



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 27.02.73 (P. 183373)

Pierwszeństwo: 08.05.72 Szwajcaria

Zgłoszenie ogłoszono: 02.02.74

Opis patentowy opublikowano: 15.11.77

MKP C07d 57/02
C07d 53/06

Int. Cl² C07D 487/04
C07D 243/20

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Ciba — Geigy A.G., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych dwuazepiny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych dwuazepiny o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1—3 atomach węgla, A oznacza grupę alkilenową o 1—3 atomach węgla, R_2 oznacza grupę hydroksylową, grupę alkoksylową o 1—6 atomach węgla, grupę jedno- lub dwuarylometoksyłową, grupę dwualkiloaminową, N-alkiloarylkiloaminową lub dwuarkiloaminową, w których rodniki alkilowe zawierają po 1—6 atomów węgla a rodniki aralkilowe po 7—9 atomów węgla, grupę polimetylenoiminową o 5—7 członach pierścienia lub grupę morfolinową, które to grupy cykliczne mogą być podstawione rodnikami alkilowymi i wykazywać łącznie z podstawnikami co najwyżej 10 atomów węgla, a pierścienie B i C mogą być podstawione chlorowcem o liczbie atomowej do 35, grupami trójfluorometyłowymi, alkilowymi lub alkoksylowymi o 1—6 atomach węgla, oraz ich soli addycyjnych z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi.

W związkach o ogólnym wzorze 1 symbol R_1 jako grupa alkilowa oznacza np. grupę metylową, etylową lub propylową. Do grupy alkilenowej A zalicza się dowolny nasycony alifatyczny węglowodorowy rodnik dwuwartościowy o 1—3 atomach węgla, taki jak rodnik metylenowy, etylenowy, 1-metyloetylenowy, etylenowy, propylenowy lub trójmetylenowy, a zwłaszcza rodnik metylenowy.

Symbol R_2 jako grupa alkoksylowa oznacza np.

2

grupę propoksylową, izopropoksylową, butoksylową, izobutoksylową, pentyloksylową, izopentyloksylową, heksyloksylową lub izohexyloksylową, korzystnie grupę metoksylową lub etoksylową, jako grupa jednoarylometoksyłowa oznacza np. grupę benzyloksylową, o-, m- lub p-chlorobenzyloksylową, o-, m- lub p-metylobenzyloksylową, o-, m lub p-metoksybenzyloksylową lub 3,4,5-trójmetoksybenzyloksylową, a jako grupa dwuarylometoksyłowa oznacza zwłaszcza grupę dwufenylometoksyłową.

Rodniki alkilowe w grupach dwualkiloaminowych i N-alkiloaralkiloaminowych R_2 stanowią np. rodniki propylowe, izopropylowe, butylowe, izobutylowe, pentyłowe, izopentyłowe lub heksylowe, a korzystnie rodniki metylowe lub etylowe, a rodniki aralkilowe w grupach dwuarkiloaminowych i N-alkiloaralkiloaminowych R_2 stanowią np. rodniki fenyloetylowe, α -, o-, m- lub p-metylobenzyloetylowe, 3-fenylopropylowe, α -metylofenyloetylowe a zwłaszcza benzyłowe, R_2 jako grupa polimetylenoiminowa stanowi grupę 1-pirolidynylową, piperidynową lub sześciowodoru-1H-azopirylową-1. Rodniki te mogą tak samo jak grupa morfolinowa być podstawione kilkakrotnie grupami etylowymi, propylowymi lub zwłaszcza metylowymi, tak aby maksymalna ilość 10 atomów węgla nie została przekroczona.

Do atomów chlorowca jako podstawników pierścieni B i C zaliczają się atomy fluoru, chloru lub bromu, natomiast do grup alkilowych lub alkoksylowych o 1—6 atomach węgla stanowiących pod-

stawniki pierścieni B i C zaliczają się np. grupy metylowe, etylowe, propylowe, izopropylowe, butylowe, izobutylowe, III-rzęd.-butylowe, pentylowe, izopentylowe, 2,2-dwumetylopropylowe, heksylowe lub izohexylowe względnie grupy metoksyłowe, etoksyłowe, propoksyłowe, izopropoksyłowe, butoksyłowe, izobutoksyłowe, pentyloksyłowe, izopentyloksyłowe, 2,2-dwumetylopropoksyłowe, heksyloksyłowe lub izohexyloksyłowe.

