

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

97040

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

MKP C07d 53/06

Zgłoszono: 20.12.75 (P. 185745)

Pierwszeństwo: 23.09.75
Republika Federalna Niemiec

Int. Cl.²
C07D 243/16

Zgłoszenie ogłoszono: 20.11.76

Opis patentowy opublikowano: 30.11.1978

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Merck Patent GmbH, Darmstadt
(Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania 3-fluorobenzodwuzepin-2-onów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 3-fluoro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodiazepin-2-onów o ogólnym wzorze 1, w którym R¹ oznacza atom wodoru albo grupę alkilową lub jej pochodną fluorową, zawierającą 1—4 atomów węgla, albo grupę cykloalkiloalkilową zawierającą 4—8 atomów węgla, R² oznacza grupę fenyłową, chłonocefenyłową albo pirydyłową, a R³ oznacza atom fluoru, chloru lub bromu albo grupę NO₂, oraz ich dopuszczalnych fizjologicznie soli addycyjnych z kwasami. Związki o zbliżonej budowie, nie zawierające atomu fluoru w położeniu 3, są znane, na przykład 1-metylo-5-fenilo-7-chloro-2,3-dwuwodoro-1H-benzodwuzepin-2-on (Dwuzepam) i 3-chlorodwuzepam.

Celem wynalazku była synteza nowych związków, które można stosować jako środki lecznicze. Cel ten osiągnięto w wyniku syntezy związków o ogólnym wzorze 1 i ich fizjologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami.

Stwierdzono, że nowe związki są dobrze znoszone przez organizmy stałocieplne i wykazują korzystne właściwości farmakologiczne, zwłaszcza oddziałują na centralny system nerwowy, wykazując działanie rozkurczające mięśnie, przeciwdrgawkowe i znoszące stany lękowe. Działanie rozkurczające mięśnie wykazano na szczurach (metoda H. Müllera-Calgana i współpracowników opisana w H. P. Zippel (wydawca), Memory and Transfer of Information, Plenum Press (Nowy

2

Jork—Londyn), strony 97—100 (1973) z zastosowaniem planu badań A. Rübentropa i W. Schumann (Arzneimittelforschung, tom 15, strony 863—868 (1965). Działanie przeciwdrgawkowe wykazano w doświadczeniach na szczurach, którym podano obojętne dawki pen-
5 tylenotetrazolu. Właściwości potęgowania działania narkozy oraz przedłużania stanu uspiania sprawdzono na myszach lub szczurach za pomocą metody Von Jansena i współpracowników (Journal of Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, Tom 1, strony 281—297 (1959). Nowe związki działają również uspikająco na aktywność spontaniczną i zachowanie się w stanie zagrożenia u małego
10 gatunku Rhesus (metoda H. Müllera-Calgana, Activ. nerv. sup., Praga T. 16, strony 62—64 (1974).

Nowe związki wykazują mniejszą podatność na solwolizę i są bardziej stabilne w warunkach wilgotnych w porównaniu z analogami znanych
20 związków 3-chlorowych takich jak 3-chlorodwuzepam.

Nowe związki o ogólnym wzorze 1 i ich fizjologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami
25 stosuje się jako środki lecznicze, a także jako substancje wyjściowe w procesach syntezy innych środków leczniczych. Na przykład przekształca się je za pomocą kwaśnej hydrolizy w odpowiednie związki 3-hydroksy wykazujące również korzystne
30 właściwości farmakologiczne na przykład działa-

nie uspokajające, takie jak 3-hydroksydwuazepam (Temazepam).

Przedmiotem wynalazku są związki o ogólnym wzorze 1 oraz ich fizjologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami.

R¹ we wzorze ogólnym 1 oznacza korzystnie atom wodoru albo grupę metylową, a także grupę etylową, 2,2,2-trójkfluoroetylową albo cyklopropylometylową oraz inne grupy alkilowe, fluorowane grupy alkilowe albo grupy cykloalkilalkilowe. Grupą alkilową jest korzystnie grupa metylowa albo etylowa, a także grupa n-propylowa, izopropylowa, n-butyłowa, izobutyłowa, II-rz.-butylowa albo III-rz.-butylowa. Grupy alkilowe mogą zawierać jeden lub kilka atomów fluoru, korzystnie nie więcej niż 5, zwłaszcza nie więcej niż 3. Fluorowana grupa alkilowa jest to taka grupa jak fluoro-metylowa, dwufluorometylowa, trójkfluorometylowa, 1- lub 2-fluoroetylowa, 1,1-, 1,2- lub 2,2-dwufluoroetylowa, 1,1,2-, 1,2,2- lub 2,2,2-trójkfluoroetylowa, 1,1,2,2- lub 1,2,2,2-czterofluoroetylowa, pięciofluoroetylowa, 3,3,3-trójkfluoropropylowa, 2,2,3,3,3-pięciofluoropropylowa, siedmiofluoropropylowa, 4,4,4-trójkfluorobutyłowa albo dziewięciofluorobutyłowa. Grupą cykloalkilalkilową jest np. grupa cyklopropylometylowa, 2-cyklopropyloetylowa, cyklobutylometylowa, 2-cyklobutyloetylowa, cyklopentylometylowa, 2-cyklopentyloetylowa, cykloheksylometylowa albo 2-cykloheksyloetylowa.

R² oznacza korzystnie grupę fenyłową, a także grupę chlorowcofenylową albo pirydylową. Grupa chlorowcofenylowa jest korzystnie grupą fluorofenylową albo chlorofenylową, a także grupą bromofenylową albo jodofenylową. Atom chlorowca znajduje się korzystnie w położeniu orto, ale może również występować w położeniu meta albo para. Grupa chlorowcofenylowa jest korzystnie grupą o-fluorofenylową albo o-chlorofenylową, a także grupa m-fluorofenylowa, p-fluorofenylowa, m-chlorofenylowa, p-chlorofenylowa, o-, m- lub p-bromofenylowa albo o-, m- lub p-jodofenylowa. Grupa pirydylowa jest korzystnie grupą 2-pirydylową, ale może to być także grupa 3- albo 4-pirydylowa.

R³ oznacza korzystnie atom fluoru albo chloru, a także grupę NO₂ albo atom bromu.

Przedmiotem wynalazku są zwłaszcza związki o ogólnym wzorze 1, w którym co najmniej jedna z wymienionych wyżej grup ma wyżej podane korzystne znaczenie. Niektóre korzystne grupy nowych związków mogą być wyrażone za pomocą ogólnych wzorów 1a—1k mieszczących się w definicji ogólnego wzoru 1 i w których grupy bliżej nie opisane mają takie same znaczenie jak w ogólnym wzorze 1 a oprócz tego: W ogólnym wzorze 1a R¹ oznacza atom wodoru albo grupę metylową, etylową, 2,2,2-trójkfluoroetylową lub cyklopropylometylową.

W ogólnym wzorze 1b R² oznacza grupę fenyłową, o-fluorofenylową, o-chlorofenylową albo 2-pirydylową;

W ogólnym wzorze 1c R³ oznacza atom fluoru lub chloru albo grupę NO₂;

W ogólnym wzorze 1d R¹ oznacza atom wodoru albo grupę metylową, etylową, 2,2,2-trójkfluoro-

roetylową lub cyklopropylometylową, a R² oznacza grupę fenyłową, o-fluorofenylową, o-chlorofenylową albo 2-pirydylową;

W ogólnym wzorze 1e R¹ oznacza atom wodoru albo grupę metylową lub etylową a R² oznacza grupę fenyłową, o-fluorofenylową, o-chlorofenylową albo 2-pirydylową;

W ogólnym wzorze 1f R¹ oznacza atom wodoru albo grupę metylową a R² oznacza grupę fenyłową, o-fluorofenylową, o-chlorofenylową albo 2-pirydylową;

W ogólnym wzorze 1g R¹ oznacza atom wodoru albo grupę metylową, R² oznacza grupę fenyłową, o-fluorofenylową albo o-chlorofenylową, a R³ oznacza atom fluoru lub chloru albo grupę NO₂;

W ogólnym wzorze 1h R¹ oznacza atom wodoru albo grupę metylową a R² oznacza grupę fenyłową albo o-chlorofenylową;

W ogólnym wzorze 1i R¹ oznacza atom wodoru a R² oznacza grupę fenyłową, o-fluorofenylową, o-chlorofenylową albo 2-pirydylową;

W ogólnym wzorze 1j R¹ oznacza atom wodoru albo grupę metylową, R² oznacza grupę fenyłową albo o-chlorofenylową a R³ oznacza atom fluoru lub chloru albo grupę NO₂;

W ogólnym wzorze 1k R¹ oznacza atom wodoru albo grupę metylową, R² oznacza grupę fenyłową albo o-chlorofenylową a R³ oznacza atom fluoru albo chloru.

Przedmiotem wynalazku jest również sposób wytwarzania związków o ogólnym wzorze 1 oraz ich fizjologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami, polegający na tym, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym X oznacza atom wodoru albo grupę OH lub jej pochodną estrową albo grupę NH₂ albo M lub Hal, przy czym M oznacza atom sodu, potasu lub litu albo grupę MgHal lub TiF₃, przy czym Hal oznacza atom chloru, bromu albo jodu a R¹, R², R³ mają wyżej podane znaczenie, albo 4-N-tlenek związku o ogólnym wzorze 2, w którym X oznacza atom wodoru, traktuje się środkiem fluorującym i ewentualnie wprowadza się do otrzymanych związków o ogólnym wzorze 1, w którym R¹ oznacza atom wodoru, grupę alkilową, pochodną fluorową grupy alkilowej albo grupę cykloalkilalkilową przez traktowanie środkiem alkilującym i albo przeprowadza się otrzymaną zasadę o ogólnym wzorze 1 w jej fizjologicznie dopuszczalną sól addycyjną z kwasem traktując ją kwasem.

