-2H-1,4-benzodwuzazepinonu-2 rozpuszcza się w 1250 ml kwasu octowego i miesząc oraz chłodząc do roztworu dodaje się 150 ml 40% kwasu nadoctowego. Mieszaninę pozostawia się na okres 3 dni i wytrąca produkt dodając 10 litrów wody i miesząc. Otrzymałą zawiesinę zubożają wodą. Po przekrystalizowaniu z etanolu otrzymuje się 4-tlenek 7-chloro-1-(2,2,2-trójlfluoroetylo)-1,3-dwuodoro-5-fenilo-2H-1,4-benzodwuzazepinonu-2 o temperaturze topnienia 192–194°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych podstawionych 1,4-benzodwuzazepin o ogólnym wzorze 1, w którym X i Y oznaczają atom wodoru lub chlorowca albo grupę nitrową, a R_1 i R_2 oznaczają niezależnie od siebie atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, albo jeden z symboli R_1 i R_2 oznacza atom wodoru, a drugi oznacza grupę wodorotlenową lub niższą grupę alkanoiloksyłową, jak również 4-tlenków lub soli tych związków, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym X, Y, R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, lub 4-tlenek tego związku, poddaje się procesowi trójlfluoroetylowania przez reakcję ze związkiem o ogólnym wzorze $(\text{Hal})_3\text{C}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{A}$, w którym Hal oznacza atom chlorowca, a A oznacza ugrupowanie organicznego lub nieorganicznego estru, takiego jak chlorek, bromek lub jodek, albo ugrupowanie o wzorze $-\text{OSO}_2\text{M}$, w którym M oznacza rodnik alkilowy, aryłowy, aralkilowy, lub polichlorowcoalkilowy, przy czym jeżeli Hal oznacza atom chlorowca nie będący atomem fluoru, wówczas w otrzymanym związku zastępuje się ten chlorowiec fluorem przez reakcję z fluorkiem srebra, albo związek o ogólnym wzorze 3, w którym X i Y mają wyżej podane znaczenie, poddaje się kondensacji ze związkiem o ogólnym wzorze 4, w którym

R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, a L oznacza grupę aminową, ewentualnie chronioną, albo związek o ogólnym wzorze 3, w którym X i Y mają wyżej podane znaczenie, kondensuje się ze związkiem o ogólnym wzorze 4, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, a L oznacza zdolną do reakcji nieorganiczną lub organiczną grupę estrową, przy czym równocześnie działa się amoniakiem lub otrzymany produkt poddaje działaniu amoniaku, albo związek o ogólnym wzorze 5, w którym X i Y mają wyżej podane znaczenie, kondensuje się ze związkiem o ogólnym wzorze 4, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, a L oznacza atom chlorowca, albo związek o ogólnym wzorze 6, w którym R_1 , R_2 , X i Y mają wyżej podane znaczenie, a L oznacza grupę aminową, ewentualnie chronioną, poddaje się kondensacji wewnątrzcząsteczkowej, albo związek o ogólnym wzorze 6, w którym R_1 , R_2 , X i Y mają wyżej podane znaczenie, a L oznacza zdolną do reakcji nieorganiczną lub organiczną grupę estrową, poddaje się kondensacji wewnątrzcząsteczkowej, działając równocześnie amoniakiem, albo związek o ogólnym wzorze 7, w którym R_1 , R_2 , X i Y mają wyżej podane znaczenie, a L oznacza atom chlorowca, poddaje się kondensacji wewnątrzcząsteczkowej, albo związek o ogólnym wzorze 8, w którym X i Y mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z bezwodnikiem, siarczkiem lub halo-genkiem kwasu alkanokarboksylowego i w otrzymanym związku o wzorze 1 zestryfikowaną grupę wodorotlenową ewentualnie przekształca w wolną grupę wodorotlenową, którą ewentualnie przez ponowną estryfikację przeprowadza się w inną grupę alkanoiloksyłową, przy czym otrzymane 4-tlenki 1,4-benzodwuzazepin o wzorze 1 ewentualnie redukuje się do odpowiadających im 1,4-benzodwuzazepin o wzorze 1 i/lub otrzymane 1,4-benzodwuzazepiny o wzorze 1 ewentualnie utlenia się do odpowiadających im 4-tlenków i/lub otrzymane związki o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w ich sole.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że proces bezpośredniego trójlfluoroetylowania za pomocą związku o ogólnym wzorze $(\text{Hal})_3\text{C}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{A}$, w którym Hal oznacza atom fluoru, a A ma znaczenie podane w zastrz. 1, prowadzi się w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, w obecności zasadowego środka kondensującego.

