

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

(11) 107519 A

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

7(51) C 07 D 491/14

C 07 D 487/04

C 07 D 263/30

C 07 D 317/48

C 07 D 413/10

C 07 C 69/614

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 107519

(22) Заявено на 04.02.2003

(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 10041671 (32) 10.08.2000 (33) DE

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 6 на 30.06.2003

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №
на

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):

SCHERING AKTIENGESSELLSCHAFT
BERLIN (DE)

(72) Изобретател(и):

Eric Winter, Braunschweig
Matthias Schneider, Berlin (DE)
Ulf Tilstam, Wezembeek Oppem (BE)

(74) Представител по индустриална
собственост:

Фани Владимирова Божинова,
1000 София, п.к. 728

(86) № и дата на РСТ заявка:

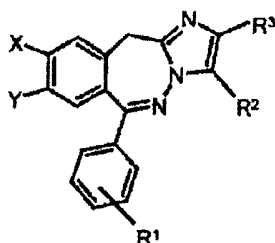
PCT/EP01/08661, 26.07.2001

(87) № и дата на РСТ публикация:

WO02/12247, 14.02.2002

(54) МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА ИМИДАЗО (1,2-с) (2,3) БЕНЗОДИАЗЕПИНИ И МЕЖДИННИ ПРОДУКТИ ПРИ ТЯХНОТО ПОЛУЧАВАНЕ

(57) Изобретението се отнася до метод за получаване на съединения с обща формула



както и до съединения, които са междинни продукти за получаване на бензодиазепини с посочената формула.

5 претенции

BG 107519 A

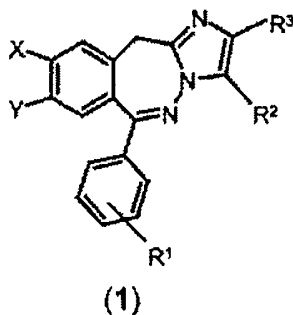


1

МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА ИМИДАЗО[1,2- c][2,3]БЕНЗОДИАЗЕПИНИ И МЕЖДИННИ ПРОДУКТИ ПРИ ТЯХНОТО ПОЛУЧАВАНЕ

Област на техниката

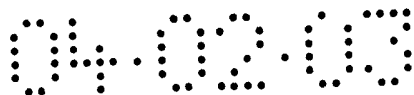
Изобретението се отнася до нов метод за получаване на имидазо-[1,2 - c][2,3]бензодиазепини с обща формула (1) както и на нови продукти в метода,



В КОЯТО

R^1 = водород, $C_1 - C_6$ -алкил, нитро, халоген, циано, $C_1 - C_4$ -алкокси, $-CF_3$, хидрокси или $C_1 - C_6$ -алканоилокси,

R^2 и R^3 са еднакви или различни и означават водород, халоген, $C_1 - C_6$ -алкокси, хидрокси, циано, $C_1 - C_6$ -алканоил, $C_2 - C_6$ -алкинил, $C_2 - C_6$ -алкенил, в даден случай с халоген, хидрокси или C_{1-6} -алкокси заместен $C_1 - C_6$ - алкил, $C_3 - C_7$ -



2

циклоалкил или един в даден случай с халоген, C_{1-4} –алкокси или C_{1-4} –алкил заместен арилов или хетарилев радикал,

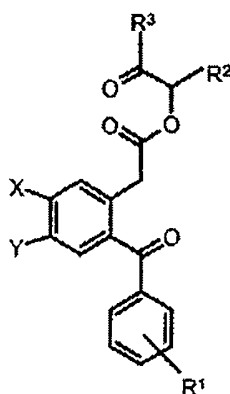
X = водород или халоген,

Y = $C_1 - C_6$ –алкокси или

X и Y заедно означават $-O-(CH_2)_n-O-$ с

n = 1,2 или 3.

Изобретението влключва като нови междинни продукти за получаване на фармакологично активни съединения производни на фенилоцетната киселина с обща формула 5,

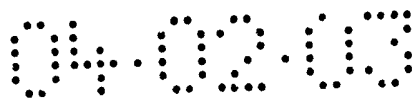


5

в която

R^1 = водород, $C_1 - C_6$ –алкил, нитро, халоген, циано, $C_1 - C_4$ –алкокси, $-CF_3$, хидрокси или $C_1 - C_6$ –алканоилокси,

R^2 и R^3 са еднакви или различни и означават водород, халоген, $C_1 - C_6$ –алкокси, хидрокси, циано, $C_1 - C_6$ –алканоил, $C_2 - C_6$ –алкинил, $C_2 - C_6$ –алкенил, в даден случай с халоген, хидрокси или C_{1-6} – алкокси заместен $C_1 - C_6$ -алкил, $C_3 - C_7$ –