Podstawnik pierścienia B zajmuje zwłaszcza położenie — 8 i stanowi korzystnie atom fluoru, bromu, grupę trójfluorometylową a przede wszystkim atom chloru. Pierścień C jest korzystnie niepodstawiony albo podstawiony atomem fluoru, chloru lub bromu w dowolnym położeniu, zwłaszcza atomem fluoru lub chloru w położeniu — orto.

Związki o ogólnym wzorze 1 i ich sole addycyjne z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi wykazują cenne właściwości farmakologiczne. Oddziałują one tłumiąco na centralny ośrodek nerwowy, np. przeciwdrgawkowo i przeciwnapadowo, ponadto hamują one refleksy somatyczne.

Czynność przeciwdrgawkową można określić np. w próbie elektroszoku na myszach za pomocą dawek od około 2,0 mg/kg doustnie, w psychometrycznej próbie elektroszoku na myszach za pomocą dawki od około 0,4 mg/kg doustnie, w próbie kurczu strychninowego na myszach za pomocą dawki 1,5 mg/kg i w próbie pentetrazolu na myszach za pomocą dawek od około 0,05 mg/kg.

Czynność przeciwnapadowa wynika z hamowania reakcji walki myszy po doustnym podaniu dawki od około 0,3 mg/kg, natomiast ogólne tłumienie centralnego układu nerwowego, wynika np. z działania potęgującego narkozę i z próby o nazwie test de la traction na myszach po podaniu doustnym oraz z testu obserwacji.

Omówione i dalsze cechy działania czynnego, które mogą zostać ujęte w wybranych próbach standardowych (porównaj W. Theobald i H. A. Kunz, *Arzneimittelforsch.* 13, 122 (1963) sowie W. Theobald i współpracownicy, *Arzneimittelforsch.* 17, 561 (1967)), predysponują związki o ogólnym wzorze 1 i ich farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami nieorganicznymi i organicznymi jako substancje czynne środków psychoaktywnych i przeciwdrgawkowych, które stosuje się np. do leczenia stanów napięcia i podniecenia oraz do leczenia epilepsji.

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

Związki zawierające jedno- lub dwuarylometoksyłową grupę R_2 oprócz własnego działania farmakologicznego mają szczególne znaczenie jako produkty pośrednie do wytwarzania odpowiednich związków zawierających grupę hydroksylową R_2 . Stąd też korzystnymi z tego typu związkami są za-

wierające atom wodoru jako R_1 i grupę metylenową jako A, a spośród nich zwłaszcza takie, w których zarazem pierścień B w położeniu — a jest podstawiony atomem chloru, podczas gdy pierścień C albo nie zawiera podstawników, albo jest w położeniu — orto podstawiony atomem fluoru lub chloru i grupa R_2 stanowi korzystnie dającą się łatwo rozszczepić grupę, taką jak grupa benzyloksylowa, p-metoksybenzyloksylowa lub dwufenylo-

metoksyłowa. Własnym działaniem farmakologicznym odznaczają się również związki zawierające jedną grupę benzyloksylową R_2 i jedną grupę etylenową A takie jak 1-(2-benzyloksyetylo)-6-fenilo-8-chloro-4H-s-triazolo [4,3-a] [1,4] benzodwuzapina. Spośród związków zawierających dwupodstawioną grupę aminową R_2 szczególne znaczenie farmakologiczne mają te, które wykazują grupę dwumetyloaminową lub dwuetyloaminową łącznie z grupą metylenową A, atomem wodoru jako R_1 i poprzednio omówionymi dla pierścieni B i C cechami podstawienia, natomiast odpowiednie związki zawierające jako R_2 grupę N-metylobenzyloaminową, N-etyloaminobenzyloaminową lub dwubenzyloaminową są szczególnie interesującymi produktami pośrednimi przy wytwarzaniu związków z metyloaminową, etyloaminową lub aminową grupą R_2 .