3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że jako zasadowy środek kondensujący stosuje się węglan potasowy, metanolan sodowy, wodorek sodowy, III-rzęd. butanolan potasowy lub amidek sodowy.

4. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że związek o wzorze ogólnym 3, w którym X i Y mają znaczenie podane w zastrz. 1, poddaje się kondensacji ze związkiem o ogólnym wzorze 9, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie podane w zastrz. 1, a R' oznacza niższy rodnik alkilowy zwłaszcza rodnik etylowy, albo z solą addycyjną, korzystnie z chlorowodorkiem, a zwłaszcza z chlorkiem związku o wzorze 9, w którym R_1 , R_2 i R' mają wyżej podane znaczenie.

5. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że związek o ogólnym wzorze 3, w którym X i Y mają znaczenie podane w zastrz. 1, poddaje się kondensacji ze związkiem o ogólnym wzorze 10, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie podane w zastrz. 1, a Hal oznacza atom chloru, bromu lub jodu i otrzymany związek o wzorze 6, w którym X, Y, R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, a L oznacza atom chloru, bromu lub jodu, poddaje się następnie reakcji z amoniakiem.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 3, w którym X i Y mają znaczenie podane w zastrz. 1, poddaje się kondensacji ze związkiem o ogólnym wzorze 4, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie podane w zastrz. 1, a L oznacza acylowaną grupę aminową, korzystnie grupę karbobenzoksyaminową lub ftalimidową, po czym otrzymany związek o ogólnym wzorze 6, w którym X, Y, R_1 , R_2 i L mają wyżej podane znaczenie, poddaje się wewnątrzcząsteczkowej kondensacji.

7. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że związek o ogólnym wzorze 5, w którym X i Y mają znaczenie podane w zastrz. 1, poddaje się kondensacji ze związkiem o ogólnym wzorze 10, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie podane w zastrz. 1, a Hal oznacza atom chloru, bromu lub jodu i otrzymany związek o ogólnym wzorze 7, w którym X, Y, R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, a L oznacza atom chloru, bromu lub jodu, poddaje się kondensacji wewnątrzcząsteczkowej, otrzymując 4-tlenek 1,4-benzodwuażepiny o wzorze 1, w którym X, Y, R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie.

8. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że związek o ogólnym wzorze 3, w którym X i Y mają znaczenie podane w zastrz. 1, poddaje się kondensacji ze związkiem o ogólnym wzorze 17, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie podane w zastrz. 1, i otrzymany związek o ogólnym wzorze 19, w którym X, Y, R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się kondensacji wewnątrzcząsteczkowej, otrzymując 4-tlenek 1,4-benzodwuażepiny o ogólnym wzorze 1, w którym X, Y, R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie.

9. Sposób według zastrz. 1—6, **znamienny tym**, że do utleniania otrzymanej 1,4-benzodwuażepiny o wzorze 1, w którym X, Y, R_1 i R_2 mają znaczenie podane w zastrz. 1, na 4-tlenek tego związku stosuje się kwas nadtlenowy, korzystnie kwas nadoctowy.

10. Sposób według zastrz. 1—3, 7 i 8, **znamienny tym**, że do redukcji otrzymanego 4-tlenku 1,4-benzodwuażepiny w celu otrzymania 1,4-benzodwuażepiny o ogólnym wzorze 1, w którym X, Y, R_1 i R_2 mają znaczenie podane w zastrz. 1, stosuje się halogenek fosforu, korzystnie trójtlenek fosforu.

11. Sposób według zastrz. 1—3, 7 i 8, **znamienny tym**, że otrzymany 4-tlenek 1,4-benzodwuażepiny o wzorze 1, w którym X, Y, R_1 i R_2 mają znaczenie podane w zastrz. 1, redukuje się do odpowiadającej mu 1,4-benzodwuażepiny przez uwodornianie w obecności niklu Raneya.

12. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 8, w którym X i Y

mają znaczenie podane w zastrz. 1, poddaje się reakcji z bezwodnikiem octowym, otrzymując związek o wzorze 1, w którym X i Y mają wyżej podane znaczenie, jeden z symboli R_1 i R_2 oznacza atom wodoru, a drugi grupę acetoksyłową.

13. Sposób według zastrz. 1—8, 10 i 11 **znamienny tym**, że w celu otrzymania 7-chloro-1,3-dwuwoduro-5-fenylo-1-(2,2,2-trójtfluorometylo)-2H-1,4-benzodwuażepinonu-2, 7-chloro-1,3-dwuwoduro-5-fenylo-2H-1,4-benzodwuażepinon-2 poddaje się reakcji z 1,1,1-trójtfluoro-2-jodoetanem, albo 4-tlenek 7-chloro-1,3-dwuwoduro-5-fenylo-2H-1,4-benzodwuażepinonu-2 poddaje się reakcji z 1,1,1-trójtfluoro-2-jodoetanem i otrzymany 4-tlenek redukuje się, albo 7-chloro-1,3-dwuwoduro-5-fenylo-2H-1,4-benzodwuażepinon-2 poddaje się reakcji z 1,1,1-trójtchloro-2-jodoetanem i w otrzymanym związku wymienia atomy chloru w grupie trójtchloroetylowej na atomy fluoru, działając fluorkiem srebra, albo 4-tlenek 7-chloro-1,3-dwuwoduro-5-fenylo-2H-1,4-benzodwuażepinonu-2 poddaje się reakcji z 1,1,1-trójtchloro-2-jodoetanem i w otrzymanym związku atomy chloru w grupie trójtchloroetylowej wymienia na atomy fluoru, działając fluorkiem srebra, po czym redukuje się otrzymany 4-tlenek, albo 2-(2,2,2-trójtfluoroetylo)-amino-5-chlorobenzofenon kondensuje się z chlorowodorkiem związku o wzorze 14, w którym R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru, albo 2-(2,2,2-trójtfluoroetylo)-amino-5-chlorobenzofenon kondensuje się w obecności amoniaku ze związkiem o wzorze 16, w którym R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru albo oksym 2-(2,2,2-trójtfluoroetylo)-amino-5-chlorobenzofenonu kondensuje się ze związkiem o wzorze 16, w którym R_1 i R_2 oznaczają atom wodoru, po czym otrzymany 4-tlenek redukuje się, albo związek o wzorze 6, w którym X oznacza atom chloru w pozycji 5, Y, R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru, a L oznacza grupę aminową chronioną, w postaci chlorowodorku, poddaje się kondensacji wewnątrzcząsteczkowej, albo związek o ogólnym wzorze 3, w którym X oznacza atom chloru w pozycji 5, Y, R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru, a L oznacza atom bromu poddaje się wewnątrzcząsteczkowej kondensacji pod działaniem amoniaku, albo związek o ogólnym wzorze 7, w którym X oznacza atom chloru w pozycji 5, Y, R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru, a L oznacza atom bromu poddaje się wewnątrzcząsteczkowej kondensacji i redukuje otrzymany 4-tlenek, albo 2-(2,2,2-trójtfluoroetylo)-amino-5-chlorobenzofenon, poddaje się kondensacji ze związkiem o wzorze 17, w którym R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru, po czym otrzymany 4-tlenek redukuje się, albo związek o wzorze 19, w którym X oznacza atom chloru w pozycji 5, a Y, R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru, poddaje się wewnątrzcząsteczkowej kondensacji i redukuje otrzymany 4-tlenek.