3

циклоалкил или един в даден случай с халоген, C_{1-4} –алкокси или C_{1-4} –алкил заместен арилов или хетариров радикал,

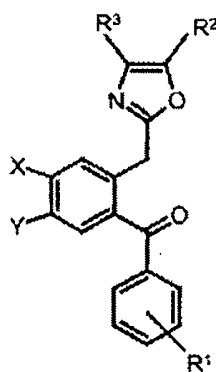
X = водород или халоген,

Y = $C_1 - C_6$ –алкокси или

X и Y заедно означават $-O-(CH_2)_n - O -$ с

$n = 1, 2$ или 3 и

оксазолони производни с обща формула 6,



6

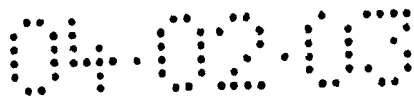
в която

R^1 = водород, $C_1 - C_6$ –алкил, нитро, халоген, циано, $C_1 - C_4$ –алкокси, $-CF_3$, хидрокси или $C_1 - C_6$ –алканоилокси,

R^2 и R^3 са еднакви или различни и означават водород, халоген, $C_1 - C_6$ –алкокси, хидрокси, циано, $C_1 - C_6$ –алканоил, $C_2 - C_6$ –алкинил, $C_2 - C_6$ –алкенил, в даден случай с халоген, хидрокси или C_{1-6} –алкокси заместен $C_1 - C_6$ –алкил, $C_3 - C_7$ –циклоалкил или един в даден случай с халоген, C_{1-4} –алкокси или C_{1-4} –алкил заместен арилов или хетариров радикал,

X = водород или халоген,

Y = $C_1 - C_6$ –алкокси или



4

X и Y заедно означават $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-$ с

$n = 1, 2$ или 3 .

Радикалите в общата формула имат следните значения:

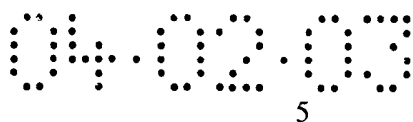
Под C_1-C_6 -алкил обичайно се разбира един с права или разклонена верига алкилов радикал като например метил, етил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, вторичен бутил, пентил, изопентил или хексил.

R^2 и R^3 със значение C_2-C_6 -алкенил обичайно съдържат най-малко една двойна връзка, като например винил, пропенил, бутен-1-ил, изобутенил, пентен-1-ил, 2,2-диметил-бутен-1-ил, 3-метилбутен-1-ил, хексен-1-ил.

Когато R^2 и R^3 означават C_1-C_6 -алкинил, тогава е налице най-малко една тройна връзка, като например етини́л, пропи́нил, бутин-1-ил, бутин-2-ил, пентил-1-ил, пентил-2-ил, 3-метилбутин-1-ил, хексин-1-ил. Описаните по-горе алкенилови или алкинилови радикали могат в даден случай да бъдат заместени също с халогенни атоми. Когато е налице един халогениран алкилов радикал, то той може да бъде еднократно или многократно халогениран, но също така може да бъде и перхалогениран, като например $-\text{CF}_3$.

Под халоген в посочените по-горе радикали се разбира обикновено флуор, хлор, бром и йод.

R^2 и R^3 със значения арилов и хетарилов радикал могат да бъдат в даден случай еднократно, двукратно или трикратно заместени с халоген, C_1-4 -алкоксирадикали, или C_{1-4} -алкилови радикали; възможни са всякакви пермутации.



Ариловият и хетарилев радикал могат да бъдат като моно - или бицикли и 5 до 12 атоми в пръстена, за предпочитане е да съдържат 5 до 9 атоми в пръстена, като например фенил, бифенил, нафтил, инденил като арилов радикал и тиенил, фурил, пиранил, пиролил, пирозолил, пиридил, пиримидил, пиридазинил, оксазолил, изо – оксазолил, тиазолил, изотиазолил, 1,3,4 – оксадиазол-2-ил, 1,2,4 – оксадиазол-5-ил, 1,2,4 –оксадиазол-3-ил, хинолил, изохинолил, бензо[1]тиенил, бензофуранил като хетарилев радикал, съдържащ 1 – 3 хетероатоми като например сяра, кислород, и/ или азот. Като предпочитани радикали са посочени 2 – тиенил, 3 – тиенил, пиридин – 2-ил, пиридин – 3 – ил, пиридин – 4-ил и фенил.

При R^2 и R^3 със значение $C_3 - C_8$ –циклоалкил се имат предвид например циклопропилов, циклобутилов, циклопентилов, циклохексиров и циклохептилов радикал.

Като $C_1 - C_6$ –алканоилови радикали са подходящи обикновено с права или разклонена верига радикали на алифатни карбонови киселини като например формил, ацетил, пропионил, бутанол, изопропилкарбонил, капроил, валероил или триметилацетил.