Sposób wytwarzania związków o ogólnym wzorze 1 oraz ich soli addycyjnych z kwasami polega według wynalazku na tym, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 ma znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1, a pierścienie B i C mogą być podstawione jak tamże podano, poddaje się reakcji z kwasem karboksylowym o ogólnym wzorze 3, w którym R'_2 ma, z wyjątkiem grupy hydroksylowej znaczenie wyżej podane dla R_2 , a A ma znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1, lub z jego reaktywną pochodną funkcyjną, i otrzymany produkt reakcji, w którym R'_2 oznacza grupę jednoarylometoksyłową lub dwuarylometoksyłową, natomiast R_1 i A mają znaczenie podane przy omówieniu wzoru 1, a pierścienie B i C mogą być podstawione jak tamże podano, ewentualnie rozszczepia się na związek o ogólnym wzorze 1, w którym R_2 oznacza grupę hydroksylową i/lub otrzymany związek o ogólnym wzorze 1a lub 1 ewentualnie przekształca się w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym lub organicznym.

Odpowiednimi funkcjonalnie reaktywnymi pochodnymi kwasów karboksylowych o ogólnym wzorze 3 są zwłaszcza ich niższe ortoestry alkilowe, takie jak ortoester etylowy i ortoester metylowy, dalej ich niższe imidoestry alkilowe, takie jak imidoester etylowy i imidoester metylowy, względnie ich chlorowodorki, nadto estry i zaktywowane estry, takie jak niższe estry alkilowe, np. ester metylowy i etylowy względnie ester p-nitrofenylowy, halogenki, zwłaszcza chlorki i bromki, amidy, amidyny względnie ich chlorowodorki, oraz bezwodniki. Kwasy karboksylowe o ogólnym wzorze 3 i ich funkcjonalnie reaktywne pochodne stosuje się wobec substratów o ogólnym wzorze 2 w ilościach równomolowych lub w małym lub w większym nadmiarze, to znaczy w 1—15-krotnych ilościach molowych, przy czym mały nadmiar stosuje się ko-

rzystnie wobec ortoestrów alkilowych a większy nadmiar wobec wolnych kwasów karboksylowych, ich bezwodników i niższych estrów alkilowych.

Reakcje ogólnie prowadzi się w temperaturze 0—250°C bez lub w obecności rozpuszczalników i środków kondensacyjnych. Za pomocą ortoestrów alkilowych prowadzi się reakcję według sposobu korzystnie w temperaturze pokojowej lub lekko podwyższonej, przy czym temperaturę reakcji dostosowuje się do obecnego rozpuszczalnika i ewentualnego środka kondensacyjnego. Do rozpuszczalników zaliczają się np. niższe alkanole, takie jak metanol, etanol lub butanol, chlorowcoweglowodory, takie jak chloroform, dwuchlorometan lub chlorobenzen, ciecze o charakterze eterów, takie jak eter dwumetylowy glikolu dwuetylenowego lub dioksan i amidy, zwłaszcza N,N,N',N',N'',N''-sześciometylofosforotrójami.

Jako środki kondensacyjne stosuje się np. kwasy nieorganiczne, takie jak kwas siarkowy, chlorowódór i kwasy polifosforowe, które mogą równocześnie być wykorzystane jako ośrodek reakcji, a ponadto większy nadmiar poddawanych reakcji kwasów karboksylowych o wzorze ogólnym 3 lub ich bezwodników.

I tak np. stosuje się w reakcjach z niższymi ortoestrami alkilowymi metanol lub etanol wobec dodatku około 1—3% objętościowych stężonego kwasu siarkowego lub około 2—10% chlorowodoru lub chloroform wobec dodatku około 5—20% kwasu p-toluenosulfonowego. Czas trwania reakcji wynosi od około 30 minut do 24 godzin, a przy zastosowaniu wyższej temperatury w obecności rozpuszczalników, czas ten może być znacznie krótszy.