W związkach o ogólnym wzorze 2 X oznacza korzystnie atom wodoru, chloru albo bromu, a także M, grupę OH, zestryfikowaną grupę OH lub grupę NH₂ albo atom jodu. M oznacza korzystnie atom potasu albo litu, a także atom sodu albo grupę MgCl, MgBr, MgJ lub TiF₃. Jeżeli X oznacza zestryfikowaną grupę wodorotlenową to jest to korzystna reaktywnie zestryfikowana grupa OH taka jak grupa alkilosulfonyloksylowa, zawierająca korzystnie 1—6 atomów węgla, na przykład grupa metanosulfonyloksylowa lub heksanosulfonyloksylowa albo ariolosulfonyloksylowa, zawierająca korzystnie 6—10 atomów węgla, na przykład grupa benzenosulfonyloksylowa, p-toluenosulfonyloksylowa albo 1- lub 2-naftalenosulfonyloksylo-

wa. Odpowiednimi zesterylizowanymi grupami wodorotlenowymi są również także grupy jak grupa trójfluorometanosulfonyloksylowa, trójchlorometanosulfonyloksylowa, p-nitrobenzenosulfonyloksylowa albo trójfluoroacetoksylova.

Nowe związki o ogólnym wzorze 1 otrzymuje się również za pomocą znanych sposobów opisanych w literaturze (na przykład Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) w znanych i odpowiednich do tego celu warunkach reakcji syntezy.

Substancje wyjściowe stosowane w syntezie związków o ogólnym wzorze 1 wytwarza się ewentualnie in situ nie wydzielając ich z mieszaniny poreakcyjnej, lecz bezpośrednio wprowadzając do reakcji syntezy nowych związków.

Niektóre substancje wyjściowe o ogólnym wzorze 2 są znane. Inne otrzymuje się w znany sposób ze znanych substancji wyjściowych.

Związki o ogólnym wzorze 1 otrzymuje się korzystnie przez wprowadzenie atomów fluoru do związków o ogólnym wzorze 2, z reguły związków znanych. Jako środek fluorujący stosuje się przykładowo kwas fluorowodorowy, zwłaszcza w postaci jego związku zespólnego z pirydyną a także jego soli takich jak NaF, KF, NH_4F , AgF, AgF_2 , CoF_3 , HgF_2 , Hg_2F_2 lub TlF, nieorganiczne fluorki takie jak SbF_3 , SbF_5 , ClO_2F , SF_5OF , SOF_2 lub SF_4 albo organiczne związki fluorowe takie jak CF_3OF , $\text{CF}_3(\text{OF})_2$, CF_3OF lub F-COOA , zwłaszcza $\text{F-COOC}_2\text{H}_5$, i również czterofluorofosforany takie jak etylo- lub fenylotetrafluorofosforan, 2-chloro-1,1,2-trójfluorotrójetyloaminę, fluorek cyjanuru albo N-fluoroamidy takie jak $\text{CH}_3\text{-CO-NF-CH}_3$. Reakcję fluorowania przeprowadza się również na drodze elektrofilowej na przykład za pomocą fluorku kwasu nadchlorowego i podfluorynu trójfluorometylu, rodnikowej na przykład za pomocą podfluorynu trójfluorometylu pod działaniem światła albo nukleofilowej na przykład za pomocą HF, jego soli albo fluorków nieorganicznych. Reakcję fluorowania przeprowadza się ewentualnie w dodatkowym obojętnym rozpuszczalniku albo w nadmiarze środka fluorującego jako rozpuszczalnika. Jako obojętne rozpuszczalniki stosuje się węglowodory takie jak heksan, benzen lub tullen, chlorowcowe węglowodory takie jak chlorek metylenu, chloroform, czterochlorek węgla, trójfluorochlorometan lub fluorotrójchlorometan, eteru takie jak eter etylowy, czterowodorofuran (THF), dioksan lub eter dwumetylowy glikolu etylenowego, sulfotlenki takie jak sulfotlenek metylu (DMSO), amidy takie jak dwumetyloformamid (DMF) lub sześciometylotrójamid kwasu fosforowego (HMPT), nityle takie jak acetonitryl albo aminy takie jak trójetyloamina lub pirydyna. Reakcję przeprowadza się w temperaturze -100° — $(+170^\circ)$, korzystnie -80° — $(+150^\circ)$, w zależności od zastosowanego sposobu.

Korzystny sposób fluorowania polega na tym, że w pochodnej chlorowcowej o ogólnym wzorze 2, w którym X oznacza Hal, zastępuje się atom chlorowca atomem fluoru na przykład za pomocą kwasu fluorowodorowego, jego soli zwłaszcza fluorku srebrowego, fluorków nieorganicznych ta-

kich jak SbF_3 lub SbF_5 albo fluorku czteroetyloaminowego. W reakcji fluorowania przeprowadzonej w ten sposób jako rozpuszczalnik korzystnie stosuje się acetonitryl albo pirydynę i prowadzi się ją korzystnie w temperaturze 0 — 150° , zwłaszcza w temperaturze pokojowej. Reaktywność jonu fluorowego we fluorku potasowym zwiększa się dodając katalityczną ilość eteru takiego jak 1,4,7,10,13,16-heksaoksacyklooktadekan. W niektórych przypadkach korzystnie stosuje się katalizator przemieszczania fazowego taki jak bromek heksadecylotrójbutylofosfoniowy. Elektrofylowe fluorowanie przebiega korzystnie w ten sposób, że substancję wyjściową o ogólnym wzorze 2, w którym X oznacza atom wodoru, przeprowadza się wstępnie w odpowiednią pochodną pochodną o ogólnym wzorze 2, w którym X oznacza M, na przykład za pomocą organicznego związku litowego takiego jak n-butylolit albo za pomocą mocnej zasady takiej jak III-rz.-butanolan potasowy, a następnie poddaje się ją reakcji z fluorkiem kwasu nadchlorowego albo podfluorynem trójfluorometylu w łagodnych warunkach.

Reakcję fotofluorowania związku o ogólnym wzorze 2, w którym X oznacza atom wodoru przeprowadza się za pomocą CF_3OF w ciekłym HF albo we fluorowanym rozpuszczalniku takim jak CFCl_3 , korzystnie w niskiej temperaturze około -80° .

W związkach aminowych o ogólnym wzorze 2, w którym X oznacza grupę NH_2 , zastępuje się grupę aminową atomem fluoru. W tym celu związek aminowy poddaje się reakcji z solami albo estrami kwasu azotowego wobec HF, na przykład w mieszaninie HF i pirydyny korzystnie w temperaturze -10° — $(+20^\circ)$.

Inna odmiana reakcji fluorowania polega na tym, że do związku o ogólnym wzorze 2, w którym X oznacza atom wodoru, wprowadza się atom metalu za pomocą $\text{Ti}(\text{CF}_3\text{COO})_4$, otrzymany związek o ogólnym wzorze 2, w którym X oznacza $\text{Ti}(\text{CF}_3\text{COO})_2$, poddaje się reakcji z fluorkiem takim jak fluorek potasowy otrzymując związek o ogólnym wzorze 2, w którym X oznacza TlF, i następnie traktuje się go związkiem eterowym BF_3 .

Atom fluoru wprowadza się również do związku o ogólnym wzorze 2, w którym X oznacza atom wodoru, za pomocą elektrolizy w ciekłym HF, korzystnie wobec fluorku nieorganicznego takiego jak SbF_3 , zwłaszcza przy natężeniu prądu $0,01$ — $0,03 \text{ A/cm}^2$ i pod napięciem 4 — 8 V .

Zamiast związków o ogólnym wzorze 2 można również fluorować 4-N-tlenki 1-R¹-5-R²-7-R³-2,3-dwuwodoro-1H-benzodwuażepin-2-onu (4-N-tlenki związków o ogólnym wzorze 2, w którym X oznacza atom wodoru) korzystnie wobec akceptorów tlenu takich jak SbF_5 albo SbCl_5 . W reakcji tej usuwa się atom tlenu z położenia 4, prawdopodobnie w wyniku reakcji cyklizacji, i wprowadza się atom fluoru w położenie 3.

Do otrzymanego związku o ogólnym wzorze 1, w którym R₁ oznacza atom wodoru, można wprowadzić inną grupę zdefiniowaną symbolem R¹ alkilując w znany sposób. Jako środki alkilujące

stosuje się odpowiednie pochodne chlorowcowe o ogólnym wzorze R^1Hal takie jak chlorek, bromek lub jodek metylu, chlorek, bromek lub jodek etylu, chlorek, bromek lub jodek 2,2,2-trófluoroetylu albo chlorek, bromek lub jodek cyklopropylometylu, a także odpowiednie siarczany lub sulfoniany takie jak siarczan metylu albo ester metylowy kwasu p-toluenosulfonowego.

Do środowiska reakcji wprowadza się korzystnie zasadę, alkoholan metalu alkalicznego taki jak metanolan lub etanolan sodu albo III-rz.-butanolan potasu, wodorek metalu alkalicznego taki jak wodorek sodowy lub litowy, wodorotlenek metalu alkalicznego taki jak wodorotlenek sodowy lub potasowy, amid metalu alkalicznego taki jak amid litowy, sodowy lub potasowy albo związek metaloorganiczny taki jak butylolit, fenylolit, lub bromek fenylomagnezowy. Jako rozpuszczalniki w reakcji alkilowania stosuje się węglowodory takie jak benzen, toluen lub ksylen, etery takie jak eter etylowy, eter dwumetylowy glikolu etylenowego lub THF, amidy takie jak DMF, HMPT, dwumetyloacetamid lub N-metylopirolidon. Reakcję alkilowania przeprowadza się korzystnie w temperaturze 0–100°, zwłaszcza w temperaturze 20–80°.

Zasadę o ogólnym wzorze 1 można przeprowadzić w znany sposób za pomocą kwasu w odpowiednią sól addycyjną z kwasem. W reakcji tej wykorzystuje się kwasy, których sole są dopuszczalne fizjologicznie, a mianowicie kwasy nieorganiczne takie jak kwas siarkowy, azotowy, chlorowcowodorowy taki jak kwas chloro- lub bromowodorowy, fosforowy taki jak kwas ortofosforowy, lub sulfaminowy i kwasy organiczne, zwłaszcza alifatyczne, alicykliczne, aryloalifatyczne aromatyczne lub heterocykliczne jedno- lub wielozasadowe kwasy karboksylowe lub sulfonowe takie jak kwas mrówkowy, octowy, propionowy, piwalinowy, dwuetylooctowy, malonowy, jabłkowy, benzoowy, salicylowy, 2-fenylpropionowy, cytrynowy, glikonowy, askrobinowy, nikotynowy, izonikotynowy, metano- lub etanosulfonowy, etanodwusulfonowy, 2-hydroksyetanosulfonowy, benzenosulfonowy, p-toluenosulfonowy, albo naftaleno-jedno- lub dwusulfonowy.