За предпочитане R^1 означава водород, хлор, нитро, метокси; R^2 и R^3 означават водород или C_{1-4} –алкил или фенил; X и Y заедно означават $-O-CH_2-O-$.



Предшестващо състояние на техниката

Метод за получаване на съединения с обща формула 1 е описан в WO 97/28163.

Задачата на изобретението е нов метод за синтез на съединенията с обща формула 1. Предмет на настоящето изобретение са също така нови, непознати досега междинни продукти с общи формули 5 и 6, които преминават в рамките на синтезата и могат да бъдат използвани в чист вид или като производни като изходни материали за синтез на други желани молекули.

Техническа същност на изобретението

Тази задача се решава чрез описаното в патентните претенции.

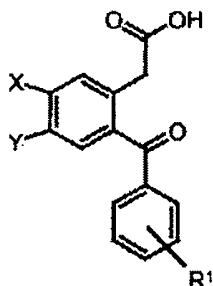
При метода на изобретението протичат по – малко на брой междинни етапи отколкото в познатия синтез от нивото на техниката, броят на етапите за пречистване е ясно изразено намален и общият добив е повишен. Методът на настоящето изобретение прави възможно получаването на съединенията с обща формула I в технически мащаби.

Изобретението описва един метод за получаване на имидазо[1,2 - с][2,3]бензодиазепини с обща формула 1 в която R^1 , R^2 и R^3 , както и X и Y имат различни значения,

04.02.03

7

като се изхожда от фенилоцетна киселина с обща

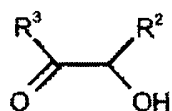


(4)

формула 4,

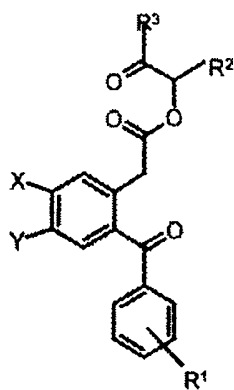
в която X, Y и R¹ имат дадените по – горе значения,

а/ чрез естерифициране с алкохол с формула 5 а



(5 a)

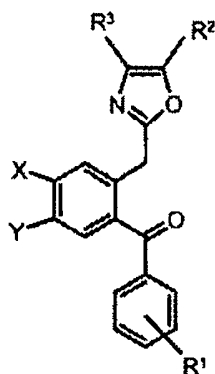
до естер на фенилоцетната киселина с обща формула 5,



(5)

в която X, Y, R¹ и R² имат дадените по – горе значения,

b/ чрез кондензация с амоняк или един амонячен донор до оксазол с обща формула 6,



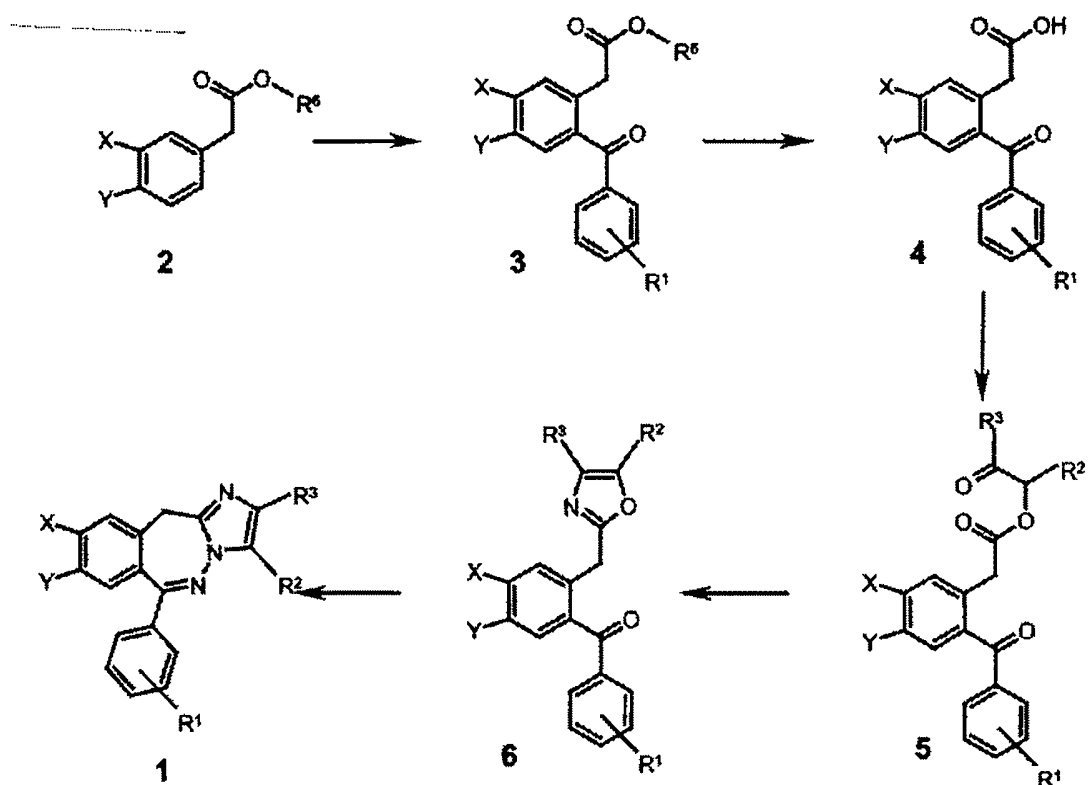
(6)