14. Sposób według zastrz. 1—8, 10 i 11, **znamienny tym**, że w celu otrzymania 7-chloro-1,3-dwuwoduro-5-fenylo-1-(2,2,2-trójtfluoroetylo)-3-acetoksy-2H-1,4-benzodwuażepinonu-2, 7-chloro-1,3-dwuwoduro-5-fenylo-3-acetoksy-2H-1,4-benzodwuażepinon-2 poddaje się reakcji z 1,1,1-trójtfluoro-2-

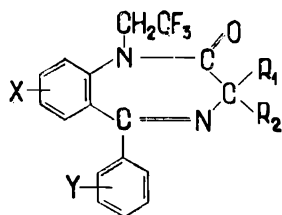
-jodoetanem, albo 4-tlenek 7-chloro-1,3-dwuwodoro-5-fenilo-3-acetoksy-2H-1,4-benzodwuzazepinonu-2 poddaje się reakcji z 1,1,1-trójfluoro-2-jodoetanem i otrzymany 4-tlenek redukuje się, albo 7-chloro-1,3-dwuwodoro-5-fenilo-3-acetoksy-2H-1,4-benzodwuzazepinon-2 poddaje się reakcji z 1,1,1-trójchloro-2-jodoetanem, po czym w otrzymanym związku atomy chloru w grupie trójchloroetylowej wymienia się na atomy fluoru, działając fluorkiem srebra, albo 4-tlenek 7-chloro-1,3-dwuwodoro-5-fenilo-3-acetoksy-2H-1,4-benzodwuzazepinonu-4 poddaje się reakcji z 1,1,1-trójchloro-2-jodoetanem i w otrzymanym związku wymienia się atomy chloru w grupie trójchloroetylowej na atomy fluoru, działając fluorkiem srebra i następnie redukuje się otrzymany 4-tlenek, albo 2-(2,2,2-trójfluoroetylo)-amino-5-chlorobenzofenon poddaje się kondensacji ze związkiem o wzorze 4, w którym R_1 oznacza atom wodoru, R_2 oznacza grupę acetoksyłową, a L oznacza grupę aminową, chronioną w postaci chlorowodoru, albo 2-(2,2,2-trójfluoroetylo)-amino-5-chlorobenzofenon poddaje się w obecności amoniaku kondensacji ze związkiem o wzorze 4, w którym R_1 oznacza atom wodoru, R_2 oznacza grupę acetoksyłową, a L oznacza atom bromu, albo oksym 2-(2,2,2-trójfluoroetylo)-amino-5-chlorobenzofenonu poddaje się kondensacji ze związkiem o wzorze 4, w którym R_1 oznacza atom wodoru, R_2 oznacza grupę acetoksyłową, a L oznacza atom bromu i otrzymany 4-tlenek redukuje się, albo związek o wzorze 6, w którym X oznacza atom chloru w pozycji 5, Y i R_1 oznaczają atomy wodoru, R_2 oznacza grupę acetoksyłową, a L oznacza grupę aminową, chronioną w postaci chlorowodoru, poddaje się wewnątrzcząsteczkowej kondensacji, albo związek o ogólnym wzorze 6, w którym X oznacza atom chloru w pozycji 5, Y i R_1 oznaczają atomy wodoru, R_2 oznacza grupę acetoksyłową, a L oznacza atom bromu, poddaje się wewnątrzcząsteczkowej kondensacji pod działaniem amoniaku, albo związek o wzorze 7, w którym X oznacza atom chloru w pozycji 5, Y i R_1 oznaczają atomy wodoru, R_2 oznacza grupę acetoksyłową, a L oznacza atom bromu, poddaje się wewnątrzcząsteczkowej kondensacji i redukuje otrzymany 4-tlenek, albo 4-tlenek 7-chloro-1,3-dwuwodoro-5-fenilo-1-(2,2,2-trójfluoroetylo)-2H-1,4-benzodwuzazepinonu-2 poddaje się reakcji z bezwodnikiem kwasu octowego, albo 2-(2,2,2-trójfluoroetylo)-amino-5-chlorobenzofenon poddaje się kondensacji ze związkiem o wzorze 17, w którym R_1 oznacza atom wodoru, a R_2 oznacza grupę acetoksyłową i redukuje otrzymany 4-tlenek, albo związek o wzorze 19, w którym X oznacza atom chloru w pozycji 5, Y i R_1 oznaczają atomy wodoru, a R_2 oznacza grupę acetoksyłową, poddaje się wewnątrzcząsteczkowej kondensacji i redukuje otrzymany 4-tlenek.