Wolne zasady o ogólnym wzorze 1 można wydzielić z ich soli za pomocą mocnych zasad takich jak wodorotlenek sodowy lub potasowy albo węgiel sodowy lub potasowy.

Związki o ogólnym wzorze 1 mają centrum asymetrii i dlatego otrzymuje się je w wyniku syntezy w postaci racemicznej albo w przypadku zastosowania optycznie czynnych substancji wyjściowych, w postaci związków optycznie czynnych. Otrzymane związki racemiczne można w razie potrzeby rozdzielić w znany sposób, mechanicznie lub chemicznie, na ich antypody optyczne. W tym celu korzystnie wytwarza się z racematu związków diastereoizomeryczny w wyniku reakcji z optycznie czynnym środkiem rozdzielającym. Jako środek rozdzielający stosuje się optycznie czynne nośniki chromatograficzne takie jak poliestry, poliamidy lub zmodyfikowane celulozy albo kwasy optycznie czynne takie jak kwas wi-

nowy, dwubenzoilowinowy, dwuacetylowinowy, migdałowy, jabłkowy lub mlekowy albo kwasy kamforosulfonowe.

Nowe związki o ogólnym wzorze 1 oraz ich fizjologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami stosuje się w mieszaninie ze stałymi, ciekłymi i/lbo półciekłymi nośnikami lub rozcieńczalnikami farmaceutycznymi, jako środki lecznicze w medycynie i weterynarii. Jako nośniki stosuje się substancje organiczne albo nieorganiczne ułatwiające dojelitowe, dopoliczkowe i pozajelitowe podawanie leku, nie reagujące z nowymi związkami, takie jak woda, oleje roślinne poliglikole etylenowe, żelatyna, laktoza, skrobia, stearynian magnezowy albo talk. Do podawania dojelitowego nadają się tabletki, drażetki, kapsułki, syropy, nalewki i czopki. Do podawania pozajelitowego wykorzystuje się zwłaszcza roztwory korzystne roztwory olejowe lub wodne, zawiesiny, emulsje albo wszczepy. Preparaty farmaceutyczne można sterylizować i/lbo dodawać do nich środki pomocnicze takie jak środki konserwujące, stabilizujące i/lbo zwilżające, sole wpływające na ciśnienie osmotyczne, substancje buforowe, barwniki i/lbo środki polepszające smak lub zapachowe. Nowe preparaty farmaceutyczne mogą zawierać w razie potrzeby jedną lub kilka innych substancji biologicznie czynnych.

Nowe związki podaje się korzystnie w dawkach 0,1–50 mg, zwłaszcza 1–20 mg. Dzienna dawka wynosi korzystnie 0,002–1 mg/kg masy ciała. Doustnie podawanie leku jest korzystne.

Każdy ze związków o ogólnym wzorze 1, wymieniony w niżej zamieszczonych przykładach korzystnie nadaje się do wprowadzania w skład preparatu farmaceutycznego.

W niżej zamieszczonych przykładach zwrot „postępuje się w zwykły sposób” oznacza, że w razie potrzeby dodaje się wody, ekstrahuje chłonkiem metylenu, chloroformem albo eterem etylowym, oddziela warstwą organiczną, suszy nad siarczanem sodowym, przesącza, odparowuje przesącz i oczyszcza się pozostałość w kolumnie chromatograficznej na żelu krzemionkowym i/lbo przez krystalizację.

Przykład I. 20 ml benzenu wprowadza się do mieszaniny 0,1 mola n-butylo-litu w 20 ml heksanu znajdującej się w atmosferze azotu, po czym utrzymując mieszaninę w temperaturze 0° wkrapla się do niej 10 g dwuizopropylaminy i w końcu dodaje się roztworu 28,5 g 1-metylo-5-fenyl-7-chloro-2,3-dwu-wodoro-1H-1,4-benzodwazepin-2-onu (Dwuazepam) w 800 ml benzenu.

Po 1-godzinny mieszaniu w temperaturze około 20° mieszaninę reakcyjną odparowuje się a pozostałość rozpuszcza się w 300 ml THF i wkrapla roztwór 22 g ClO_2F w 60 ml THF. Po 2-godzinny mieszaniu mieszaninę reakcyjną odparowuje się a z pozostałością postępuje się w zwykły sposób. Jako produkt otrzymuje się 1-metylo-3-fluoro-5-fenyl-7-chloro-2,3-dwu-wodoro-1H-1,4-benzodwazepin-2-on/3-fluorodwuazepam/ o temperaturze topnienia 152–154°.

Przykłady II–XIII. W taki sam sposób jak opisano w przykładzie I z odpowiednich zwią-

ków o ogólnym wzorze 2, w którym X oznacza atom wodoru, otrzymuje się:

II. 1-metylo-3-fluoro-5-o-fluorofenylo-7-chloro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.

III. 1-metylo-3-fluoro-5-m-fluorofenylo-7-chloro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.

IV. 1-metylo-3-fluoro-5-p-fluorofenylo-7-chloro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.

V. 1-metylo-3-fluoro-5-o-chlorofenylo-7-chloro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.

VI. 1-metylo-3-fluoro-5-m-chlorofenylo-7-chloro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.

VII. 1-metylo-3-fluoro-5-p-chlorofenylo-7-chloro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.

VIII. 1-metylo-3-fluoro-5-o-bromofenylo-7-chloro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.

IX. 1-metylo-3-fluoro-5-m-bromofenylo-7-chloro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.

X. 1-metylo-3-fluoro-5-p-bromofenylo-7-chloro-2,3-dwuwodoro-1H-benzodwiazepin-2-on.

XI. 1-metylo-3-fluoro-5-/2-pirydylo/-7-chloro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.

XII. 1-metylo-3-fluoro-5-/3-pirydylo/-7-chloro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.

XIII. 1-metylo-3-fluoro-5-/4-pirydylo/-7-chloro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.

Przykład XIV. 12 g III-rz.-butanolanu potasowego wprowadza się, mieszając, do roztworu 28,5 g dwiazepamu w 200 ml DMF, utrzymywanego w temperaturze 0°C. Po 15 minutach mieszania oziębia się roztwór do temperatury -40° i nasyca CF₃OF wprowadzając go za pomocą azotu jako gazu nośnego. Po 1 godzinie mieszania roztworu reakcyjnego utrzymywanego w temperaturze -40° pozwala mu się ogrzać do temperatury 20°, a następnie przepuszcza się przez roztwór azotu w ciągu 20 minut i wlewa mieszając do naczynia z mieszaniną wody i lodu, po czym postępuje się w zwykły sposób. Jako produkt otrzymuje się 3-fluorodwiazepam o temperaturze topnienia 152—154°.

Przykład XV. Roztwór 2,85 g dwiazepamu w 200 ml CFCl₃, utrzymywany w temperaturze -80° napromienia się, mieszając, światłem nadfioletowym z tym, że do roztworu wprowadza się w ciągu 1 godziny 1,1 g CF₃OF. Następnie odparowuje się mieszaninę reakcyjną za pomocą strumienia azotu i oczyszcza pozostały olej w kolumnie chromatograficznej. Jako produkt otrzymuje się 3-fluorodwiazepam o temperaturze topnienia 152—154°.

Przykład XVI. 3,7 g N-tlenku 1-/2,2,2-trójkfluoroetylo/-5-fenylo-7-chloro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-onu wprowadza się do 10 ml estru etylowego kwasu fluoromrówkowego, ogrzewa, mieszając, do temperatury 70°C w ciągu 20 minut i odparowuje. Jako produkt otrzymuje się 1-/2,2,2-trójkfluoroetylo/-3-fluoro-5-fenylo-7-chloro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.

Przykłady XVII—XXVII. W sposób opisany w przykładzie XVI z odpowiednich 4-N-tlenków otrzymuje się:

XVII. 1-/2,2,2-trójkfluoroetylo/-3-fluoro-5-o-fluorofenylo-7-chloro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.

XVIII. 1-/2,2,2-trójkfluoroetylo/-3-fluoro-5-o-chlorofenylo-7-chloro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.

XIX. 1-/2,2,2-trójkfluoroetylo/-3-fluoro-5-/2-pirydylo/-7-chloro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.

XX. 1-/2,2,2-trójkfluoroetylo/-3-fluoro-5-fenylo-7-bromo-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.

XXI. 1-/2,2,2-trójkfluoroetylo/-3-fluoro-5-o-fluorofenylo-7-bromo-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.

XXII. 1-/2,2,2-trójkfluoroetylo/-3-fluoro-5-o-chlorofenylo-7-bromo-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.