в която

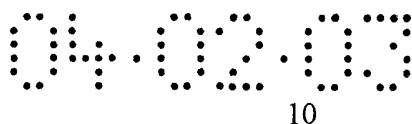
X, Y, R¹, R² и R³ имат дадените по – горе значения и накрая се провежда хидразинолиза до съединенията с обща формула 1.

Имидазо[1,2 - c][2,3]бензодиазепини с обща формула 1 се синтезират съгласно схема 1. Схема

1



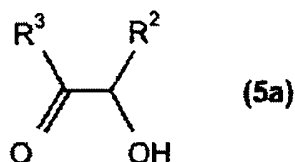
Превръщането на едно съединение с обща формула 2 до едно съединение с обща формула 3 протича по сам по себе си познат метод (например *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 169 - 173) на Фридел – Крафтсовата реакция. Например съединения с обща формула 2 се превръщат в присъствие на Люисови киселини като например канелен тетраклорид, алуминиев трихлорид, титанов тетраклорид и в присъствие на едно ацилиращо средство като например малко бензоилхлорид, анхидрид на бензоената киселина или друго активиращо производно на карбонова киселина. Едно съществено повишение на добива се постига, когато се прибавя допълнително към реакционната смес N,N –



диметилацетамид. Като разтворители могат да служат халогенирани въглеводороди като например метиленхлорид или етиленхлорид и техните смеси. Реакцията протича в температурни граници от -30°C до 50°C , за предпочитане обаче в температурни граници от 0°C до 25°C .

Превръщането на едно съединение с обща формула **3** до едно съединение с обща формула **4** протича по познатия сам по себе си метод на реакцията осапунване. Например загрява се едно съединение с обща формула **3** в присъствие на основа като например алкален хидроксид, за предпочитане обаче натриев хидроксид, в разтворител като например нисш, за предпочитане вторичен алкохол или вода или техни смеси. Реакцията протича в температурни граници от 25°C до 150°C , за предпочитане обаче в температурни граници от 70°C до 110°C .

Превръщането на едно съединение с обща формула **4** до едно съединение с формула **5** протича по един познат за себе си метод на естерифициране. Например едно съединение с обща формула **4** се превръща в присъствие на един активиращ реагент като например карбонилимидазол и един алкохол с формула



като **3** – хидрокси –2-бутанон. Като разтворители могат да служат въглеводороди като например метиленхлорид или етиленхлорид както и THF и техните смеси. Реакцията



пропича в температурни граници от -20° до 100° C, но за предпочитане обаче в температурни граници от 0° до 25° C.

На специалистите е известно, че R^2 и R^3 в съединенията с обща формула **5** могат да варират при прилагане на стандартни методи. Това може да се постигне чрез използване на други алкохоли в етапа на естерифициране, но също така и чрез превръщане на един вече наличен естер. R^2 и R^3 могат следователно да имат значения на водород, халоген, алкокси, хидрокси, циано, алканоил, в даден случай заместен алкинил, в даден случай заместен алкенил, в даден случай с халоген, хидрокси, алкокси, заместен алкил, циклоалкил или един в даден случай заместен арилов или хетарилов радикал.

Превръщането на едно съединение с обща формула **5** в едно съединение с обща формула **6** протича по един сам по себе си познат метод за получаване на оксазоли чрез кондензация на две карбонилни групи с амоняк. Например протича превръщане на едно съединение с обща формула **5** в присъствие на амониев ацетат, амоняк, на един амонячен разтвор или на друг амонячен донор като например ацетамид или формаид в присъствие на оцетна киселина. Като разтворител могат да служат халогенирани въглеводороди като например метиленхлорид или етиленхлорид, органични киселини като например мравчена киселина или оцетна киселина както и нисши алкохоли като например метанол или етанол, но също така и етиленгликол и техните смеси.

Реакцията протича в температурни граници от 0° до 150° C, за предпочитане обаче в температурни граници от 50° до 100° C.