15. Sposób według zastrz. 1—8, 10 i 11 **znamienny** tym, że w celu otrzymania 7-chloro-1,3-dwuwodoro-5-fenilo-1-(2,2,2-trójfluoroetylo)-3-hydroksy-2H-1,4-benzodwuzazepinonu-2, 7-chloro-1,3-dwuwodoro-5-fenilo-3-hydroksy-2H-1,4-benzodwuzazepinon-2 poddaje się reakcji z 1,1,1-trójfluoro-2-jodoetanem, albo 4-tlenek 7-chloro-1,3-dwuwodoro-5-

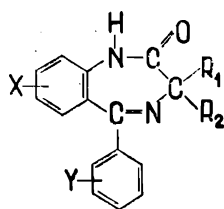
-fenilo-3-hydroksy-2H-1,4-benzodwuzazepinonu-2 poddaje się reakcji z 1,1,1-trójfluoro-2-jodoetanem, po czym redukuje się otrzymany 4-tlenek, albo 7-chloro-1,3-dwuwodoro-5-fenilo-3-hydroksy-2H-1,4-benzodwuzazepinon-2 poddaje się reakcji z 1,1,1-trójfluoro-2-jodoetanem i w otrzymanym związku atomy chloru w grupie trójfluoroetylowej wymienia się na atomy fluoru działając fluorkiem srebra, albo 4-tlenek 7-chloro-1,3-dwuwodoro-5-fenilo-3-hydroksy-2H-1,4-benzodwuzazepinonu-2 poddaje się reakcji z 1,1,1-trójchloro-2-jodoetanem po czym w otrzymanym związku atomy chloru w grupie trójchloroetylowej wymienia się na atomy fluoru działając fluorkiem srebra, a następnie redukuje się otrzymany 4-tlenek, albo 2-(2,2,2-trójfluoroetylo)-amino-5-chlorobenzofenon kondensuje się chlorowodorkiem związku o wzorze 4, w którym R_1 oznacza atom wodoru, R_2 oznacza grupę wodorotlenową, a L oznacza grupę aminową, albo 2-(2,2,2-trójfluoroetylo)-amino-5-chlorobenzofenon poddaje się w obecności amoniaku kondensacji ze związkiem o wzorze 4, w którym R_1 oznacza atom wodoru, R_2 oznacza grupę wodorotlenową, a L oznacza atom bromu albo oksym 2-(2,2,2-trójfluoroetylo)-amino-5-chlorobenzofenonu poddaje się kondensacji ze związkiem o wzorze 4, w którym L oznacza atom bromu, R_1 oznacza atom wodoru, a R_2 oznacza grupę wodorotlenową i otrzymany 4-tlenek redukuje się, albo związek o wzorze 6, w którym L oznacza grupę aminową chronioną w postaci chlorowodoru, X oznacza atom chloru w pozycji 5, Y i R_1 oznaczają atomy wodoru, a R_2 oznacza grupę wodorotlenową, poddaje się wewnątrzcząsteczkowej kondensacji, albo związek o wzorze 6, w którym L oznacza atom bromu, X oznacza atom chloru w pozycji 5, Y i R_1 oznaczają atomy wodoru, a R_2 oznacza grupę wodorotlenową, poddaje się wewnątrzcząsteczkowej kondensacji pod działaniem amoniaku, albo związek o wzorze 7, w którym L oznacza atom bromu, X oznacza atom chloru w pozycji 5, Y i R_1 oznaczają atomy wodoru, a R_2 oznacza grupę wodorotlenową, poddaje się wewnątrzcząsteczkowej kondensacji i redukuje otrzymany 4-tlenek, albo związek o ogólnym wzorze 8, w którym X oznacza atom chloru w pozycji 7, a Y oznacza atom wodoru, poddaje się reakcji z bezwodnikiem kwasu octowego i w otrzymanym związku uwalnia zestryfikowaną grupę wodorotlenową, albo 2-(2,2,2-trójfluoroetylo)-amino-5-chlorobenzofenon poddaje się kondensacji ze związkiem o wzorze 14, w którym R_1 oznacza atom wodoru, a R_2 oznacza grupę wodorotlenową, albo związek o wzorze 19, w którym X oznacza atom chloru w pozycji 5, Y i R_1 oznaczają atomy wodoru, a R_2 oznacza grupę wodorotlenową, poddaje się wewnątrzcząsteczkowej kondensacji i redukuje otrzymany 4-tlenek.

