



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 02.02.71 (P. 183737)

Pierwszeństwo: 24.06.70 dla zastrz. nr. 5
Japonia

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.73

Opis patentowy opublikowano: 31. 12. 1977

MKP CO7d 53/06

Int. Cl.²
CO7D 243/26

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Sumitomo Chemical Company Limited, Osaka
(Japonia)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych benzodwuzepiny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych benzodwuzepiny, podstawionych w pozycji 1, o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, chlorowca, grupę nitrową, cyjanową, niższy rodnik alkoksylowy lub rodnik trójfluorometylowy, R_5 i R_6 oznaczają niezależnie od siebie atom wodoru, chlorowca, niższy rodnik alkilowy o 1—2 atomach węgla lub rodnik trójfluorometylowy, R_4 oznacza niższy rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, rodnik cykloalkilowy o 3—6 atomach węgla, rodnik cykloalkiloalkilowy, w którym część cykloalkilowa zawiera 3—6 atomów węgla, a część alkilowa 1—4 atomów węgla, rodnik arylowy lub rodnik aryloalkilowy, m jest równe 1 lub 2, a n' jest liczbą całkowitą 2 lub 3 oraz ich soli.

W związkach o wzorze 1 atom chlorowca może oznaczać atom fluoru, chloru, bromu lub jodu; rodnik alkilowy może mieć łańcuch prosty lub rozgałęziony; niższy rodnik alkilowy może na przykład oznaczać rodnik metylowy, etylowy, n-propylowy, izopropylowy, n-butyłowy i III-rzęd. butylowy; niższy rodnik alkoksylowy może oznaczać na przykład rodnik metoksylowy, etoksylowy, n-propoksylowy, izopropoksylowy, n-butoksylowy i III-rzęd. butoksylowy; rodnik cykloalkilowy może oznaczać na przykład rodnik cyklopropylowy, cyklobutyłowy, cykloheksylowy i cyklopentylowy; rodnik cykloalkiloalkilowy może oznaczać na przykład rodnik cyklopropylometyłowy, cyklobutyłome-

2

tyłowy, cyklopentylometyłowy, cykloheksylometyłowy, i cykloheksyloetyłowy; rodnik arylowy może oznaczać na przykład rodnik fenyłowy, jedno-lub dwupodstawiony rodnik fenyłowy, w którym podstawnikami w pierścieniu fenyłowym mogą być atomy chlorowca takie jak atom chloru, fluoru, bromu lub jodu, niższy rodnik alkilowy, taki jak metylowy lub etylowy, niższy rodnik alkoksylowy, taki jak metoksylowy lub etoksylowy, grupa nitrowa i rodnik trójfluorometyłowy, rodnik aryloalkilowy może oznaczać na przykład rodnik fenyloetyłowy; rodnik alkenylowy $-C_nH_{2n}$, — ma łańcuch prosty lub rozgałęziony o 2 lub 3 atomach węgla, taki na przykład jak rodnik etylenowy, 1-metyloetylenowy, 2-metyloetylenowy lub trójmetylenowy.

Pochodne benzodwuzepiny o wzorze 1, podstawione w pozycji 1 oraz ich sole są związkami nowymi. Nieoczekiwanie stwierdzono, że związki oraz ich dopuszczalne farmaceutycznie sole z kwasami nieorganicznymi i organicznymi mają cenne właściwości farmakologiczne, szczególnie uspakajające, rozluźniające mięśnie, spazmolityczne i nasenne.

Sposób wytwarzania nowych pochodnych benzodwuzepiny o wzorze 1 według wynalazku polega na reakcji utleniania pochodnej benzodwuzepiny lub jej soli o wzorze 2, w którym R_1 , R_4 , R_5 , R_6 i n' mają znaczenie podane powyżej, a p jest równe zero lub 1 środkiem utleniającym. Jako środek utleniający stosuje się, na przykład, kwas chromowy,

Sposobem według wynalazku wytwarza się na przykład następujące związki:

- kwasy azotowy, nadkwas tlenowy, organiczne kwasy nadtlenowe, takie jak kwas nadmanganowy, nadotowy, nadbenzoesowy lub m-chloronadbenzoesowy, nadjodan sodowy, nadjodan potasowy, nadsiarazan, dwutlenek selenu, czterooctan ołowiu, dwutlenek magnezu lub czterotlenek rutenu.