Превръщането на едно съединение с обща формула 6 в едно съединение с обща формула 1 протича по сам по себе си познат метод чрез хидролиза съответно образуване на хидрозон. Така например едно съединение с обща формула 6 се превръща в присъствие на хидрозин или хидрозин- хидрат. Като разтворител могат да служат халогенирани въглеводороди като например метиленхлорид или етиленхлорид, органични киселини като например мравчена киселина или оцетна киселина както и нисши алкохоли като например метанол или етанол, на също така и етилен гликол и техните смеси. Реакцията протича в температурни граници от 0° до 200° C, но за предпочитане от 80° до 120° C. Възможно е протичане на реакцията в автоклав.

Превръщането на едно съединение с обща формула 5 до едно съединение с формула 1 протича в едноцилиндров реактор. Така например едно съединение с формула 5 се превръща в присъствие на амониев ацетат, амоняк, един амонячен разтвор или в присъствие на един друг амонячен донор като например ацетамид или формаид и в присъствие на оцетна киселина. Като разтворител могат да служат халогенирани въглеводороди като например метиленхлорид или етиленхлорид, органични киселини като например мравчена киселина или оцетна киселина както и нисши алкохоли като например метанол, но също така и етиленгликол и техните смеси. Реакцията протича в температурни граници

от 0° до 150° C, но за предпочитане в температурни граници от 50° до 100° C. След протичане на реакцията към реакционната смес се прибавя хидрозин или хидрозин – хидрат. Реакцията протича в температурни граници от 0° до 200° C, за предпочитане обаче в температурни граници от 80° до 120° C.

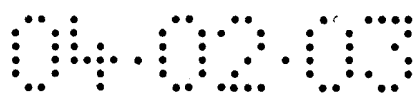
Доколкото не е описано получаването на изходните продукти, те са познати или могат да бъдат получени по познати или описани тук методи. По – нататък методът съгласно изобретението ще бъде пояснен с примери.

Примери за изпълнение на изобретението

Примери:

Метил естер на 2 – бензоил-4,5 –(метилендиокси)- фенилоцетна киселина (3)

79 мл канелен тетрачлорид и 25 мл N,N`- диметилацетамид в 270 мл метиленхлорид взаимодействат при стайна температура с 39 мл бензоилхлорид. Към тази смес при температура 0° C се прибавят на капки 44 г метилестер на 4,5 – (метилендиокси)- фенилоцетна киселина (2) и разтворът се разбърква в продължение на 12 часа при стайна температура. С цел дообработване следва добавяне на 660 мл вода при температура -15° C и се провежда екстрахиране на водната фаза с метиленхлорид. Събраните органични фракции се промиват с 6 N водна натриева основа



14

и се концентрират напълно на ротационен изпарител. Суровият продукт **3** (74 г) изкрystalизира от етанол.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.61 (s, 3 H, OMe), 3.80 (s, 2 H, бензил. CH₂), 6.03 (s, 2 H, OCH₂O), 6.84 и 6.88 (2 s à 1 H, 3- и 6-H Aryl), 7.43-7.80 (m, 5 H, PhCO).

Т.т.: 74-76°C, елементарен анализ : изч. C 68.45 H 4.73
пол. C 68.53 H 4.59

По аналогичен начин се получават:

Метил естер на **2** – (4 – хлор-бензоил)-4,5 – (метилендиокси)-фенилоцетна киселина

Метил естер на **2** –(4 – нитро-бензоил) – 4,5 – (метилендиокси) –фенилоцетна киселина

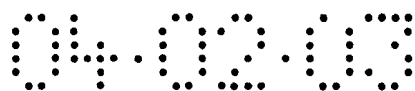
Метил естер на **2** –(4 –метокси -бензоил) –4,5 – (метилендиокси) – фенилоцетна киселина

Метил естер на **2** –(4- метил -бензоил)-4,5 – (метилендиокси) – фенилоцетна киселина

Метил естер на **2** – (4 –циано -бензоил)- 4,5 – (метилендиокси) – фенилоцетна киселина

2 – бензоил –4,5 –(метилендиокси)-фенилоцетна киселина (4)

Суспензия от 10 г **2** в 50 мл 1N водна натриева основа се загрява в продължение на 2 часа в противоток. След това се прибавят на капки 10 мл 1 N водна сярна киселина, утаеното твърдо вещество се филтрува и се промива с вода.



15

Продуктът **4** (8.3 г) се суши под вакуум и без допълнително пречистване се използва в следващи етапи.

¹H-NMR (DMSO): δ = 3.68 (s, 2 H, бензил. CH₂), 6.12 (s, 2 H, OCH₂O), 6.86 и 7.03 (2 s à 1 H, 3- и 6-H Aryl), 7.50-7.73 (m, 5 H, PhCO), 12.18 (br. s, 1 H, COOH).