XXIII. 1-/2,2,2-trójkfluoroetylo/-3-fluoro-5-/2-pirydylo/-7-bromo-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.

XXIV. 1-/2,2,2-trójkfluoroetylo/-3-fluoro-5-fenylo-7-nitro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.

XXV. 1-/2,2,2-trójkfluoroetylo/-3-fluoro-5-o-fluorofenylo-7-nitro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.

XXVI. 1-/2,2,2-trójkfluoroetylo/-3-fluoro-5-o-chlorofenylo-7-nitro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.

XXVII. 1-/2,2,2-trójkfluoroetylo/-3-fluoro-5-/2-pirydylo/-7-nitro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.

Przykład XXVIII. a) Mieszaninę 2,87 g 4-N-tlenku 5-fenylo-7-chloro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-onu, 10 ml bezwodnego HF i 0,1 g SbCl₅, utrzymywaną w temperaturze 3—5°, miesza się w ciągu 24 godzin. Następnie odparowuje się ją, miesza pozostałość z roztworem węgla sodowego oziębionego lodem, i postępuje w zwykły sposób. Jako produkt otrzymuje się 3-fluoro-5-fenylo-7-chloro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on, który topnieje w temperaturze 235° (z rozkładem).

b) 0,6 g metanolanu sodowego dodaje się do roztworu 2,89 g 3-fluoro-5-fenylo-7-chloro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-onu w 35 ml DMF w temperaturze 20°. Następnie miesza się mieszaninę reakcyjną utrzymywaną w temperaturze 60° w ciągu 30 minut ochładza się do temperatury 30°, wkrapla roztwór 1,9 g CH₃I w 10 ml DMF i miesza w ciągu nocy, po czym wlewa się ją do naczynia z lodem i postępuje w zwykły sposób. Jako produkt otrzymuje się 3-fluorodwiazepam o temperaturze topnienia 152—154°.

c) 0,64 g metanolanu sodowego wprowadza się, mieszając, do roztworu 3,23 g 3-fluoro-5-fenylo-7-chloro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-onu w 100 ml toluenu. Po oddestylowaniu 15 ml toluenu ochładza się mieszaninę reakcyjną do temperatury 60° i dodaje, mieszając, 1 ml siarczanu metylu, po czym miesza się ją, utrzymując w temperaturze 60°, jeszcze w ciągu 1 godziny, przesącza na gorąco i dodaje cykloheksanu. Po oziębieniu jako produkt otrzymuje się 3-fluorodwiazepam o temperaturze topnienia 152—154°.

d) Roztwór fenylolitu, otrzymany z 0,23 g litu i 2,7 g bromobenzenu w 20 ml eteru, wkrapla się do roztworu 2,89 g 3-fluoro-5-fenylo-7-chloro-

-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-onu w 100 ml THF utrzymywanego w temperaturze 10—25° i w atmosferze azotu. Następnie wkrapla się, mieszając i wprowadzając azot, 1,9 g CH₃I i miesza się w temperaturze 20° w ciągu 6 godzin, po czym odparowuje się mieszaninę reakcyjną i postępuje w zwykły sposób. Jako produkt otrzymuje się 3-fluorodwiazepam o temperaturze topnienia 152—154°.

Przykłady XXIX—XL. W sposób opisany w przykładzie XXVIII z odpowiednich 4-N-tlenków otrzymuje się:

XXIX. 3-fluoro-5-o-fluorofenilo-7-chloro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.

XXX. 3-fluoro-5-m-fluorofenilo-7-chloro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.

XXXI. 3-fluoro-5-p-fluorofenilo-7-chloro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.

XXXII. 3-fluoro-5-o-chlorofenilo-7-chloro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on, który topnieje w temperaturze 220° (z rozkładem),

XXXIII. 3-fluoro-5-m-chlorofenilo-7-chloro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.

XXXIV. 3-fluoro-5-p-chlorofenilo-7-chloro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.

XXXV. 3-fluoro-5-o-bromofenilo-7-chloro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.

XXXVI. 3-fluoro-5-m-bromofenilo-7-chloro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.

XXXVII. 3-fluoro-5-p-bromofenilo-7-chloro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.

XXXVIII. 3-fluoro-5-/2-pirydylo/-7-chloro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.

XXXIX. 3-fluoro-5-/3-pirydylo/-7-chloro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.

XL. 3-fluoro-5-/4-pirydylo/-7-chloro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.

Przykład XLI. Mieszaninę 3,36 g 4-N-tlenku 1-metylo-5-o-chlorofenilo-7-chloro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-onu otrzymanego z oksynu 2- α -jodo-N-metyloacetamidu/-2',5'-diwuchlorobenzofenonu i pirydyny, 3 ml bezwodnika octowego i 7 g SbF₅ utrzymuje się w temperaturze 130° w ciągu 1 godziny. Po oziębieniu mieszaninę reakcyjną rozpuszcza się w małej ilości DMF i wlewa, mieszając, do oziębionego lodem roztworu winianu sodowo-potasowego w rozcieńczonym roztworze wodorotlenku sodowego i postępuje w zwykły sposób stosując chloroform. Jako produkt otrzymuje się 1-metylo-3-fluoro-5-o-chlorofenilo-7-chloro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.

Przykład XLII. Do mieszaniny 35 g HF i 15 ml pirydyny wprowadza się kolejno 1,2 g KF i 2,9 g 3-hydroksy-5-fenilo-7-chloro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-onu, po czym miesza się ją jeszcze w ciągu 1 godziny. Po zwykłym postępowaniu z zastosowaniem roztworu węglanu sodowego i octanu etylu jako produkt otrzymuje się 3-fluoro-5-fenilo-7-chloro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on, który topnieje w temperaturze 235° (z rozkładem).

Przykład XLIII. 1,4 g bezwodnego KF wprowadza się, mieszając, do roztworu 5,4 g 1,4,7,10,13,16-heksaoksacyklooktadekanu w 50 ml bezwodnego

acetonitrylu. Po 30 minutach dodaje się roztwór 4,95 g 1-cyklopropylometylo-3-p-toluenosulfonyloksy-5-fenilo-7-chloro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-onu, otrzymanego przez tozylowanie związku 3-hydroksy, w 50 ml bezwodnego acetonitrylu, i miesza się jeszcze w ciągu 2 godzin.

Po zwykłym postępowaniu jako produkt otrzymuje się 1-cyklopropylometylo-3-fluoro-5-fenilo-7-chloro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.

Przykłady XLIV—LIV. W sposób opisany w przykładzie XLIII z odpowiednich związków o ogólnym wzorze 2, w którym X oznacza grupę p-toluenosulfonyloksylową, otrzymuje się:

XLIV. 1-cyklopropylometylo-3-fluoro-5-o-fluorofenilo-7-chloro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.

XLV. 1-cyklopropylometylo-3-fluoro-5-o-chlorofenilo-7-chloro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.

XLVI. 1-cyklopropylometylo-3-fluoro-5-/2-pirydylo/-7-chloro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.

XLVII. 1-cyklopropylometylo-3-fluoro-5-fenilo-7-bromo-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.

XLVIII. 1-cyklopropylometylo-3-fluoro-5-o-fluorofenilo-7-bromo-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.

XLIX. 1-cyklopropylometylo-3-fluoro-5-o-chlorofenilo-7-bromo-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.

L. 1-cyklopropylometylo-3-fluoro-5-/2-pirydylo/-7-bromo-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.

LI. 1-cyklopropylometylo-3-fluoro-5-fenilo-7-nitro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.

LII. 1-cyklopropylometylo-3-fluoro-5-o-fluorofenilo-7-nitro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.

LIII. 1-cyklopropylometylo-3-fluoro-5-o-chlorofenilo-7-nitro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.

LIV. 1-cyklopropylometylo-3-fluoro-5-/2-pirydylo/-7-nitro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.

Przykład LV. Roztwór 31,9 g 3-chlorodwiazepamu (albo 36,4 g 3-bromodwiazepamu) w 160 ml acetonitrylu wkrapla się, mieszając do zawiesiny 13,7 g AgF w 700 ml acetonitrylu, przy czym wytrąca się AgCl (albo AgBr). Po 3-godzinnyim mieszaninę reakcyjną przez filtr krzemionkowy, odparowuje przesąc i postępuje w zwykły sposób. Jako produkt otrzymuje się 3-fluorodwiazepam o temperaturze topnienia 152—154°.

Przykłady LVI—LXX. W sposób opisany w przykładzie LV z odpowiednich związków 3-fluorowych za pomocą AgF otrzymuje się:

LVI. 1-etylo-3-fluoro-5-fenilo-7-chloro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.

LVII. 1-n-propylo-3-fluoro-5-fenilo-7-chloro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.

LVIII. 1-izopropylo-3-fluoro-5-fenilo-7-chloro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.

LIX. 1-n-butylo-3-fluoro-5-fenilo-7-chloro-2,3-

- dwwowodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-on.
- LX. 1-izobutylo-3-fluoro-5-fenilo-7-chloro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-on.
- LXI. 1-Ilrz.-butylo-3-fluoro-5-fenilo-7-chloro-2,3-dwwowodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-on.
- LXII. 1-Ilrz.-butylo-3-fluoro-5-fenilo-7-chloro-2,3-dwwowodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-on.
- LXIII. 1-cyklopropylometylo-3-fluoro-5-fenilo-7-chloro-2,3-dwwowodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-on.
- LXIV. 1-/2-cyklopropylometylo/-3-fluoro-5-fenilo-7-chloro-2,3-dwwowodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-on.
- LXV. 1-cyklobutylometylo-3-fluoro-5-fenilo-7-chloro-2,3-dwwowodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-on.
- LXVI. 1-/2-cyklobutylometylo/-3-fluoro-5-fenilo-7-chloro-2,3-dwwowodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-on.
- LXVII. 1-cyklopentylometylo-3-fluoro-5-fenilo-7-chloro-2,3-dwwowodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-on.
- LXVIII. 1-/2-cyklopentylometylo/-3-fluoro-5-fenilo-7-chloro-2,3-dwwowodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-on.
- LXIX. 1-cykloheksylometylo-3-fluoro-5-fenilo-7-chloro-2,3-dwwowodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-on.
- LXX. 1-/2-cykloheksylometylo/-3-fluoro-5-fenilo-7-chloro-2,3-dwwowodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-on.

Przykład LXXI. 1,5 g AgF wprowadza się do roztworu 3,17 g 3-chloronitrazepam (albo 4,09 g 3-jodonitrazepam) w 200 ml acetonitrylu i miesza się w ciągu 3 godzin. Po zwykłym postępowaniu jako produkt otrzymuje się 3-flucronitrazepam, który topnieje w temperaturze 218° (z rozkładem).