Reakcję prowadzi się zwykle w obecności rozpuszczalnika, a wybór rozpuszczalnika zależy od zastosowanego środka utleniającego. Jako rozpuszczalniki stosuje się wodę, chloroform, czterochlorek węgla, aceton, kwas octowy, kwas mrówkowy, kwas siarkowy, pirydyne, dioksan, benzen, toluen, eter, octan etylu, metanol, etanol itp. lub ich mieszaniny. Temperatura reakcji zmienia się w zależności od zastosowanego środka utleniającego. W przypadku, kiedy dąży się do otrzymania związku o wzorze 1, w którym m jest równe 1 reakcję prowadzi się w temperaturze pokojowej lub niższej. W przypadku, gdy dąży się do otrzymania związków o wzorze 1, w którym m jest równe 2, reakcję prowadzi się w temperaturze pokojowej lub wyższej.

Sposobem według wynalazku wytwarza się na przykład następujące związki:

 - 1- / β -metylosulfonyloetylo / -5-fenylo-7-chloro-1,3-dwu-wodoro-2H-1,4-benzodwuażepinon-2
 - 1- / β -metylosulfonyloetylo / -5-fenylo-7-cyjano-1,3-dwu-wodoro-2H-1,4-benzodwuażepinon-2
 - 1- / β -metylosulfonyloetylo / -5-fenylo-7-nitro-1,3-dwu-wodoro-2H-1,4-benzodwuażepinon-2
 - 1- / β -metylosulfonyloetylo / -5-fenylo-7-metoksylo-1,3-dwu-wodoro-2H-1,4-benzodwuażepinon-2
 - 1- / β -metylosulfonyloetylo / -5-fenylo-7-trójsfluorometylo-1,3-dwu-wodoro-2H-1,4-benzodwuażepinon-2
 - 1- / β -metylosulfonyloetylo / -5-fenylo-7-bromo-1,3-dwu-wodoro-2H-1,4-benzodwuażepinon-2
 - 1- / β -metylosulfonyloetylo / -5-fenylo-1,3-dwu-wodoro-2H-1,4-benzodwuażepinon-2
 - 1- / β -metylosulfonyloetylo / -3-metylo-5-fenylo-7-chloro-1,3-dwu-wodoro-2H-1,4-benzodwuażepinon-2
 - 1- / β -metylosulfonyloetylo / -5- / 2'-pirydylo / -7-chloro-1,3-dwu-wodoro-2H-1,4-benzodwuażepinon-2
 - 1- / β -metylosulfonyloetylo / -5- / o-fluorofenylo / -7-chloro-1,3-dwu-wodoro-2H-1,4-benzodwuażepinon-2
 - 1- / β -metylosulfonyloetylo / -5- / 2'-pirydylo / -7-bromo-1,3-dwu-wodoro-2H-1,4-benzodwuażepinon-2
 - 1- / β -metylosulfonyloetylo / -5- / O-chlorofenylo / -7-chloro-1,3-dwu-wodoro-2H-1,4-benzodwuażepinon-2
 - 1- / β -metylosulfonyloetylo / -5- / o-tolilo / -7-chloro-1,3-dwu-wodoro-2H-1,4-benzodwuażepinon-2
 - 1- / β -metylosulfonyloetylo / -5- / o-chlorofenylo / -7-nitro-1,3-dwu-wodoro-2H-1,4-benzodwuażepinon-2
 - 1- / β -metylosulfonyloetylo / -5- / o-trójsfluorometylofenylo / -7-chloro-1,3-dwu-wodoro-2H-1,4-benzodwuażepinon-2
 - 1- / β -etylosulfonyloetylo / -5-fenylo-7-chloro-1,3-dwu-wodoro-2H-1,4-benzodwuażepinon-2
 - 1- / β -etylosulfonyloetylo / -5-fenylo-7-cyjano-1,3-dwu-wodoro-2H-1,4-benzodwuażepinon-2
 - 1- / β -etylosulfonyloetylo / -5-fenylo-7-nitro-1,3-dwu-wodoro-2H-1,4-benzodwuażepinon-2
 - 1- / β -etylosulfonyloetylo / -5-fenylo-7-trójsfluorometylo-1,3-dwu-wodoro-2H-1,4-benzodwuażepinon-2
 - 1- / β -etylosulfonyloetylo / -5-fenylo-7-bromo-1,3-dwu-wodoro-2H-1,4-benzodwuażepinon-2
 - 1- / β -etylosulfonyloetylo / -5- / o-chlorofenylo / -7-chloro-1,3-dwu-wodoro-2H-1,4-benzodwuażepinon-2
 - 1- / β -etylosulfonyloetylo / -5- / 2'-pirydylo / -7-bromo-1,3-dwu-wodoro-2H-1,4-benzodwuażepinon-2
 - 1- / β -etylosulfonyloetylo / -5- / o-fluorofenylo / -7-chloro-1,3-dwu-wodoro-2H-1,4-benzodwuażepinon-2
 - 1- / β -etylosulfonyloetylo / -5- / o-chlorofenylo / -7-nitro-1,3-dwu-wodoro-2H-1,4-benzodwuażepinon-2
 - 1- / β -etylosulfonyloetylo / -5- / o-trójsfluorometylofenylo / -7-chloro-1,3-dwu-wodoro-2H-1,4-benzodwuażepinon-2