16. Sposób według zastrz. 1—8, 10 i 11, **znamienny** tym, że w celu otrzymania 7-chloro-1,3-dwuwodoro-5-o-fluorofenilo-1-(2,2,2-trójfluoroetylo)-2H-1,4-benzodwuzazepinonu-2, 7-chloro-1,3-dwuwodoro-5-o-fluorofenilo-2H-1,4-benzodwuzazepinon-2 poddaje się reakcji z 1,1,1-trójfluoro-2-jodoetanem, albo 4-tlenek 7-chloro-1,3-dwuwodoro-5-o-fluorofenilo-2H-1,4-benzodwuzazepinonu-2 poddaje się

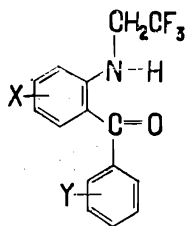
reakcji z 1,1,1-trójkfluoro-2-jodoetanem, po czym redukuje się otrzymany 4-tlenek, albo 7-chloro-1,3-dwuwodoro-5-o-fluorofenylo-2H-1,4-benzodwuażepinon-2 poddaje się reakcji z 1,1,1-trójkchloro-2-jodoetanem i w otrzymanym związku atomy chloru w grupie trójkchloroetylowej wymienia się na atomy fluoru, działając fluorkiem srebra, albo 4-tlenek 7-chloro-1,3-dwuwodoro-5-o-fluorofenylo-2H-1,4-benzodwuażepinonu-2 poddaje się reakcji z 1,1,1-trójkchloro-2-jodoetanem, po czym w otrzymanym związku atomy chloru w grupie trójkchloroetylowej wymienia się na atomy fluoru, działając fluorkiem srebra i otrzymany 4-tlenek redukuje się, albo związek o wzorze 3, w którym X oznacza atom chloru w pozycji 5, a Y oznacza atom fluoru w pozycji 2', poddaje się kondensacji z chlorowodorkiem związku o wzorze 4, w którym R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru, a L oznacza grupę aminową, albo związek o wzorze 3, w którym X oznacza atom chloru w pozycji 5, a Y oznacza atom fluoru w pozycji 2', poddaje się w obecności amoniaku kondensacji ze związkiem o wzorze 4, w którym R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru, a L oznacza atom bromu, albo związek o wzorze 5, w którym X oznacza atom chloru w pozycji 5, a Y oznacza atom fluoru w pozycji 2', kondensuje się ze związkiem o wzorze 4, w którym R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru, a L ozna-