Po reakcji sposobem według wynalazku ewentualnie następuje rozszczepienie produktu reakcji, w którym R₂' oznacza grupę jednoarylometoksylową lub dwuarylometoksylową do związków o ogólnym wzorze 1, w którym R₂ oznacza grupę hydroksylową, prowadzi się korzystnie za pomocą kwasów chlorowcowodorowych, takich jak chlorowódór, jodowódór, a zwłaszcza bromowódór. Korzystne jest stosowanie kwasów chlorowcowodorowych w środowisku rozpuszczalnika. Odpowiedni rozpuszczalnik stanowią kwasy karboksylowe, takie jak kwas octowy. Reakcję prowadzi się w temperaturze 20—150°C.

W następstwie rozpuszczalności grup jednoarylometoksylowych i dwuarylometoksylowych za pomocą kwasów chlorowcowodorowych należy zauważyć, że kwasy takie w poprzedzających reakcjach cyklizacji można stosować jako środki kondensacyjne co najwyżej w łagodnych warunkach. Przeciwnie można ewentualnie przeprowadzić cyklizację i rozszczepienie grupy jednoarylometoksylowej lub dwuarylometoksylowej R₂' również w jednym etapie postępowania stosując kwasy chlorowcowodorewe jako środki kondensacyjne.

Pojedyncze substraty o ogólnym wzorze 2 są znane z opisu holenderskiego patentowego nr 69.16543 i belgijskiego opisu patentowego nr 741317, a dalsze substraty analogiczne do znanych związków są otrzymywane ze związków, które zamiast grupy hydrazynowej zawierają grupę aminową lub przedstawiają grupę aminową i w pozostałej budo-

wie cząsteczki odpowiadają wzorowi 2, na drodze ich reakcji z wodzianem hydrazyny, np. w środowisku metanolu lub etanolu, do którego ewentualnie dodano około 1—3% kwasu octowego lodowatego w temperaturze od pokojowej do temperatury wrzenia rozpuszczalnika.

Z niezbędnych w tej reakcji pochodnych benzodwuazepiny znanych jest szereg przedstawicieli, co podają m.in. L. H. Sternbach i E. Reeder, J. Org. Chem. 26, 1111 (1961), S. C. Bell i współpracownicy, J. Med. Chem. 5, 63 (1962) C. A. Archer i L. H. Sternbach, J. Org. Chem. 29, 231 (1964), brytyjski opis patentowy nr 1023793 oraz opis patentowy Republiki Federalnej Niemiec DOS nr 1933986 i nr 2114441.

Kwasy karboksylowe o ogólnym wzorze 3 oraz ich niższe estry alkilowe, amidy i bezwodniki są w przeważającej części znane. Również znane już są niektóre niższe ortoestry alkilowe oraz chlorowodorki niższych imidoestrów alkilowych i chlorowodorki amidyn takich kwasów, a inne są otrzymywane znanymi sposobami, np. ze znanych lub wytwarzanych w znany sposób nityli.

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

Związki o ogólnym wzorze 1 oraz ich 5-tlenki i ich farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami podaje się korzystnie doustnie lub dożylnie, przy czym wodne roztwory farmakologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych tych związków z kwasami można również stosować pozajelitowo. Dienne dawki wynoszą 0,01—2 mg substancji czynnej na 1 kg ciężaru dla stałocięplnych. Odpowiednie postacie dawek jednostkowych, takie jak drażetki, tabletki lub czopki, zawierają korzystnie 0,5—25 mg substancji czynnej wytworzonej sposobem według wynalazku, to znaczy związku o ogólnym wzorze 1, lub jego farmakologicznie dopuszczalnej soli addycyjnej z kwasem. Podane postacie dawek jednostkowych a także ampułki z wodnymi roztworami farmakologicznie dopuszczalnych soli sporządza się znanymi sposobami.

Podane niżej przykłady objaśniają bliżej sposób wytwarzania według wynalazku nowych związków o ogólnym wzorze 1 oraz sposób wytwarzania dotychczas nie znanych substratów, nie ograniczając w żadnym razie zakresu wynalazku. Temperaturę w przykładach podano w stopniach Celsjusza. Jako eter naftowy stosowano stale tylko taki eter, którego temperatura wrzenia wynosi 40—65°C.