 - 1- / β -etylosulfonyloetylo / -5-fenylo-7-chloro-1,3-dwu-wodoro-2H-1,4-benzodwuażepinon-2
 - 1- / β -etylosulfonyloetylo / -5-fenylo-7-cyjano-1,3-dwu-wodoro-2H-1,4-benzodwuażepinon-2
 - 1- / β -etylosulfonyloetylo / -5-fenylo-7-nitro-1,3-dwu-wodoro-2H-1,4-benzodwuażepinon-2
 - 1- / β -etylosulfonyloetylo / -5-fenylo-7-trójsfluorometylo-1,3-dwu-wodoro-2H-1,4-benzodwuażepinon-2
 - 1- / β -etylosulfonyloetylo / -5-fenylo-7-bromo-1,3-dwu-wodoro-2H-1,4-benzodwuażepinon-2
 - 1- / β -etylosulfonyloetylo / -5- / o-chlorofenylo / -7-chloro-1,3-dwu-wodoro-2H-1,4-benzodwuażepinon-2
 - 1- / β -etylosulfonyloetylo / -5- / 2'-pirydylo / -7-bromo-1,3-dwu-wodoro-2H-1,4-benzodwuażepinon-2
 - 1- / β -etylosulfonyloetylo / -5- / o-fluorofenylo / -7-chloro-1,3-dwu-wodoro-2H-1,4-benzodwuażepinon-2
 - 1- / β -etylosulfonyloetylo / -5- / o-chlorofenylo / -7-nitro-1,3-dwu-wodoro-2H-1,4-benzodwuażepinon-2
 - 1- / β -etylosulfonyloetylo / -5- / o-trójsfluorometylofenylo / -7-chloro-1,3-dwu-wodoro-2H-1,4-benzodwuażepinon-2
 - 1- / β -etylosulfonyloetylo / -5-fenylo-7-chloro-1,3-dwu-wodoro-2H-1,4-benzodwuażepinon-2
 - 1- / β -etylosulfonyloetylo / -5-fenylo-7-cyjano-1,3-dwu-wodoro-2H-1,4-benzodwuażepinon-2
 - 1- / β -etylosulfonyloetylo / -5-fenylo-7-nitro-1,3-dwu-wodoro-2H-1,4-benzodwuażepinon-2
 - 1- / β -etylosulfonyloetylo / -5-fenylo-7-trójsfluorometylo-1,3-dwu-wodoro-2H-1,4-benzodwuażepinon-2
 - 1- / β -etylosulfonyloetylo / -5-fenylo-7-bromo-1,3-dwu-wodoro-2H-1,4-benzodwuażepinon-2
 - 1- / β -etylosulfonyloetylo / -5- / o-chlorofenylo / -7-chloro-1,3-dwu-wodoro-2H-1,4-benzodwuażepinon-2
 - 1- / β -etylosulfonyloetylo / -5- / 2'-pirydylo / -7-bromo-1,3-dwu-wodoro-2H-1,4-benzodwuażepinon-2
 - 1- / β -etylosulfonyloetylo / -5- / o-fluorofenylo / -7-chloro-1,3-dwu-wodoro-2H-1,4-benzodwuażepinon-2
 - 1- / β -etylosulfonyloetylo / -5- / o-chlorofenylo / -7-nitro-1,3-dwu-wodoro-2H-1,4-benzodwuażepinon-2
 - 1- / β -etylosulfonyloetylo / -5- / o-trójsfluorometylofenylo / -7-chloro-1,3-dwu-wodoro-2H-1,4-benzodwuażepinon-2
 - 1- / β -etylosulfonyloetylo / -5-fenylo-7-chloro-1,3-dwu-wodoro-2H-1,4-benzodwuażepinon-2
 - 1- / β -etylosulfonyloetylo / -5-fenylo-7-cyjano-1,3-dwu-wodoro-2H-1,4-benzodwuażepinon-2
 - 1- / β -etylosulfonyloetylo / -5-fenylo-7-nitro-1,3-dwu-wodoro-2H-1,4-benzodwuażepinon-2
 - 1- / β -etylosulfonyloetylo / -5-fenylo-7-trójsfluorometylo-1,3-dwu-wodoro-2H-1,4-benzodwuażepinon-2
 - 1- / β -etylosulfonyloetylo / -5-fenylo-7-bromo-1,3-dwu-wodoro-2H-1,4-benzodwuażepinon-2
 - 1- / β -etylosulfonyloetylo / -5- / o-chlorofenylo / -7-chloro-1,3-dwu-wodoro-2H-1,4-benzodwuażepinon-2
 - 1- / β -etylosulfonyloetylo / -5- / 2'-pirydylo / -7-bromo-1,3-dwu-wodoro-2H-1,4-benzodwuażepinon-2
 - 1- / β -etylosulfonyloetylo / -5- / o-fluorofenylo / -7-chloro-1,3-dwu-wodoro-2H-1,4-benzodwuażepinon-2
 - 1- / β -etylosulfonyloetylo / -5- / o-chlorofenylo / -7-nitro-1,3-dwu-wodoro-2H-1,4-benzodwuażepinon-2
 - 1- / β -etylosulfonyloetylo / -5- / o-trójsfluorometylofenylo / -7-chloro-1,3-dwu-wodoro-2H-1,4-benzodwuażepinon-2
 - 1- / β -etylosulfonyloetylo / -5-fenylo-7-chloro-1,3-dwu-wodoro-2H-1,4-benzodwuażepinon-2
 - 1- / β -etylosulfonyloetylo / -5-fenylo-7-cyjano-1,3-dwu-wodoro-2H-1,4-benzodwuażepinon-2