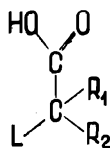
Wzór 1



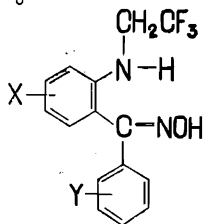
Wzór 2



Wzór 3

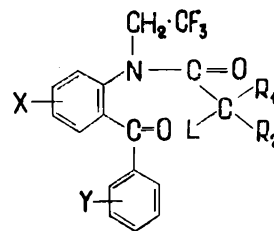


Wzór 4

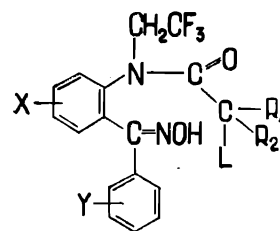


Wzór 5

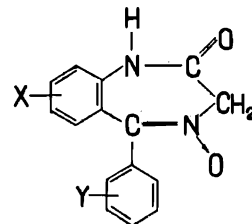
cza atom bromu, po czym redukuje się otrzymany 4-tlenek, albo związek o wzorze 6, w którym X oznacza atom chloru w pozycji 5, Y oznacza atom fluoru w pozycji 2', R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru, a L oznacza grupę aminową chronioną, w postaci chlorowodoru, poddaje się wewnątrzcząsteczkowej kondensacji, albo związek o wzorze 6, w którym X oznacza atom chloru w pozycji 5, Y oznacza atom fluoru w pozycji 2', R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru, a L oznacza atom bromu, poddaje się wewnątrzcząsteczkowej kondensacji pod działaniem amoniaku, albo związek o ogólnym wzorze 7, w którym X oznacza atom chloru w pozycji 5, Y oznacza atom fluoru w pozycji 2', R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru, a L oznacza atom bromu, poddaje się wewnątrzcząsteczkowej kondensacji i redukuje otrzymany 4-tlenek, albo związek o wzorze 3, w którym X oznacza atom chloru w pozycji 5, a Y oznacza atom fluoru w pozycji 2', poddaje się kondensacji ze związkiem o wzorze 17, w którym R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru, po czym redukuje się otrzymany 4-tlenek, albo związek o wzorze 19, w którym X oznacza atom chloru w pozycji 5, Y oznacza atom fluoru w pozycji 2, a R_1 i R_2 oznaczają atomy wodoru, poddaje się wewnątrzcząsteczkowej kondensacji i redukuje otrzymany 4-tlenek.



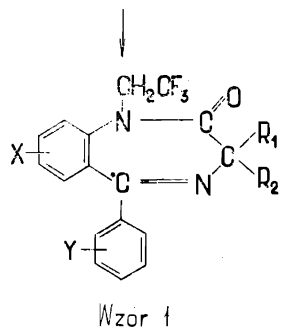
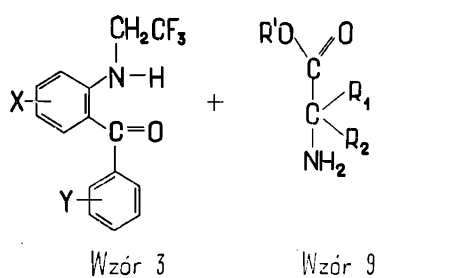
Wzór 6