Przykład I. Z 2,84 g 2-hydrazyno-5-fenilo-7-chloro-3H-1,4-benzodwuazepiny i z 5,8 g metoksyortoocetanu trójetylowego sporządza się zawiesinę w 100 ml absolutnego etanolu lub rozpuszcza. Do tej mieszaniny mieszając wkrapla się 1 ml stężonego kwasu siarkowego. Następnie miesza się w ciągu 45 minut w temperaturze pokojowej, po czym

całość zubożniona się nasyconym wodnym roztworem wodorowęglanu sodowego i zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem. Zatężoną pozostałość rozdziela się w warstwach chlorku metylenu i wody. Warstwę organiczną zatęża się a pozostałość krystalizuje się z układu octan etylowy — eter naftowy, otrzymując 1-(metoksymetylo)-6-fenilo-8-chloro-4H-s-triazolo [4,3-a] [1,4] benzodwuazepiny o temperaturze topnienia 185—191°C.

W analogiczny sposób stosując 6,2 g etoksyortooctanu trójetylowego otrzymuje się 1-(etoksymetylo)-6-fenilo-8-chloro-4H-s-triazolo [4,3-a] [1,4] benzodwuazepinę o temperaturze topnienia 161—165°C (z układu octan etylowy — eter naftowy); a stosując 4,9 g (dwumetyloamino)-ortooctanu trójetylowego otrzymuje się 1-[(dwumetyloamino)-metylo]-6-fenilo-8-chloro-4H-s-triazolo [4,3-a] [1,4] benzodwuazepinę o temperaturze 165—166°C (z układu octan etylowy — eter naftowy).

Przykład II. Roztwór 2,84 g 2-hydrazyno-5-fenilo-7-chloro-3H-1,4-benzodwuazepiny i 5,9 g benzyloksyocetanu etylowego w 50 ml sześciometylofosforotrójamidu ogrzewa się w ciągu 5 godzin w temperaturze 140°C. Następnie zatęża się pod próżnią, a pozostałość rozdziela się w warstwach chlorku metylenu i wody. Warstwę organiczną przemyna się wodą i nasyconym roztworem chlorku sodowego, suszy nad siarczanem sodowym i zatęża. Pozostałość przekrystalizowuje się z układu octan etylowy — eter naftowy. Otrzymana 1-(benzyloksymetylo)-6-fenilo-8-chloro-s-triazolo [4,3-a] [1,4] benzodwuazepina o temperaturze topnienia 162—164°C.

W analogiczny sposób stosując 6,3 g 3-benzyloksypropionianu metylowego otrzymuje się 1-(2-benzyloksymetylo)-6-fenilo-8-chloro-4H-s-triazolo [4,3-a] [1,4] benzodwuazepinę o temperaturze topnienia 115—179°C (z układu octan etylowy — eter naftowy); a stosując 4,0 g (dwumetyloamino) octanu etylowego otrzymuje się 1-[(dwumetyloamino)-metylo]-6-fenilo-8-chloro-4H-s-triazolo [4,3-a] [1,4] benzodwuazepinę o temperaturze topnienia 165—166°C (z układu octan etylowy — eter naftowy).

Przykład III. Analogicznie jak w przykładzie II, na drodze reakcji 3,20 g (0,01 mola) 2-hydrazyno-5- (o-chlorofenilo) -7-chloro-3H- [1,4] -benzodwuazepiny z 6,7 g (p-metoksybenzyloksy)-octanu etylowego otrzymuje się 1-[(p-metoksybenzyloksy)-metylo] -6- (o-chlorofenilo) -8-chloro-4H-s-triazolo [1,5-a] [1,4] benzodwuazepinę o temperaturze topnienia 200—203°C (z układu octan etylowy — eter naftowy); a na drodze reakcji 3,03 (0,01 mola) 2-hydrazyno-5- (o-fluorofenilo) -7-chloro-3H- [1,4] -benzodwuazepiny z 6,7 g (p-metoksybenzyloksy)-octanu etylowego otrzymuje się 1-[(p-metoksybenzyloksy)-metylo] -6- (o-fluorofenilo)-8-chloro-4H-s-triazolo [1,5-a] [1,4] benzodwuazepinę o temperaturze topnienia 163,5—165°C (z układu octan etylowy — eter naftowy).