6

1- / γ -metylosulfinylopropylo / -5-fenylo-7-trójfłuo-
rometylo-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuazepinon-
-2
1- / γ -metylosulfinylopropylo / -5-fenylo-7-bromo-1,3-
-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuazepinon-2
1- / γ -metylosulfinylopropylo / -3-metylo-5-fenylo-
-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuazepinon-
-2
1- / γ -metylosulfinylopropylo / -5- / o-fluorofenylo / -
7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuazepinon-2
1- / γ -metylosulfinylopropylo / -5- / 2'-pirydylo / -7-
-bromo-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuazepinon-2
1- / γ -metylosulfinylopropylo / -5- / o-chlorofenylo / -
-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuazepinon-
-2
1- / γ -metylosulfinylopropylo / -5- / o-tolilo / -7-chlo-
-ro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuazepinon-2
1- / γ -metylosulfinylopropylo / -5- / o-chlorofenylo / -
-7-nitro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuazepinon-2
1- / γ -etylosulfinylopropylo / -5-fenylo-7-chloro-1,3-
-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuazepinon-2
1/ γ -etylosulfinylopropylo / -5-fenylo-7-nitro-1,3-dwu-
wodoro-2H-1,4-benzodwuazepinon-2
1-/ γ -etylosulfinylopropylo / -5-fenylo-7-trójfłuo-
rometylo-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuazepinon-2
1- / γ -etylosulfinylopropylo / -5-fenylo-7-bromo-1,3-
-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuazepinon-2
1- / γ -etylosulfinylopropylo / -5- / o-fluorofenylo / -7-
-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuazepinon-2
1- / γ -etylosulfinylopropylo / -5- / 2'-pirydylo / -7-bro-
-mo-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuazepinon-2
1- / γ -etylosulfinylopropylo / -5- / o-chlorofenylo / -7-
-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuazepinon-2
1- / γ -etylosulfinylopropylo / -5- / o-tolilo / -7-chloro-
-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuazepinon-2
1- / γ -etylosulfinylopropylo / -5- / o-chlorofenylo / -7-
-nitro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuazepinon-2
1- / γ -etylosulfinylopropylo / -5- / o-trójfłuo-
rometylo-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuazepi-
-non-2
1- / β -metylosulfonyloetylo / -5- / o,o'-dwufluorofeny-
-lo / -7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuaze-
-pinon-2
1- / β -metylosulfonyloetylo / -5- / o,o'-dwuchlorofe-
-nylo / -7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuaze-
-pinon-2
1-/ β -metylosulfonyloetylo/-5-/o,o'-ksylo/-7-chlo-
-ro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuazepinon-2
1- / β -metylosulfonyloetylo / -5- / o-fluoro-p-chlorofe-
-nylo / -7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuaze-
-pinon-2
1- / β -etylosulfonyloetylo / -5- / o,o'-dwufluorofenylo/-
-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuazepinon-
-2
1-/ β -etylosulfonyloetylo/-5-/o,o'-dwuchlorofenylo/-
-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuazepinon-
-2
1- / β -etylosulfonyloetylo / -5- / o-fluoro-o'-chlorofe-
-nylo / -7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuaze-
-pinon-2
1- / β -metylosulfinyloetylo / -5- / o,o'-dwufluorofeny-
-lo / -7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuaze-
-pinon-2
1- / β -metylosulfinyloetylo / -5- / o,o'-dwuchlorofeny-