Przykłady LXXII—XCVI. W sposób opisany w przykładzie LXXI z odpowiednich związków 3-chlorowych otrzymuje się:

- LXXII. 3-fluoro-5-o-fluorofenilo-7-nitro-2,3-dwwowodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-on o temperaturze topnienia 218—219,5°.
- LXXIII. 3-fluoro-5-m-fluorofenilo-7-nitro-2,3-dwwowodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-on.
- LXXIV. 3-fluoro-5-p-fluorofenilo-7-nitro-2,3-dwwowodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-on.
- LXXV. 3-fluoro-5-o-chlorofenilo-7-nitro-2,3-dwwowodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-on.
- LXXVI. 3-fluoro-5-m-chlorofenilo-7-nitro-2,3-dwwowodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-on.
- LXXVII. 3-fluoro-5-p-chlorofenilo-7-nitro-2,3-dwwowodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-on.
- LXXVIII. 3-fluoro-5-o-bromofenilo-7-nitro-2,3-dwwowodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-on.
- LXXIX. 3-fluoro-5-m-bromofenilo-7-nitro-2,3-dwwowodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-on.
- LXXX. 3-fluoro-5-p-bromofenilo-7-nitro-2,3-dwwowodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-on.
- LXXXI. 3-fluoro-5-/2-pirydylo/-7-nitro-2,3-dwwowodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-on.
- LXXXII. 3-fluoro-5-/3-pirydylo/-7-nitro-2,3-dwwowodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-on.
- LXXXIII. 3-fluoro-5-/4-pirydylo/-7-nitro-2,3-dwwowodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-on.

- LXXXIV. 1-metylo-3-fluoro-5-fenilo-7-nitro-2,3-dwwowodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-on.
- LXXXV. 1-metylo-3-fluoro-5-o-fluorofenilo-7-nitro-2,3-dwwowodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-on o temperaturze topnienia 227,5—229°.
- LXXXVI. 1-metylo-3-fluoro-5-m-fluorofenilo-7-nitro-2,3-dwwowodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-on.
- LXXXVII. 1-metylo-3-fluoro-5-p-fluorofenilo-7-nitro-2,3-dwwowodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-on.
- LXXXVIII. 1-metylo-3-fluoro-5-o-chlorofenilo-7-nitro-2,3-dwwowodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-on.
- LXXXIX. 1-metylo-3-fluoro-5-m-chlorofenilo-7-nitro-2,3-dwwowodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-on.
- XC. 1-metylo-3-fluoro-5-p-chlorofenilo-7-nitro-2,3-dwwowodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-on.
- XCI. 1-metylo-3-fluoro-5-o-bromofenilo-7-nitro-2,3-dwwowodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-on.
- XCII. 1-metylo-3-fluoro-5-m-bromofenilo-7-nitro-2,3-dwwowodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-on.
- XCIII. 1-metylo-3-fluoro-5-p-bromofenilo-7-nitro-2,3-dwwowodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-on.
- XCIV. 1-metylo-3-fluoro-5-/2-pirydylo/-7-nitro-2,3-dwwowodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-on.
- XCV. 1-metylo-3-fluoro-5-/3-pirydylo/-7-nitro-2,3-dwwowodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-on.
- XCVI. 1-metylo-3-fluoro-5-/4-pirydylo/-7-nitro-2,3-dwwowodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-on.

Przykłady XCVII—CXXII. W sposób opisany w przykładzie LXXI z odpowiednich związków 3,7-dwubromowych otrzymuje się:

- XCVII. 3-fluoro-5-fenilo-7-bromo-2,3-dwwowodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-on.
- XCVIII. 3-fluoro-5-o-fluorofenilo-7-bromo-2,3-dwwowodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-on.
- XCIX. 3-fluoro-5-m-fluorofenilo-7-bromo-2,3-dwwowodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-on.
- C. 3-fluoro-5-p-fluorofenilo-7-bromo-2,3-dwwowodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-on.
- CI. 3-fluoro-5-o-chlorofenilo-7-bromo-2,3-dwwowodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-on.
- CII. 3-fluoro-5-m-chlorofenilo-7-bromo-2,3-dwwowodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-on.
- CIII. 3-fluoro-5-p-chlorofenilo-7-bromo-2,3-dwwowodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-on.
- CIV. 3-fluoro-5-o-bromofenilo-7-bromo-2,3-dwwowodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-on.
- CV. 3-fluoro-5-m-bromofenilo-7-bromo-2,3-dwwowodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-on.
- CVI. 3-fluoro-5-p-bromofenilo-7-bromo-2,3-dwwowodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-on.
- CVII. 3-fluoro-5-/2-pirydylo/-7-bromo-2,3-dwwowodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-on.
- CVIII. 3-fluoro-5-/3-pirydylo/-7-bromo-2,3-dwwowodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-on.
- CIX. 3-fluoro-5-/4-pirydylo/-7-bromo-2,3-dwwowodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-on.
- CX. 1-metylo-3-fluoro-5-fenilo-7-bromo-2,3-dwwowodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-on.
- CXI. 1-metylo-3-fluoro-5-o-fluorofenilo-7-bromo-2,3-dwwowodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-on.
- CXII. 1-metylo-3-fluoro-5-m-fluorofenilo-7-bromo-2,3-dwwowodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-on.
- CXIII. 1-metylo-3-fluoro-5-p-fluorofenilo-7-bromo-2,3-dwwowodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-on.

- CXIV. 1-metylo-3-fluoro-5-o-chlorofenilo-7-bromo-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.
 CXV. 1-metylo-3-fluoro-5-m-chlorofenilo-7-bromo-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.
 CXVI. 1-metylo-3-fluoro-5-p-chlorofenilo-7-bromo-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.
 CXVII. 1-metylo-3-fluoro-5-o-bromofenilo-7-bromo-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.
 CXVIII. 1-metylo-3-fluoro-5-m-bromofenilo-7-bromo-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.
 CXIX. 1-metylo-3-fluoro-5-p-bromofenilo-7-bromo-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.
 CXX. 1-metylo-3-fluoro-5-2-pirydylo/-7-bromo-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.
 CXXI. 1-metylo-3-fluoro-5-3-pirydylo/-7-bromo-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.
 CXXII. 1-metylo-3-fluoro-5-4-pirydylo/-7-bromo-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.

Przykład CXXIII. 0,5 g SbCl_3 wprowadza się do roztworu 3,42 g 3,7-dwuchloro-5-o-chlorofenilo-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-onu w 50 ml bezwodnego HF. Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się, mieszając, w stanie wrzenia w ciągu 1 doby, po czym postępuje się w zwykły sposób stosując roztwór węgla sodowego i chlorek metylenu. Jako produkt otrzymuje się 3-fluoro-5-o-chlorofenilo-7-chloro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on, który topnieje w temperaturze 220° (z rozkładem).

Przykład CXXIV. Mieszaninę 3,42 g 3,7-dwuchloro-5-o-chlorofenilo-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-onu 7,2 g SbF_3 i 0,5 g SbF_5 ogrzewa się w ciągu 1,5 godziny aż do stopnienia. Po oziębieniu mieszaniny reakcyjnej postępuje się z nią w sposób opisany w przykładzie XI. Jako produkt otrzymuje się 3-fluoro-5-o-chlorofenilo-7-chloro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on, który topnieje w temperaturze 220° (z rozkładem).

Przykład CXXV. 2,2 g imidu kwasu N-bromobursztynowego dodaje się, mieszając, do zawiesiny 2,85 g dwuazepamu w 50 ml CCl_4 , w temperaturze 20° . Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 1 godziny, po czym dodaje się znowu 1,1 g imidu kwasu N-bromobursztynowego i ogrzewa się jeszcze w ciągu 30 minut. Następnie zateża się mieszaninę reakcyjną, odsącza wytrącony imid kwasu bursztynowego, odparowuje przesącz, pozostałość rozpuszcza w 50 ml acetonitrylu i wprowadza 3,9 g AgF do otrzymanego roztworu, zawierającego 3-bromodwiazepam.

Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze 20° w ciągu 3 godzin i pozostawia na noc, po czym przesącza się ją przez węgiel aktywny, odparowuje przesącz a z pozostałością postępuje się w zwykły sposób stosując roztwór wodorowęgla sodowego i octan etylu. Jako produkt otrzymuje się 3-fluorodwiazepam o temperaturze topnienia $152-154^\circ$.

Przykład CXXVI. 1,05 g NaNO_2 wprowadza się do roztworu 3 g 3-aminodwiazepamu w mieszaninie 140 g HF i 60 ml bezwodnej pirydyny w temperaturze 20° . Po 1 godzinie mieszania postępuje się w zwykły sposób stosując wodę z

lodem i chlorek metylenu. Jako produkt otrzymuje się 3-fluorodwiazepam o temperaturze topnienia $152-154^\circ$.

Przykład CXXVII. Do roztworu 3 g 3-aminodwiazepamu w 30 ml fluorowodoru utrzymywanego w temperaturze 0° , wkrapla się, mieszając, równoważną ilość azotynu izoamylu. Mieszaninę reakcyjną miesza się jeszcze w ciągu 2 godzin, po czym wlewa się ją do roztworu węgla sodowego oziębionego do temperatury 0° i postępuje w zwykły sposób. Jako produkt otrzymuje się 3-fluorodiazepam o temperaturze topnienia $152-154^\circ$.

Przykład CXXVIII. Roztwór 5,5 g $\text{Ti}(\text{CF}_3\text{COO})_3$ w 100 ml acetonitrylu wprowadza się w ciemności do roztworu 2,85 g dwuazepamu w 50 ml acetonitrylu, w temperaturze 20° i miesza się w tej temperaturze w ciągu 20 godzin. Następnie zateża się roztwór reakcyjny, odsącza wytrącony bis/trójsfluorooctan/benzodwiazepin-2-on-3-ylo-talowy przemywa go kilkakrotnie eterem i rozpuszcza w możliwie najmniejszej ilości acetonitrylu. Do tego roztworu utrzymywanego w temperaturze 40° wprowadza się, mieszając, 1,2 g KF, po czym miesza się jeszcze w ciągu 5 godzin i odparowuje a z pozostałego dwufluorku benzodwiazepin-2-on-3-ylo-talowego sporządza się zawiesinę w 100 ml THF, dodaje 1 ml związku eterowego BF_3 , miesza w temperaturze 20° w ciągu 2 godzin i postępuje w zwykły sposób. Jako produkt otrzymuje się 3-fluorodwiazepam o temperaturze topnienia $152-154^\circ$.