Т.т.: 185-189°C, елементарен анализ: изч. C 67.60 H 4.25
 пол. C 67.66 H 4.20

По аналогичен начин се получават:

2 –(4-хлор-бензоил) – 4,5 – (метилендиокси)-фенилоцетна
 киселина

2– (4 –нитро –бензоил)- 4,5 –(метилендиокси)- фенилоцетна
 киселина

2–(4-метокси-бензоил) –4,5 –(метилендиокси)-фенилоцетна
 киселина

2 –(4 –метил-бензоил) –4,5- (метилендиокси)-фенилоцетна
 киселина

2 –(4-циано-бензоил) –4,5- (метилендиокси)- фенилоцетна
 киселина

**2 – бензоил –4,5 – (метилендиокси) –фенилоцетна
 киселина-(3 –оксо – бут –2-етилестер) (5)**

50 г **4** , 19 г 3 –хидрокси –2 –бутанон и 32 г N,N` -
 карбонилдиимидазол се разтварят при стайна температура в
 500 мл метиленхлорид и се разбъркват в продължение на 3
 дни. За дообработване се смесват с 200 мл VE – вода и
 накрая се екстрахира с метиленхлорид. Смесените органични

фракции се концентрират в ротационен изпарител. Суровият продукт изкрystalизира в метанол (двукратно), получават се 45 г 5.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.32 (d, 3 H, J = 6.9, $\text{CH}_3\text{C-O}$), 2.11 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{C=O}$), 3.88 (s, 2 H, бензил. CH_2), 5.03 (q, 1 H, J = 6.9, CH-O), 6.04 (s, 2 H, OCH_2O), 6.87 и 6.90 (2 s à 1 H, 3- и 6-Н арил), 7.42-7.74 (m, 5 H, PhCO).

Т.т.: 81-83°C, елементарен анализ : изч. C 67.79 H 5.12
пол. C 67.83 H 5.04

По аналогичен начин се получават:

2 -(4 -хлор-бензоил)-4,5-(метилендиокси)-фенилоцетна киселина -(3-оксо-бут-2-илестер)

2 -(4-нитро -бензоил) -4,5-(метилендиокси)-фенилоцетна киселина -(3-оксо-бут -2- илестер)

2 -(4 -метокси-бензоил)-4,5-(метилендиокси)-фенилоцетна киселина -(3 -оксо-бут -2-илестер)

2 -бензоил -4,5 -(метилендиокси)-фенилоцетна киселина - (4- оксо-хекс-3-илестер)

2 -бензоил -4,5-(метилендиокси)-фенилоцетна киселина - (2-окса-1,2-дифенил-ет-1-илестер)

2 -бензоил- 4,5- (метилендиокси) -бензил - 4,5-диметил - оксазол (6)

Към 10 г 5 и 19 г амониев ацетат в 200 мл 1,2 - дихлоретан се прибавят 14° мл конц. оцетна киселина и сместа се загрява в противоток в продължение на 6 часа. След това се добавят 100 мл 1 N водна натриева основа и се



17

екстрахира с метиленхлорид. Смесените органични екстракти се концентрират в ротационен изпарител и суровият продукт се филтрува през силикагел (хексан : оцетен естер 9 : 1 → 8 : 2). Получавате се 6.9 г чист **6** (висозно масло).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.94 и 2.03 (2 s $\ddot{\text{a}}$ 3 H, 2 CH_3), 4.13 (s, 2 H, бензил. CH_2), 6.01 (s, 2 H, OCH_2O), 6.83 и 6.86 (2 s $\ddot{\text{a}}$ 1 H, 3- и 6-Н арил), 7.41-7.80 (m, 5 H, PhCO).

Елементен анализ :	изч.	C 71.63	H 5.11	N 4.18
	пол.	C 71.47	H 5.04	N 3.97

По аналогичен начин се получават:

2 -(4-хлор -бензоил) -4,5-(метилендиокси) -бензил-4,5 -диметил-оксазол

2 -(4 -нитро-бензоил)-4,5-(метилендиокси)-бензил -4,5 -диметил-оксазол

2 -(4-метокси-бензоил)-4,5-(метилендиокси)-бензил-4,5- диметил-оксазол

2 – бензоил-4,5-(метилендиокси)-бензил-4,5-диетил-оксазол

2 – бензоил-4,5-(метилендиокси)-бензил-4,5 –дифенил-оксазол

2,3 – диметил- 6 – фенил -(12 H) – [1,3]диоксоло[4,5-h]имидазо[1,2-c][2,3]бензодиазепин (1)

В автоклав към 2 г **6**, разтворени в 18 мл етиленгликол и 2 мл конц. оцетна киселина, се прибавят 0.5 мл хидразин – хидрат. Загрива се в продължение на 12 часа при 120°C и накрая реакционната смес се смесва с 2 N водна натриева