Substraty wytwarza się w niżej podany sposób:

a) Do roztworu 12,85 g (0,04 mola) 1,3-dwuwodoro-5-(o-chlorofenilo)-7-chloro-2H- [1,4] -benzodwuazepinotyonu-2 w 120 ml dwumetyloformamidu dodaje się porcjami 2,18 g (0,044 mola) 50% zawiesiny wodoru sodowego w oleju mineralnym. Po upły-

wie 10 minut do mieszaniny reakcyjnej w temperaturze 25—30°C wkrapla się roztwór 7,3 ml (0,044 mola) siarczanu dwumetylowego w 20 ml dwumetyloformamidu. Następnie mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej, chłodzi do temperatury 0°C i zadaje 37 ml 1n ługu sodowego. Mieszaninę reakcyjną zadaje się octanem etylowym, otrzymany roztwór przemyna się do odczynu obojętnego wodą i nasyconym roztworem chlorku sodowego, suszy nad siarczanem magnezu i zatęża. Pozostałość krystalizuje się z układu octan etylowy — eter naftowy, przy czym otrzymuje się 2-(metylotio)-5- (o-chlorofenilo) -7-chloro-3H- [1,4] -benzodwuazepinę o temperaturze topnienia 121—123°C.

W analogiczny sposób, stosując 12,19 (0,04 mola) 1,3-dwuwodoro-3-(o-fluorofenilo)-7-chloro-2H- [1,4] -benzodwuazepinotyonu-2 otrzymuje się 2-(metylotio)-5-(o-fluorofenilo)-7-chloro-3H- [1,4] -benzodwuazepinę, której nie krystalizuje się i stosuje dalej w postaci surowego produktu.

b) 6,71 g (0,02 mola) 2-(metylotio)-5-(o-chlorofenilo)-7-chloro-3H- [1,4] -benzodwuazepiny i 100 g wodoru hydrazyny ogrzewa się w 500 ml metanolu w ciągu 5 godzin w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Następnie roztwór reakcyjny zadaje się wodą, a wydzielony produkt reakcji ekstrahuje się chloroformem. Roztwór chloroformowy przemyna się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i zatęża, otrzymując jako pozostałość surową 2-hydrazyno-5- (o-chlorofenilo) -7-chloro-3H- [1,4] -benzodwuazepinę, którą bezpośrednio poddaje się dalszej obróbce.

W analogiczny sposób, stosując 6,38 g (0,02 mola) 2-metylotio-5-(o-fluorofenilo)-7-chloro-3H- [1,4] -benzodwuazepiny otrzymuje się 2-hydrazyno-5-(o-fluorofenilo)-7-chloro-3H- [1,4] -benzodwuazepinę.

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

Analogicznie, stosując 5 g 1-(benzyloksymetylo)-6-fenilo-4H-s-triazolo [4,3-a] [1,4] benzodwuazepiny w 40 ml kwasu octowego lodowatego i 35 ml 48% wodnego kwasu bromowodorowego podczas 105-minutowej reakcji, otrzymuje się 6-fenilo-4H-s-triazolo [4,3-a] [1,4] benzodwuazepino-1-metanol o

temperaturze topnienia 205—206°C (z układu octan etylowy — eter naftowy).

Przykład V. Roztwór 3,0 g 1-[(p-metoksybenzyloksy)-metylo]-6-fenilo-8-chloro-4H-s-triazolo [4,3-a] [1,4] benzodwuzepiny w 30 ml kwasu octowego lodowatego w temperaturze 25°C zadaje się 24 ml 48% wodnego roztworu kwasu bromowodorowego. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 20 minut, zobojętnia ją następnie 30% roztworem ługu sodowego i ekstrahuje ją chlorkiem metylenu. Warstwę organiczną oddziela się, przemywa wodą, suszy nad siarczanem sodowym i zateża. Po przekrystalizowaniu pozostałości z układu octan etylowy — eter naftowy otrzymuje się 6-fenilo-8-chloro-4H-s-triazolo [4,3-a] [1,4] benzodwuzepino-1-metanol o temperaturze topnienia 209—211°C.