lo / -7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzepinon-2

1- / β -metylosulfinyloetylo / -5- / o,o'-ksylilo / -7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzepinon-2

1- / β -etylosulfonyloetylo / -5- / o-metylo-p-chlorofenylo / -7-chloro-1,3-2H-dwuwodoro-1,4-benzodwuzepinon-2

1- / β -metylosulfonyloetylo / -5- / p-metylo-o-chlorofenylo / -7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzepinon-2

1- / β -etylosulfinyloetylo / -5- / o,o'-dwufluorofenylo / -7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzepinon-2

1- / β -etylosulfinyloetylo / -5- / o,o'-dwuchlorofenylo / -7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzepinon-2

1- / γ -metylosulfinylopropylo / -5- / o,o'-dwuchlorofenylo / -7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzepinon-2

1- / γ -etylosulfinylopropylo / -5- / o,o'-dwufluorofenylo / -7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzepinon-2

1- / γ -etylosulfinylopropylo / -5- / o,o'-dwuchlorofenylo / -7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzepinon-2

Pochodne benzodwuzepiny o wzorze 1 tworzą farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami. Odpowiednimi kwasami nieorganicznymi i organicznymi są: kwas solny, bromowodorowy, siarkowy, fosforowy, azotowy, octowy, maleinowy, fumarowy, winowy, bursztynowy, cytrynowy, kamforosulfonowy, etanosulfonowy, askorbinowy, mlekowy itp.

Pochodne benzodwuzepiny o wzorze 1 lub ich dopuszczalne sole addycyjne z kwasami mają zastosowanie jako środki uspakajające, rozluźniające mięśnie, nasenne i przeciwkonwulsyjne.

Przykładowo, 1- / β -metylosulfonyloetylo / -5- / o-fluorofenylo / -7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzepinon-2 i 1- / β -metylosulfinyloetylo / -5-fenylo-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzepinon-2 wykazują własności antykonwulsyjne, rozluźniające mięśnie i właściwości kwasu sześciobarbitalowego przy niższej toksyczności. Właściwości farmakologiczne związków otrzymywanych sposobem według wynalazku są znacznie silniejsze od właściwości pokrewnych im związków chemicznych, na przykład chlorodwuzepinotlenku, czyli 2-metyloamino-5-fenylo-7-chloro-3H-1,4-benzodwuzepinon-4-tlenku.

Benzodwuzepiny i ich sole otrzymywane sposobem według wynalazku podaje się doustnie lub pozajelitowo. Dawkę terapeutyczną dostosowuje się do indywidualnych potrzeb i stosuje się w postaci stałej i ciekłej, w takich formach jak tabletki, drażetki, kapsułki, zawiesiny, roztwory, eliksiry itp.