основа при стайна температура. Екстрахира се многократно с оцетна киселина и смесените органични фази се концентрират напълно в ротационен изпорител. Суровият продукт се пречиства чрез колонна хроматография (хексан : оцетен естер 9 : 1 $\rightarrow$ 8 : 2), добивът на чист 1 е 1.2 г.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): δ = 2.01 и 2.20 (2 s $\rightarrow$ 3 H, 2 CH₃), 3.82 (br. s, 2 H, бензил. CH₂), 6.08 (s, 2 H, OCH₂O), 6.55 и 7.15 (2 s $\rightarrow$ 1 H, 2 арил-H), 7.48-7.72 (m, 5 H, PhCO).

Т.т.: 177°C, елементен анализ: изч. C 72.49 H 5.18 N 2.88
пол. C 72.33 H 5.31 N 12.46

По аналогичен начин се получават:

2,3-диметил-6-(4-хлор-фенил)-(12H)-[1,3]диоксоло[4,5-h]

имидазо[1,2-c][2,3]бензодиазепин

2,3-диметил-6-(4-нитро-фенил)-(12H)-[1,3]диоксоло[4,5-h]имидазо

[1,2 -c][2,3]бензодиазепин

2,3-диметил-6-(4-метокси-фенил)-(12H)-[1,3]диоксоло[4,5-h]

имидазо[1,2 -c][2,3]бензодиазепин

2,3-диетил-6-фенил-(12H)-[1,3]диоксоло[4,5-h]имидазо[1,2-

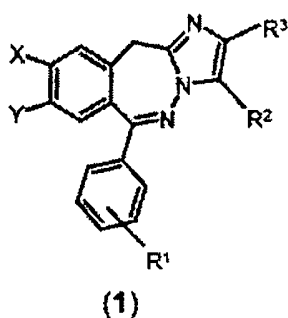
c][2,3]бензодиазепин

2,3-дифенил-6-фенил-(12H)-[1,3]диоксоло[4,5-h]имидазо[1,2-

c][2,3]бензодиазепин

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Метод за получаване на имидазо[1,2-с][2,3]бензодиазепини с обща формула 1



В КОЯТО

R^1 = водород, $C_1 - C_6$ -алкил, нитро, халоген, циано, $C_1 - C_4$ -алкокси, $-CF_3$, хидроксид или $C_1 - C_6$ -алканойл, $-O-CF_3$, хидроксид или $C_1 - C_6$ -алканойл,

R^2 и R^3 са еднакви или различни и означават водород, халоген, $C_1 - C_6$ -алкокси, хидроксид, циано, $C_1 - C_6$ -алканойл, $C_2 - C_6$ -алкинил, $C_2 - C_6$ -алкенил, в даден случай с халоген, хидроксид или C_{1-6} -алкокси заместен $C_1 - C_6$ -алкил, $C_3 - C_7$ -циклоалкил или един в даден случай с халоген, C_{1-4} -алкокси или C_{1-4} -алкил заместен арилов или хетарилов радикал,

X = водород или халоген,

Y = $C_1 - C_6$ -алкокси или

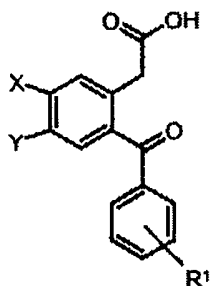
X и Y заедно означават $-O-(CH_2)_n-O-$ с

$n = 1, 2$ или 3 ,

от фенилоцетна киселина с обща формула 4,

04.02.03

20

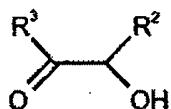


(4)

В КОЯТО

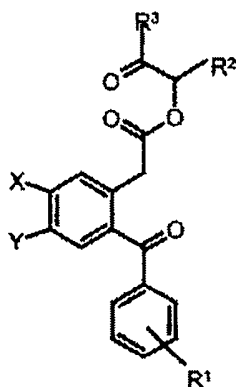
X, Y и R¹ имат значенията дадени по – горе,

а) чрез естерифициране с алкохол с формула 5a



(5 a)

до фенилоцетен естер с обща формула 5,



(5)

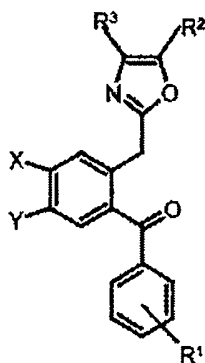
В КОЯТО

X, Y, R¹, R² и R³ имат значенията дадени по – горе,

б) чрез кондензация с амоняк или един амонячен донор
до оксазол с обща формула 6,

04.02.03

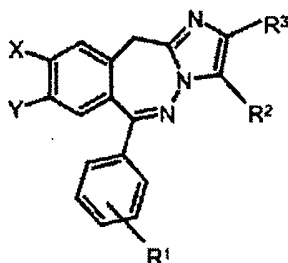
21



(6)

В КОЯТО

X, Y, R¹, R² и R³ имат значения дадени по – горе и
накрая чрез хидразинолиза до съединения с обща
формула 1



(1)

В КОЯТО

X, Y, R¹, R² и R³ имат значения дадени по – горе.