Przykład CXXIX. Roztwór 2,85 g diazepamu w 100 ml bezwodnego HF poddaje się elektrolizie za pomocą prądu stałego o natężeniu 50 A i pod ciśnieniem 5,2 V, w temperaturze 5° . Następnie wlewa się mieszaninę reakcyjną do roztworu węgla sodowego oziębionego lodem i postępuje w zwykły sposób. Jako produkt otrzymuje się 3-fluorodwiazepam o temperaturze topnienia $152-154^\circ$.

Przykład CXXX. Roztwór 2,61 g 1-metylo-3-fluoro-5,7-dwuchloro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-onu, otrzymanego w wyniku reakcji produktu przyłączenia HF do 1-metylo-2,5-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepino-2,5-dionu, pochodnej 3-fluorowej, z PCl_5 w 150 ml THF wkrapla się, mieszając, do roztworu bromku fenylomagnezowego, otrzymanego z 7,85 g bromobenzenu i 1,25 g Mg w 100 ml THF, w temperaturze około 20° . Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w stanie wrzenia, mieszając w ciągu 2 godzin, po czym oziębia się ją, rozcieńcza 100 ml eteru i dodaje roztworu chlorku amonowego. Po zwykłym postępowaniu jako produkt otrzymuje się 3-fluorodwiazepam o temperaturze topnienia $152-154^\circ$.

Przykład CXXXI. Roztwór 2,71 g 1-metylo-3-fluoro-5-etoksy-7-chloro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-onu w 20 ml eteru n-butyłowego wprowadza się do roztworu 1,25 g fenylolitu w 30 ml eteru n-propylowego, utrzymywanego w temperaturze 130° i w atmosferze azotu. Mieszaninę reakcyjną otrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 6 godzin, oziębia i postępuje w zwykły sposób, stosując roztwór NH_4Cl i CHCl_3 .

Jako produkt otrzymuje się 3-fluorodwuazepam o temperaturze topnienia 152—154°.

Przykład CXXXII. 1,35 g KMnO_4 dodaje się porcjami do roztworu 3,57 g 1-/2,2,2-trójfliuoroetylo-/3-fluoro-5-fenilo-7-chloro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwuazepiny, (otrzymanej w wyniku kolejnych reakcji odpowiedniego związku 3-hydroksy z SOCl_2 i AgF), w mieszaninie 35 ml acetonu i 20 ml pirydyny. Mieszaninę reakcyjną doprowadza się na krótko do stanu wrzenia po dodaniu każdej porcji KMnO_4 aż do zniknięcia fioletowego zabarwienia cieczy. Następnie utrzymuje się mieszaninę reakcyjną w temperaturze 100° jeszcze w ciągu 1 godziny, po czym dodaje roztworu NaHSO_3 w celu rozkładu nadmiaru środka utleniającego i postępuje w zwykły sposób. Jako produkt otrzymuje się 1-2,2,2-trójfliuoroetylo-/3-fluoro-5-fenilo-7-chloro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-on.

Przykład CXXXIII. Roztwór 2,91 g 2-hydroksy-3-fluoro-5-fenilo-7-chloro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwuazepiny, (otrzymanej w wyniku reakcji 2-amino-5-chlorobenzofenonu-N-/2,2-dwueto-ksy-1-fluoroetylo/-iminy z HF), w 250 ml bezwodnej pirydyny, wkrapla się do roztworu 2 g CrO_3 w 15 ml bezwodnej pirydyny. Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze 20° w ciągu 1 godziny, po czym wlewa się ją mieszając do naczynia zawierającego wodę z lodem i postępuje w zwykły sposób, stosując octan etylu. Jako produkt otrzymuje się 3-fluoro-5-fenilo-7-chloro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-on, który topnieje w temperaturze 235° (z rozkładem).

Przykład CXXXIV. Mieszaninę 3,19 g N-tlenku 3-fluorodwuazepamu [otrzymanego z oksymu 2-/α-fluoro-α-jodo-N-metyloacetamido/-5-chlorobenzofenonu i pirydyny], 40 ml bezwodnego benzeny i 20 ml SOCl_2 utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 30 minut, po czym usuwa się nadmiar SOCl_2 przez kilkakrotną destylację dodając benzen. Pozostałość rozpuszcza się w DMF i wlewa, mieszając, do roztworu węglanu sodowego utrzymywanego w temperaturze 0°. Następnie odsąca się osad i kolejno przemycza roztworem węglanu sodowego, wodą, izopropanolem oraz eterem. Jako produkt otrzymuje się 3-fluorodwuazepam o temperaturze topnienia 152—154°.

Przykład CXXXV. Mieszaninę 3,19 g N-tlenku 3-fluorodwuazepamu, 16 ml trójetylofosforynu w 100 ml dioksanu utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 2 godzin, po czym odparowuje się ją i postępuje w zwykły sposób. Jako produkt otrzymuje się 3-fluorodwuazepam o temperaturze topnienia 152—154°.

Przykład CXXXVI. 2,35 g przesublimowanego III-rz.-butanolanu potasowego dodaje się do roztworu 4,55 g 3-fluoro-4-p-toluenosulfonylo-5-fenilo-7-nitro-2,3,4,5-czterowodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-onu, otrzymanego z 4-p-toluenosulfonylo-5-fenilo-7-nitro-2,3,4,5-czterowodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-onu i CF_3OF , w 50 ml DMF, utrzymywanego w temperaturze 5°. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 1 godziny, po czym pozwala się jej ogrzać do temperatury 20° i miesza się jeszcze w ciągu 48 godzin. Następnie wle-

wa się ją do naczynia z lodem i postępuje w zwykły sposób. Jako produkt otrzymuje się 3-fluoro-5-fenilo-7-nitro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-on.

Przykład CXXXVII. 4,5 ml POCl_3 dodaje się do roztworu 3,19 g 1-metylo-3-fluoro-4-hydroksy-5-fenilo-7-chloro-2,3,4,5-czterowodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-onu, [otrzymanego z N-/2-/α-fluoro-α-jodo-N-metyloacetamido/-5-chlorobenzohydro-1,4-benzodwuazepin-2-onu i 1,5-diazydowucyklo-4,3,0/-meny-6], w 100 ml CH_2Cl_2 i miesza się w temperaturze 20° w ciągu 3 godzin. Następnie odparowuje się mieszaninę reakcyjną, usuwa nadmiar POCl_3 za pomocą benzeny, rozpuszcza pozostałość w DMF i wlewa, mieszając, do roztworu węglanu sodowego utrzymywanego w temperaturze 0°. Wytrącony osad odsąca się. Jako produkt otrzymuje się 1-metylo-3-fluoro-5-fenilo-7-chloro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-on o temperaturze topnienia 152—154°.

Przykład CXXXVIII. Mieszaninę 3,47 g 5-fluoro-7-metylo-10-chloro-11b-fenilo-2,3,5,6,7,11b-sześciowodorooksazolo/3,2-d/-1,4-benzodwuazepin-6-onu, [otrzymanego z 2-/α-bromo-α-fluoro-N-metyloacetamido/-5-chlorobenzofenonu i 2-aminoetanolu], 1 g octanu sodowego i 10 ml bezwodnika octowego utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 2 godzin, po czym oziębia się, wlewa do naczynia z lodem i postępuje w zwykły sposób. Jako produkt otrzymuje się 3-fluorodwuazepam o temperaturze topnienia 152—154°.

Przykład CXXXIX. 3,7 g kwasu 3-fluoro-5-o-chlorofenilo-7-chloro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-onu-3-karboksyłowego, [otrzymanego z kwasu 5-o-chlorofenilo-7-chloro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-onu-3-karboksyłowego i CF_3OF] i 0,5 g CuO w 50 ml pirydyny utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 1 godziny. Następnie oziębia się mieszaninę reakcyjną, wlewa do naczynia z lodem i odsąca. Jako produkt otrzymuje się 3-fluoro-5-o-chlorofenilo-7-chloro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-on, który topnieje w temperaturze 211° (z rozkładem).

Przykład CXL. Mieszaninę 4,03 g III-rz.-estru butylowego kwasu 3-fluorodwuazepamo-3-karboksyłowego i 100 mg kwasu p-toluenosulfonowego utrzymuje się w temperaturze 140—145° w ciągu 20 minut, po czym oziębia się ją i postępuje w sposób zwykły. Jako produkt otrzymuje się 3-fluorodwuazepam o temperaturze topnienia 152—154°.

Przykład CXLI. 3,3 g 3-fluorokarbonyloksy-5-fenilo-7-chloro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-onu, (otrzymanego ze związku 3-hydroksy-za pomocą FCOOCH_3), w 20 ml pirydyny utrzymuje się w temperaturze 60° w ciągu 20 minut. Następnie wlewa się mieszaninę do naczynia zawierającego wodę z lodem i postępuje w zwykły sposób. Jako produkt otrzymuje się 3-fluoro-5-fenilo-7-chloro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-on, który topnieje w temperaturze 235° (z rozkładem).

Przykład CXLII. 2,1 g chlorku p-toluenosulfonylu dodaje się do roztworu 3,21 g oksymu 2-/N-metylofluoroacetamido/-5-chlorobenzofenonu, (otrzymanego z oksymu 2-metyloamino-5-chloro-

benzofenonu i chlorku fluoroacetylu), w 30 ml pirydyny i utrzymuje się całość w temperaturze 80° w ciągu 1 godziny. Po zwykłym postępowaniu jako produkt otrzymuje się 3-fluorodwuazepam o temperaturze topnienia 152—154°.

Przykład CXLI. 1,25 g 1,5-diazydowucyklo / 4,30 / non-5-fenilo-2- / N-metylofluoroacetamido / -5-chlorobenzofenonu w 20 ml DMSO, i w temperaturze 5—10° miesza się w ciągu 1 godziny. Następnie wlewa się mieszaninę reakcyjną do naczynia z lodem i postępuje w zwykły sposób. Jako produkt otrzymuje się 3-fluorodwuazepam o temperaturze topnienia 152—154°.