Przykład I. 10 ml 15% wodnego roztworu nadtlenu wodoru dodaje się, chłodząc lodem do mieszaniny 1,5 g 1- / β -metylotioetylo / -5-fenylo-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzepinon-2 i 20 ml kwasu octowego, miesza się w temperaturze 0°C w ciągu 30 minut a następnie w temperaturze pokojowej w ciągu 1 godziny. Mieszaninę reakcyjną wlewa się do wody z lodem, alkalizuje wodnym roztworem amoniaku i ekstrahuje chloroformem. Chloroformowe ekstrakty łączy się, suszy

bezwodnym siarczanem sodowym i rozpuszczalnik odpędza się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość odstawia się do wykrystalizowania. Po rekrytalizacji z octanu etylu otrzymuje się 1- / β -metylosulfinyloetylo / -5-fenylo-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzepinon-2 o temperaturze topnienia 166—167°C.

Analogicznie otrzymuje się 1- / β -metylosulfinyloetylo / -5-fenylo-7-nitro-1,3-dwuwodoro-3H-1,4-benzodwuzepinon-2, temperatura topnienia 170—172°C.

Przykład II. 15 ml 30% wodnego roztworu nadtlenu wodoru dodaje się, mieszając do mieszaniny 1,7 g 1- / β -metylotioetylo / -5-fenylo-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzepinon-2 i 5 ml kwasu octowego. Otrzymaną mieszaninę ogrzewa się w temperaturze 35°—40°C w ciągu 8 godzin. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną odstawia się na noc, a następnie wlewa do wody z lodem, alkalizuje wodnym roztworem amoniaku i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Ekstrakty łączy się, suszy bezwodnym siarczanem sodowym i rozpuszczalnik odpędza się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość krystalizuje się z alkoholu izopropylowego. Po rekrytalizacji z acetonu otrzymuje się 1- / β -metylosulfonyloetylo / -5-fenylo-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzepinon-2 o temperaturze topnienia 160—161°C.

Przykład III. Postępując analogicznie jak w przykładzie II, ale zamiast 1- / β -metylotioetylo / -5-fenylo-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzepinon-2 stosując 1- / β -metylotioetylo / -5- / o-fluorofenylo / -7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzepinon-2 otrzymuje się 1- / β -metylosulfonyloetylo / -5- / o-fluorofenylo / -7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzepinon-2 o temperaturze topnienia 155—156°C.

Analogicznie otrzymuje się następujące związki:

1- / β -etylosulfonyloetylo / -5- / o-fluorofenylo / -7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzepinon-2, temperatura topnienia 122,5—123°C

chlorowodorek 1- / β -n-propylosulfonyloetylo / -5- / o-fluorofenylo / -7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzepinon-2, temperatura topnienia 186,5—187°C (rozkład)

chlorowodorek 1- / β -izopropylosulfonyloetylo / -5- / o-fluorofenylo / -7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzepinon-2, temperatura topnienia 200,5—201,5°C (rozkład)

1- / β -etylosulfonyloetylo / -5-fenylo-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzepinon-2, temperatura topnienia 150—151°C

1- / β -n-propylosulfonyloetylo / -5-fenylo-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzepinon-2, temperatura topnienia 143—143,5°C

1- / β -izopropylosulfonyloetylo / -5-fenylo-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzepinon-2, temperatura topnienia 183—184°C

1- / β -metylosulfinyloetylo / -5-fenylo-7-nitro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzepinon-2, temperatura topnienia 170—172°C.

Przykład IV. Postępując analogicznie jak w przykładzie II, ale zamiast 1- / β -metylotioetylo / -5-fenylo-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzepinon-2 stosując 1- / β -metylosulfinyloetylo / -5-fenylo-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-

-benzodwuzepinon-2 otrzymuje się 1- / β -metylosulfonyloetylo / -5-fenilo-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzepinon-2 o temperaturze topnienia 160°—161°C.