Analogicznie, stosując 3,23 g 1-[(p-metoksybenzyloksy)-metylo]-6-(o-chlorofenilo)-8-chloro-4H-s-triazolo [4,3-a] [1,4] benzodwuzepiny w temperaturze 20°C w ciągu 55 minut, otrzymuje się 6-(o-chlorofenilo)-8-chloro-4H-s-triazolo [4,3-a] [1,4] benzodwuzepino-1-metanol o temperaturze topnienia 235—237°C (z układu octan etylowy — eter naftowy); stosując 3,12 g 1-[(p-metoksybenzyloksy)-metylo]-6-(o-fluorofenilo)-8-chloro-4H-s-triazolo [4,3-a] [1,4] benzodwuzepiny w temperaturze 20°C i w ciągu 15-minutowej reakcji, otrzymuje się 6-(o-fluorofenilo)-8-chloro-4H-s-triazolo [4,3-a] [1,4] benzodwuzepino-1-metanol o temperaturze topnienia 195—197°C (z układu octan etylowy — eter naftowy).

Przykład VI. Roztwór 0,5 g 6-fenilo-8-chloro-4H-s-triazolo [4,3-a] [1,4] benzodwuzepino-1-metanolu w 1 ml metanolu i 1 ml acetonu w temperaturze 25°C zadaje się 0,18 ml 70% kwasu nadchlorowego. Całość pozostawia się w ciągu 16 godzin w temperaturze 0°C, wydzielone kryształy odsącza się na nuczyci i przekrystalizowuje je z układu metanol — aceton. Otrzymany nadchloran 6-fenilo-8-chloro-4H-s-triazolo [4,3-a] [1,4] benzodwuzepino-1-metanolu ma temperaturę topnienia 247—250°C. Kryształy zawierają równomolową ilość acetonu.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych dwuzepiny o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1—3 atomach węgla, A oznacza grupę alkilenową o 1—3 atomach węgla, R_2 oznacza grupę alkoksylową o 1—6 atomach węgla, grupę jedno- lub dwuarylometoksylową, grupę dwualkiloaminową, N-alkiloaralkiloaminową lub dwuaralkiloaminową, w których łańcuchy alkilowe zawierają po 1—6 atomów węgla, a łańcuchy aralkilowe po 7—9 atomów węgla, grupę poli-metylenoiminową o 5—7 członach pierścienia lub grupę morfolinową, które to grupy cykliczne mogą być podstawione niższymi łańcuchami alkilowymi i wykazywać łącznie z podstawnikami co najwyżej 10 atomów węgla, a pierścienie B i C mogą być podstawione chlorowcem o liczbie atomowej do 35, grupami trójfluorometylowymi, alkilowymi lub alkoksylowymi o 1—6 atomach węgla, oraz ich soli addycyjnych z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie,

a pierścienie B i C mogą być podstawione jak wyżej podano, poddaje się reakcji z kwasem karboksylowym o ogólnym wzorze 3, w którym R'_2 ma znaczenie podane wyżej dla R_2 , A ma wyżej podane znaczenie, lub z jego reaktywną pochodną funkcyjną i otrzymany związek o ogólnym wzorze 1 ewentualnie przekształca się w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym lub organicznym.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako reaktywną pochodną kwasu karboksylowego o ogólnym wzorze 3 stosuje się niższy ortoester alkilowy.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako reaktywną pochodną kwasu karboksylowego o ogólnym wzorze 3 stosuje się niższy ester alkilowy.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 2 poddaje się reakcji z niższym ortoestrem alkilowym kwasu karboksylowego o ogólnym wzorze 3 w środowisku metanolu lub etanolu wobec dodatku 1—3% objętościowych kwasu siarkowego w temperaturze pokojowej lub lekko podwyższonej.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 2 poddaje się reakcji z niższym estryem alkilowym kwasu karboksylowego o ogólnym wzorze 3 w środowisku N,N,N',N'' — sześciometylofosforotrójamidu w temperaturze 130—180°C.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako substrat o ogólnym wzorze 2 stosuje się 2-hydrazyno-5-fenilo-7-chloro-3H- [1,4] -benzodwuzepinę.