Przykład CXLIV. 25 ml 0,5 n roztworu wodorotlenku sodowego wprowadza się, mieszając, do roztworu 2,45 g 2-metyloamino-5-chlorobenzofenoniny w 25 ml benzenu utrzymywanego w temperaturze 0—5°. Następnie kolejno dodaje się roztworu 2,5 g bromku α-fluoro-α-bromo-acetylu w 5 ml benzenu i mocno miesza w ciągu 15 minut oraz 11,5 ml 1 n roztworu ługu sodowego i miesza się jeszcze w ciągu 2 godzin. Po zwykłym postępowaniu jako produkt otrzymuje się 3-fluorodwuazepam o temperaturze topnienia 152—154°.

Przykład CXLV. 4,97 g wodorobromku 2- / 2-α-bromo-α-fluoroacetamido-5-bromobenzoilo / -pirydyny, [otrzymanego z 2- / 2-amino-5-bromobenzoilo / -pirydyny i bromku bromo-α-fluoroacetylu], i 3,12 g sześciometylenoczteroaminy w 75 ml metanolu utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 10 godzin. Podczas reakcji powstaje przejściowo 2- / 2-α-amino-α-fluoroacetamido-5-bromobenzoilo / -pirydyna. Następnie odparowuje się mieszaninę reakcyjną i postępuje w zwykły sposób. Jako produkt otrzymuje się 3-fluoro-5- / 2-pirydylo / -7-bromo-2,3-dwu-wodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-on.

Przykład CXLVI. Do wrzącego roztworu 1,48 g sześciometylenoczteroaminy w 30 ml etanolu wprowadza się NH₃ i dodaje w ciągu 2 godzin 3,83 g 2- / α-bromo-α-fluoroacetamido / -5-nitro-2'-fluorobenzofenonu, [otrzymanego z 2-amino-5-nitro-2'-fluorobenzofenonu i bromku α-bromo-α-fluoroacetylu]. Następnie utrzymuje się mieszaninę reakcyjną w stanie wrzenia jeszcze w ciągu 3 godzin, odparowuje, dodaje do otrzymanego 2- / α-amino-α-fluoroacetamido / -5-nitro-2'-fluorobenzofenonu 15 ml toluenu oraz 20 mg kwasu p-toluenosulfonowego i utrzymuje w stanie wrzenia w ciągu następnej 1 godziny. Po zwykłym postępowaniu jako produkt otrzymuje się 3-fluoro-5-o-fluorofenilo / -7-nitro-2,3-dwu-wodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-on.

Przykład CXLVII. Roztwór 3,40 g 2- / α-chloro-α-fluoro-N-metyloacetamido / -5-chlorobenzofenonu, [otrzymanego z 2-metyloamino-5-chlorobenzofenonu i chlorku α-chloro-α-fluoroacetylu], i 3,4 g sześciometylenoczteroaminy w 50 ml etanolu utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 10 godzin i odparowuje. Po zwykłym postępowaniu z zastosowaniem wody i benzenu jako produkt otrzymuje się 3-fluorodwuazepam o temperaturze topnienia 152—154°.

Przykład CXLVIII. 3,65 g 2- / α-bromo-α-fluoro-N-metyloacetamido / -5-chlorobenzofenonu, [otrzymanego z 2-metyloamino-5-chlorobenzofenonu i bromku α-bromo-α-fluoroacetylu] i 3,5 g dwuni-

trozopięciometylenoczteroaminy w 70 ml etanolu, utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 9 godzin, po czym odparowuje i postępuje w zwykły sposób stosując eter i wodę. Jako produkt otrzymuje się 3-fluorodwuazepam o temperaturze topnienia 152—154°.

Przykład CXLIX. Roztwór 3,71 g 2- / α-bromo-α-fluoroacetamido / -5-chlorobenzofenonu, [otrzymanego z 2-amino-5-chlorobenzofenonu i bromku α-bromo-α-fluoroacetylu], w mieszaninie 100 ml eteru i 60 ml 13%owego metanolowego roztworu NH₃ pozostawia się na 18 godzin w temperaturze 20°. Następnie postępuje się z roztworem reakcyjnym w zwykły sposób stosując wodę i chlorek metylenu. Jako produkt otrzymuje się 3-fluoro-5-fenilo-7-chloro-2,3-dwu-wodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-on.

Przykład CL. Do roztworu 3,26 g 2- / α-chloro-α-fluoroacetamido / -5-chlorobenzofenonu, otrzymanego z 2-amino-5-chlorobenzofenonu i chlorku α-chloro-α-fluoroacetylu w 15 ml DMSO, utrzymywanego w temperaturze 50°, wprowadza się NH₃ w ciągu 1 godziny. Po 16-godzinym mieszanii mieszaninę reakcyjną odparowuje się a do pozostałości dodaje się 35 ml chloroformu oraz 35 ml 13%owego HNO₃ i odsacza otrzymaną sól, z której sporządza się zawiesinę w etanolu i zobojętnia ją amoniakiem. Po rozcieńczeniu wodą jako produkt otrzymuje się 3-fluoro-5-fenilo-7-chloro-2,3-dwu-wodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-on, który topnieje w temperaturze 235° (z rozkładem).

Przykład CLI. 15 ml ciekłego NH₃ wprowadza się do roztworu 3,26 g 2- / α-chloro-α-fluoroacetamido / -5-chlorobenzofenonu w 35 ml DMF utrzymywanego w temperaturze -30°. Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w temperaturze -30° jeszcze w ciągu 5 godzin, po czym odparowuje się ją i postępuje w zwykły sposób. Jako produkt otrzymuje się 3-fluoro-5-fenilo-7-chloro-2,3-dwu-wodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-on, który topnieje w temperaturze 235° (z rozkładem).

Przykład CLII. 50 ml ciekłego amoniaku wprowadza się do roztworu 3,85 g 2- / α-bromo-α-fluoro-N-metyloacetamido / -5-chlorobenzofenonu w 50 ml chlorku metylenu. Mieszaninę reakcyjną miesza się jeszcze w ciągu 5 godzin z tym, że amoniak jest stale zawracany przez chłodnicę zwrotną chłodzoną stałym dwutlenkiem węgla. Następnie odparowuje się mieszaninę reakcyjną i postępuje w zwykły sposób. Jako produkt otrzymuje się 3-fluorodwuazepam o temperaturze topnienia 152—154°.

Przykład CLIII. Roztwór 3,07 g 2- / α-amino-α-fluoroacetamido / -5-chlorobenzofenonu, [otrzymanego z 2- / α-bromo-α-fluoroacetamido / -5-chlorobenzofenonu i ciekłego NH₃], w 35 ml pirydyny, utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 2 godzin i odparowuje się. Po zwykłym postępowaniu otrzymuje się jako produkt 3-fluoro-5-fenilo-7-chloro-2,3-dwu-wodoro-1H-1,4-benzodwuazepin-2-on, który topnieje w temperaturze 235° (z rozkładem).

Przykład CLIV. Mieszaninę 4,37 g 2- / α-fluoro-α-ftalimidoacetamido / -5-chlorobenzofenonu, [otrzymanego z 2- / α-chloro-α-fluoroacetamido / -5-chlorobenzofenonu i ftalimidu potasowego], 1,5 g wodzianu hydrazyny i 70 ml metanolu utrzymuje

się w stanie wrzenia w ciągu 2 godzin, po czym odparowuje się ją i postępuje w zwykły sposób. Jako produkt otrzymuje się 3-fluoro-5-fenilo-7-chloro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on, który topnieje w temperaturze 235° (z rozkładem).

Przykład CLV. Roztwór 3,13 g wodzianu hydroksy w 100 ml etanolu wprowadza się, mieszając, do zawiesiny 34,7 g 2- / α -azydo- α -fluoro-N-metyloacetamido / -5-chlorobenzofenonu, [otrzymanego z 2- / α -chloro- α -fluoro-N-metyloacetamido / -5-chlorobenzofenonu i NaN_3] i 2 g 5%-owego węgla palladowego w 300 ml etanolu, w temperaturze 20°. Mieszaninę reakcyjną utrzymywaną w temperaturze 40° miesza się jeszcze w ciągu 1 godziny z tym, że wydziela się z niej azot, po czym przesącza się ją, odparowuje i postępuje w zwykły sposób. Jako produkt otrzymuje się 3-fluorodwiazepin o temperaturze topnienia 152–154°.

Przykład CLVI. Do roztworu 3,33 g 2- / α -azydo- α -fluoroacetamido / -5-chlorobenzofenonu w 100 ml octanu etylu wprowadza się w ciągu 4 godzin wóder wobec 0,3 g 5%-owego węgla palladowego. Po odsączeniu katalizatora, odparowaniu i zwykłym postępowaniu jako produkt otrzymuje się 3-fluoro-5-fenilo-7-chloro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on, który topnieje w temperaturze 235° (z rozkładem).

Przykład CLVII. 3,45 g estru etylowego kwasu α -fluoro- α - / 2-amino-5-nitrobenzhydrideno-amino / octowego, [otrzymanego w wyniku reakcji 2-amino-5-nitrobenzofenonu z estrem trójetylowym kwasu α -fluoro- α -bromo-ortoocetowego i produktu tej reakcji 2- / 1-etoksy-2-fluoro-2-bromoetylideno-amino / -5-nitrobenzofenonu z ciekłym NH_3 w środowisku CH_2Cl_2], i 2,5 g 2-metyloimidazolu utrzymuje się w temperaturze 140° w ciągu 45 minut, po czym oziębia się i postępuje w zwykły sposób stosując wodę i octan etylu. Jako produkt otrzymuje się 3-fluoro-5-fenilo-7-nitro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on, który topnieje w temperaturze 218° (z rozkładem).

Przykład CLVIII. Mieszaninę 3,28 g N-metylo-p-chloro- α -fluoro- α -jodoacetanilidu, [otrzymanego w wyniku reakcji p-chloro-N-metyloaniliny z chlorkiem α -chloro- α -fluoroacetylenu i NaJ], 0,8 g benzonitrylu i 3 ml SnCl_4 utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 2 godzin, po czym postępuje się w zwykły sposób, stosując rozcieńczony roztwór wodorotlenku sodowego i chlorku metylenu. Jako produkt otrzymuje się 3-fluorodwiazepin o temperaturze topnienia 152–154°.