Analogicznie otrzymuje się następujące związki: 1- / β -metylosulfonyloetylo / -5- / o-fluorofenilo / -7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzepinon-2 temperatura topnienia 155—156°C

1- / β -etylosulfonyloetylo / -5- / o-fluorofenilo / -7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzepinon-2, temperatura topnienia 122,5—123°C

chlorowodorek 1- / β -n-propylosulfonyloetylo / -5- / o-fluorofenilo / -7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzepinonu-2, temperatura topnienia 186,5—187°C (rozkład)

chlorowodorek 1- / β -izo-propylosulfonyloetylo / -5- / o-fluorofenilo / -7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzepinonu-2, temperatura topnienia 200,5—201,2° (rozkład)

1- / β -etylosulfonyloetylo / -5-fenilo-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzepinon-2, temperatura topnienia 150—151°C

1- / β -n-propylosulfonyloetylo / -5-fenilo / -7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzepinon-2, temperatura topnienia 143—143,5°C

1- / β -izo-propylosulfonyloetylo / -5-fenilo-7-chloro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzepinon-2, temperatura topnienia 183—184°C

1- / β -metylosulfonyloetylo / -5-fenilo-7-nitro-1,3-dwuwodoro-2H-1,4-benzodwuzepinon-2, temperatura topnienia 170—172°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych benzodwuzepiny o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, atom chlorowca, grupę nitrową, grupę cyjanową, niższy rodnik alkoksylowy, lub rodnik trójfluorometylowy, R_5 i R_6 oznaczają niezależnie od siebie atom wodoru, atom chlorowca, niższy rodnik alkilowy o 1—2 atomach węgla lub

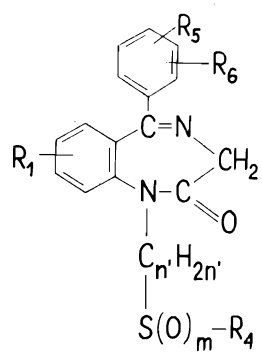
rodnik trójfluorometylowy, R_4 oznacza rodnik cykloalkilowy o 3—6 atomach węgla, rodnik cykloalkiloalkilowy, w którym część cykloalkilowa zawiera 3—6 atomów węgla, a część alkilowa 1—4 atomów węgla, rodnik arylowy lub rodnik aryloalkilowy, m jest równe 1 lub 2, a n' jest liczbą całkowitą 2 lub 3 oraz ich soli, **znamienny tym**, że pochodną benzodwuzepiny lub jej sól o wzorze 2, w którym R_1 , R_4 , R_5 , R_6 i n' mają znaczenie podane powyżej a p jest równe zero lub 1 poddaje się reakcji ze środkiem utleniającym.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję ze środkiem utleniającym prowadzi się w obecności rozpuszczalnika.

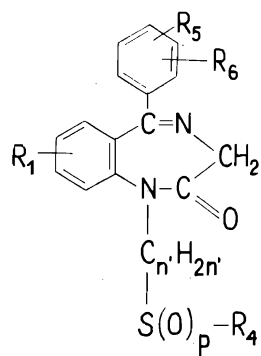
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako środek utleniający stosuje się kwas chromowy, kwas azotowy, nadtlenuk wodoru, kwas nadmanganowy, kwas nadoctowy, kwas nadbenzoesowy, kwas m-nadchlorobenzoowy, nadsiarczan, dwutlenek selenu, czteroctan ołowiu, dwutlenek magnezu lub czterotlenek ruteniu.

4. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik stosuje się wodę, chloroform, czterochlorek węgla, aceton, kwas octowy, kwas mrówkowy, kwas siarkowy, pirydynę, dioksan, benzen, toluen, eter, octan etylu, metanol lub etanol.

5. Sposób wytwarzania nowych pochodnych benzodwuzepiny o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, atom chlorowca, grupę nitrową, grupę cyjanową, niższy rodnik alkoksylowy, lub rodnik trójfluorometylowy, R_5 i R_6 oznaczają niezależnie od siebie atom wodoru, atom chlorowca, niższy rodnik alkilowy o 1—2 atomach węgla lub rodnik trójfluorometylowy, R_4 oznacza niższy rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, m jest równe 1 lub 2, a n' jest liczbą całkowitą 1—4, **znamienny tym**, że pochodną benzodwuzepiny lub jej sól o wzorze 2, w którym R_1 , R_4 , R_5 , R_6 i n' mają znaczenie podane powyżej, a p jest równe zero lub 1 poddaje się reakcji ze środkiem utleniającym.



Wzór 1



Wzór 2