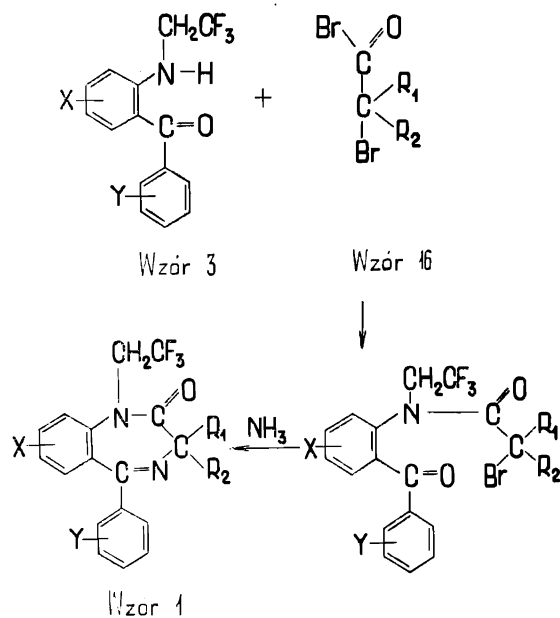
Wzór 7



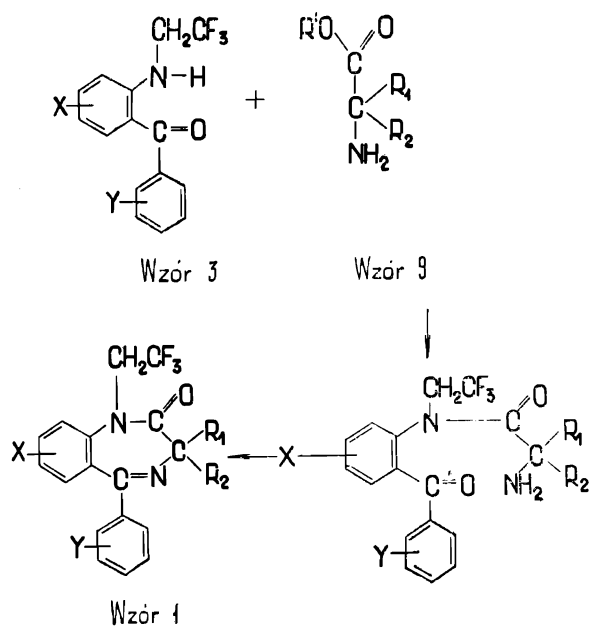
Wzór 8



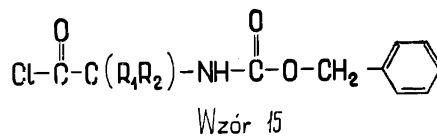
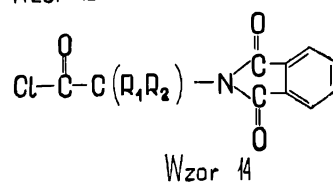
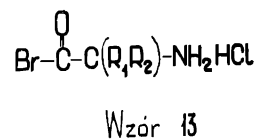
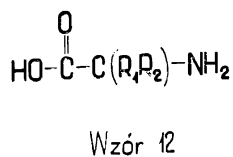
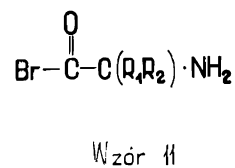
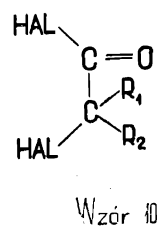
Schemat 1

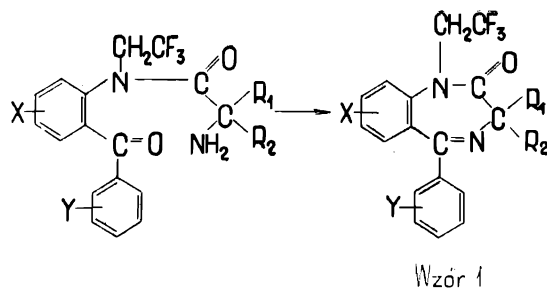


Schemat 3

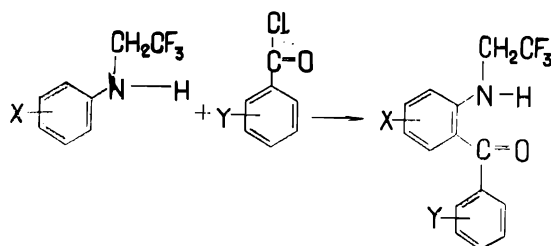


Schemat 2

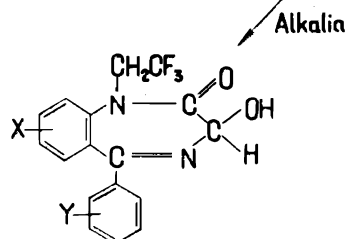
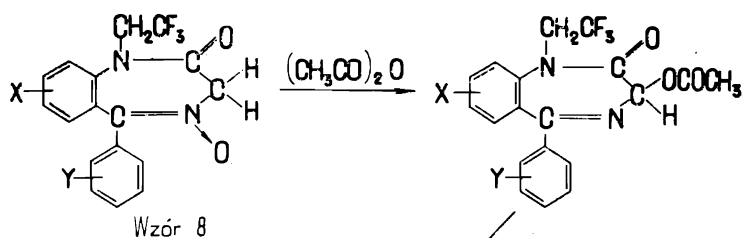




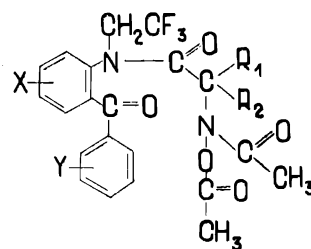
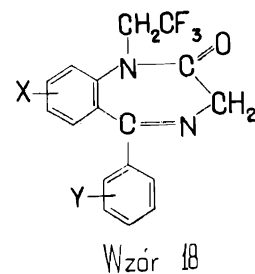
Schemat 4



Schemat 5



Schemat 6



Errata do opisu nr 71 221

- 1) łam 12 wiersz 45
jest: 7-chloro-1,3-dwuwodoro-4-feny-
winno być: 7-chloro-1,3-dwuwodoro-5-feny-
- 2) łam 23 wiersz 20
jest: o L oznacza grupę
winno być: a L oznacza grupę

Cena 10 zł