Przykład CLIX. 0,15 g bezwodnego FeCl_3 i 2,53 g 3-fluoro-5-fenilo-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-onu, [otrzymanego z 3-chloro-5-fenilo-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-onu i AgF], wprowadza się do roztworu 1 g chlorku w 25 ml bezwodnego nitrobenzenu utrzymywanego w temperaturze 10°. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciemności i w temperaturze 20° w ciągu 30 godzin, po czym postępuje się w zwykły sposób. Jako produkt otrzymuje się 3-fluoro-5-fenilo-7-chloro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on o temperaturze topnienia 235° (z rozkładem).

Przykład CLX. Do roztworu 2,53 g 3-fluoro-5-fenilo-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-

-2-onu w 25 ml nitrobenzenu wprowadza się obliczoną ilość chloru, po czym usuwa się powstały w wyniku reakcji chlorowódor początkowo za pomocą powietrza a potem pod obniżonym ciśnieniem. Następnie odparowuje się mieszaninę reakcyjną i postępuje w zwykły sposób stosując roztwór węgla sodowego i chlerek metylenu. Jako produkt otrzymuje się 3-fluoro-5-fenilo-7-chloro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on o temperaturze topnienia 235° (z rozkładem).

Przykład CLXI. Mieszaninę 2,67 g 1-metylo-3-fluoro-5-fenilo-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-onu [otrzymanego z odpowiedniego związku 3-chlorowego i AgF], i 10 ml świeżo przdestylowanego SO_2Cl_2 utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 1 godziny, po czym dodaje się mieszaninę 6 g SO_2Cl_2 , 0,1 g S_2Cl_2 i 0,1 g AlCl_3 . Po upływie 1 godziny mieszaninę reakcyjną odparowuje się, usuwa nadmiar SO_2Cl_2 za pomocą kilkakrotnej destylacji z benzenem i postępuje w zwykły sposób. Jako produkt otrzymuje się 3-fluorodwiazepin o temperaturze topnienia 152–154°.

Przykład CLXII. 1,6 g bromu w 10 ml CCl_4 wkrapla się, mieszając, do wrzącego roztworu 2,53 g 1-metylo-3-fluoro-5-fenilo-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-onu w 100 ml CCl_4 w ciągu 4 godzin, po czym utrzymuje się mieszaninę reakcyjną w stanie wrzenia jeszcze w ciągu 2 godzin, usuwa powstały w wyniku reakcji HBr za pomocą azotu, odparowuje mieszaninę reakcyjną i postępuje w zwykły sposób. Jako produkt otrzymuje się 1-metylo-3-fluoro-5-fenilo-7-bromo-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.

Przykład CLXIII. 1,2 g azotanu acetylenu wkrapla się, mieszając, do roztworu 2,67 g 1-metylo-3-fluoro-5-fenilo-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-onu w mieszaninie 70 ml CCl_4 i 20 ml acetonitrylu, utrzymywanego w temperaturze 10°. Następnie kolejno miesza się mieszaninę reakcyjną utrzymywaną w temperaturze 10° w ciągu 1 godziny i w temperaturze 20° w ciągu 3 godzin, po czym wlewa się do oziębionego lodem roztworu węgla sodowego i postępuje w zwykły sposób. Jako produkt otrzymuje się 1-metylo-3-fluoro-5-fenilo-7-nitro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.

Przykład CLXIV. Roztwór 0,8 g NO_2F w 13 ml sulfolanu, utrzymywanego w temperaturze 5–10°, nasyca się BF_3 . Roztwór ten wkrapla się mieszając, do roztworu 3,03 g 1-metylo-3-fluoro-5-o-chlorofenilo-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-onu, [otrzymanego z odpowiedniego związku 3-chlorowego i AgF], w 15 ml sulfolanu, utrzymywanego w temperaturze 10–15°. Następnie miesza się mieszaninę reakcyjną utrzymywaną w temperaturze 15–25° jeszcze w ciągu 1 godziny i postępuje w zwykły sposób. Jako produkt otrzymuje się 1-metylo-3-fluoro-5-o-chlorofenilo-7-nitro-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.

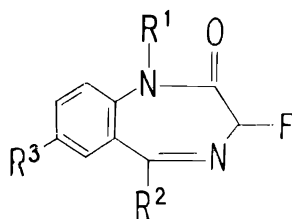
Przykłady CLXV–CLXXVII. W sposób opisany w przykładzie LXXI z odpowiednich związków 3-chlorowych otrzymuje się:
CLXV. 3,7-dwufluoro-5-fenilo-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.

- CLXV. 3,7-dwufluoro-5-o-fluorofenilo-2,3-dwu-
wodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.
- CLXVII. 3,7-dwufluoro-5-m-fluorofenilo-2,3-dwu-
wodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.
- CLXVIII. 3,7-dwufluoro-5-p-fluorofenilo-2,3-dwu-
wodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.
- CLXIX. 3,7-dwufluoro-5-o-chlorofenilo-2,3-dwu-
wodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on o temperaturze
topnienia 213—215°.
- CLXX. 3,7-dwufluoro-5-m-chlorofenilo-2,3-dwu-
wodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.
- CLXXI. 3,7-dwufluoro-5-p-chlorofenilo-2,3-dwu-
wodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.
- CLXXII. 3,7-dwufluoro-5-o-bromofenilo-2,3-dwu-
wodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.
- CLXXIII. 3,7-dwufluoro-5-m-bromofenilo-2,3-dwu-
wodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.
- CLXXIV. 3,7-dwufluoro-5-p-bromofenilo-2,3-dwu-
wodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.
- CLXXV. 3,7-dwufluoro-5- /2-pirydylo / -2,3-dwu-
wodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.
- CLXXVI. 3,7-dwufluoro-5- /3-pirydylo / -2,3-dwu-
wodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.
- CLXXVII. 3,7-dwufluoro-5- /4-pirydylo / -2,3-dwu-
wodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.
- Przykłady CLXXXVIII—CXC. W sposób opi-
sany w przykładzie CXXV z odpowiednich zwią-
zków nie zawierających podstawników w położeniu
3 w wyniku kolejno po sobie następujących reak-
cji z imidem kwasu N-bromobursztynowego i AgF
otrzymuje się:
- CLXXXVIII. 1-metylo-3,7-dwufluoro-5-fenilo-2,3-
-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.
- CLXXXIX. 1-metylo-3,7-dwufluoro-5-o-fluorofeni-
lo-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.
- CLXXX. 1-metylo-3,7-dwufluoro-5-m-fluorofeni-
lo-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.
- CLXXXI. 1-metylo-3,7-dwuwodoro-5-p-fluorofeni-
lo-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.
- CLXXXII. 1-metylo-3,7-dwufluoro-5-o-chlorofeni-
lo-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on, o
temperaturze topnienia 230—232°.
- CLXXXIII. 1-metylo-3,7-dwufluoro-5-m-chlorofe-
nylo-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.

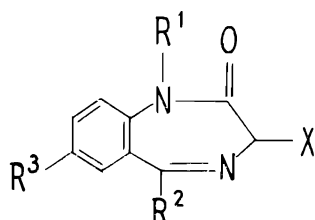
- CLXXXIV. 1-metylo-3,7-dwufluoro-5-p-chlorofe-
nylo-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.
- CLXXXV. 1-metylo-3,7-dwufluoro-5-m-bromofe-
nylo-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.
- CLXXXVI. 1-metylo-3,7-dwufluoro-5-m-bromofe-
nylo-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.
- CLXXXVII. 1-metylo-3,7-dwufluoro-5-p-bromofe-
nylo-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.
- CLXXXVIII. 1-metylo-3,7-dwufluoro-5- /2-pirydy-
lo / -2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.
- CLXXXIX. 1-metylo-3,7-dwufluoro-5- /3-pirydylo / -
-2,3-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.
- CXC. 1-metylo-3,7-dwufluoro-5- /4-pirydylo / -2,3-
-dwuwodoro-1H-1,4-benzodwiazepin-2-on.

Zastrzeżenie patentowe

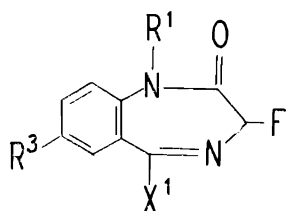
- Sposób wytwarzania 3-fluorobenzodwiazepin-2-
-onów o ogólnym wzorze 1, w którym R¹ oznacza
atom wodoru albo grupę alkilową lub jej pochodną
fluorową, zawierającą 1—4 atomów węgla, albo
grupę cykloalkiloalkilową zawierającą 4—8 atomów
węgla, R² oznacza grupę fenyłową, chlorowcofeny-
lową albo pirydylową a R³ oznacza atom fluoru,
chloru lub bromu albo grupę NO₂ i ich fizjologicz-
nie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami,
znamienny tym, że związek o ogólnym wzorze 2, w
którym X oznacza atom wodoru albo grupę NH₂
lub OH lub pochodną estrową grupy OH lub M
lub Hal, przy czym M oznacza atom sodu, potasu
lub litu albo grupę MgHal lub TlF₂, Hal oznacza
atom chloru, bromu albo jodu a R¹, R² i R³ mają
znaczenie podane powyżej, albo 4-N-tlenek związku
o ogólnym wzorze 2, w którym X oznacza atom
wodoru, traktuje się środkiem fluorującym, i ewen-
tualnie wprowadza się do otrzymanego związku o
ogólnym wzorze 1, w którym R¹ oznacza atom wo-
doru, grupę alkilową lub jej pochodną fluorową
albo grupę cykloalkiloalkilową za pomocą środka
alkilującego, ewentualnie za pomocą kwasu prze-
prowadza się otrzymaną zasadę o ogólnym wzorze
1 w jej fizjologicznie dopuszczalną sól addycyjną
z kwasami.



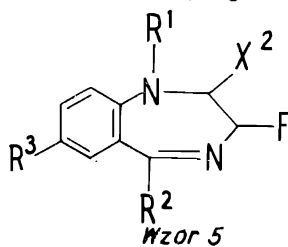
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 5