7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako substrat o ogólnym wzorze 2 stosuje się 2-hydrazyno-5-(8-chlorofenilo)-7-chloro-3H- [1,4] -benzodwuzepinę.

8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako substrat o ogólnym wzorze 2 stosuje się 2-hydrazyno-5-(o-fluorofenilo)-7-chloro-3H- [1,4] -benzodwuzepinę.

9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako kwas karboksylowy o ogólnym wzorze 3 stosuje się kwas benzyloksyoctowy lub jego reaktywną pochodną funkcyjną.

10. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako kwas karboksylowy o ogólnym wzorze 3 stosuje się kwas 3-benzyloksypropionowy lub jego reaktywną pochodną funkcyjną.

11. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako kwas karboksylowy o ogólnym wzorze 3 stosuje się kwas metoksyoctowy lub jego reaktywną pochodną funkcyjną.

12. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako kwas karboksylowy o ogólnym wzorze 3 stosuje się kwas etoksyoctowy lub jego reaktywną pochodną funkcyjną.

13. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako kwas karboksylowy o ogólnym wzorze 3 stosuje się kwas (dwumetyloamino)-octowy lub jego reaktywną pochodną funkcyjną.

14. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako kwas karboksylowy o ogólnym wzorze 3 stosuje się kwas (p-metoksybenzyloksy)-octowy lub jego reaktywną pochodną funkcyjną.

15. Sposób wytwarzania nowych pochodnych dwuazepiny o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1—3 atomach węgla, A oznacza grupę alkilenową o 1—3 atomach węgla, R_2 oznacza grupę hydroksylową, a pierścienie B i C mogą być podstawione chlorowcem o liczbie atomowej do 35, grupami trójfluorometylowymi, alkilowymi lub alkoksylowymi o 1—6 atomach węgla, oraz ich soli addycyjnych z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, a pierścienie B i C mogą być podstawione jak wyżej podano, poddaje się reakcji z kwasem karboksylowym o ogólnym wzorze 3, w którym R'_2 oznacza grupę jednoarylometoksyłową lub dwuarylometoksyłową, a A ma wyżej podane znaczenie, lub z jego reaktywną pochodną funkcyjną, otrzymany produkt reakcji rozszczepia się do związku o ogólnym wzorze 1, w którym R_2 oznacza grupę hydroksylową, i otrzymany związek o ogólnym wzorze 1 ewen-

tualnie przekształca się w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym lub organicznym.

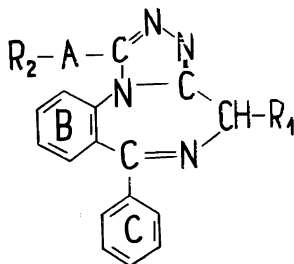
16. Sposób według zastrz. 15, **znamienny tym**, że jako kwas karboksylowy o ogólnym wzorze 3 stosuje się kwas benzyloksyooctowy lub jego reaktywną pochodną funkcyjną.

17. Sposób według zastrz. 15, **znamienny tym**, że jako kwas karboksylowy o ogólnym wzorze 3 stosuje się kwas 3-benzyloksypropionowy lub jego reaktywną pochodną funkcyjną.

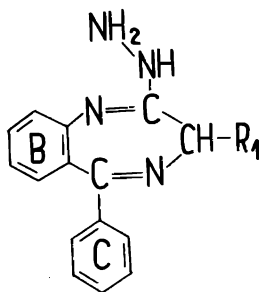
18. Sposób według zastrz. 15, **znamienny tym**, że jako kwas karboksylowy o ogólnym wzorze 3 stosuje się kwas (p-metoksybenzyloksy)-ooctowy lub jego reaktywną pochodną funkcyjną.

19. Sposób według zastrz. 15, **znamienny tym**, że rozszczepienie produktu reakcji prowadzi się za pomocą kwasu chlorowcowodorowego w środowisku kwasu octowego.

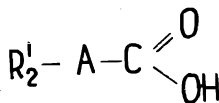
20. Sposób według zastrz. 19, **znamienny tym**, że jako kwas chlorowcowodorowy stosuje się kwas bromowodorowy.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3