2. Метод съгласно претенция 1, при който съединения
с обща формула 5 се превръщат в съединения с обща
формула 1, посредством едноцилиндров реактор и чрез
превръщане в присъствие на амониев ацетат и амоняк или
един амонячен донор при температура 0 – 150 ° С в
разтворител или смес от разтворители и заключително

взаимодействие с хидрозин при температура $0 - 200^{\circ} \text{C}$, в даден случай в автоклав.

3. Метод съгласно претенция 1 или 2 за получаване на 2,3-диметил-6-фенил-(12*H*)-[1,3]диоксоло[4,5-*h*]имидазо[1,2-*c*][2,3]бензодиазепин

2,3-диметил-6-(4-хлор-фенил)-(12*H*)-[1,3]диоксоло[4,5-*h*]имидазо[1,2-*c*][2,3]бензодиазепин

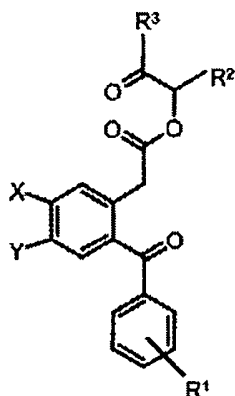
2,3-диметил-6-(4-нитро-фенил)-(12*H*)-[1,3]диоксоло[4,5-*h*]имидазо[1,2-*c*][2,3]бензодиазепин

2,3-диметил-6-(4-метокси-фенил)-(12*H*)-[1,3]диоксоло[4,5-*h*]имидазо[1,2-*c*][2,3]бензодиазепин

2,3-диетил-6-фенил-(12*H*)-[1,3]диоксоло[4,5-*h*]имидазо[1,2-*c*][2,3]бензодиазепин

2,3-дифенил-6-фенил-(12*H*)-[1,3]диоксоло[4,5-*h*]имидазол[1,2-*c*][2,3]бензодиазепин.

4. Естер на фенилоцетната киселина с обща формула 5,



5

В КОЯТО

R^1 = водород, $C_1 - C_6$ -алкил, нитро, халоген, циано, $C_1 - C_4$ -алкокси, $-CF_3$, хидроксид или $C_1 - C_6$ -алканоилокси,

R^2 и R^3 са еднакви или различни и означават водород, халоген, $C_1 - C_6$ -алкокси, хидроксид, циано, $C_1 - C_6$ -алканоил, $C_2 - C_6$ -алкинил, $C_2 - C_6$ -алкенил, в даден случай с халоген, хидроксид или C_{1-6} -алкокси заместен $C_1 - C_6$ -алкил, $C_3 - C_7$ -циклоалкил или един в даден случай с халоген, C_{1-4} -алкокси или C_{1-4} -алкил заместен арилов или хетарилов радикал,

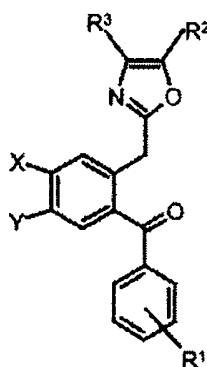
X = водород или халоген,

Y = $C_1 - C_6$ -алкокси или

X и Y заедно означават $-O-(CH_2)_n-O-$ с

$n = 1, 2$ или 3 .

5. Оксазолони производни с обща формула 6,



6

в която

R^1 = водород, $C_1 - C_6$ -алкил, нитро, халоген, циано, $C_1 - C_4$ -алкокси, $-CF_3$, хидроксид или $C_1 - C_6$ -алканоилокси,

R^2 и R^3 са еднакви или различни и означават водород, халоген, $C_1 - C_6$ -алкокси, хидроксид, циано, $C_1 - C_6$ -алканоил, $C_2 - C_6$ -алкинил, $C_2 - C_6$ -алкенил, в даден случай с халоген,

04.02.03

24

хидрокси или C_{1-6} –алкокси заместен $C_1 - C_6$ –алкил, $C_3 - C_7$ –циклоалкил или един в даден случай с халоген, C_{1-4} –алкокси или C_{1-4} –алкил заместен арилов или хетарилов радикал,

X = водород или халоген,

Y = $C_1 - C_6$ –алкокси или

X и Y заедно означават $-O-(CH_2)_n-O-$ с

n = 1, 2 или 3.