



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 06.02.73 (P. 178146)

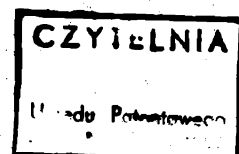
Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 01.02.74

Opis patentowy opublikowano: 31.10.1977

MKP C07d 57/02

Int. Cl.² C07D 243/12



Twórca wynalazku: _____

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

Sposób wytwarzania nowych pochodnych diazepiny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych diazepiny o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—3 atomach węgla, R_2 i R_3 oznaczają rodniki alkilowe o 1—6 atomach węgla lub grupy hydroksyalkilowe o 2—6 atomach węgla, grupy dwualkiloaminoalkilowe zawierające łącznie 4—7 atomów węgla lub grupy aralkilowe o 7—9 atomach węgla, przy czym niższe rodniki alkilowe R_2 i R_3 mogą w położeniu — β lub — γ być ze sobą związane bezpośrednio lub też poprzez atom tlenu, grupę iminową, niższą grupę alkiloiminową lub hydroksyalkiloiminową zawierającą najwyżej 4 atomy węgla, tworząc dwuwartościową grupę zawierającą łącznie najwyżej 10 atomów węgla, a pierścienie A i B mogą być podstawione atomami chlorowca o liczbie atomowej do 35, grupami alkilowymi lub alkoksylowymi o 1—6 atomach węgla, grupami trójfluorometyłowymi lub nitrowymi.

W zakres wynalazku wchodzi również sposób wytwarzania 5-tlenków związków o wzorze 1 oraz soli addycyjnych związków o wzorze 1 z nieorganicznymi i organicznymi kwasami.

W związkach o wzorze 1 podstawnik R_1 jako rodnik alkilowy oznacza na przykład rodnik etylowy lub propylowy, a zwłaszcza metylowy. Podstawniki R_2 i R_3 jako rodniki alkilowe o 1—6 atomach węgla oznaczają na przykład rodnik propylowy, izopropylowy, butylowy, izobutylowy, pentylowy, izopentylowy lub heksylowy, a korzystnie metylowy lub etylo-

2

wy, jako grupy hydroksyalkilowe o 2—6 atomach węgla oznaczają na przykład grupę 2-hydroksypropylową, 3-hydroksypropylową, 2-hydroksybutylową, 3-hydroksybutylową, 2-hydroksy-1-metylopropylową, 2-hydroksypentylową, 2-hydroksyheksylową, a zwłaszcza 2-hydroksyetylową, jako grupy dwualkiloaminoalkilowe o 4—7 atomach węgla oznaczają na przykład grupę 2-(dwumetyloamino)-etylową, 2-(dwumetyloamino)-propylową, 3-(dwumetyloamino)-propylową, 2-(dwumetyloamino)-etylową lub 3-(dwumetyloamino)-propylową, a jako rodniki aralkilowe zawierające najwyżej 7—9 atomów węgla oznaczają na przykład rodnik benzylowy, fenyloetylowy, α -, o -, m - lub p -metylobenzylowy, 3-fenylopropylowy lub α -metylofenyloetylowy. Z wyjątkiem niższych grup alkilowy wyżej wymienione grupy występują korzystnie tylko jako R_2 , to znaczy tylko raz, przy czym R_3 oznacza wówczas atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy.

Związane ze sobą rodniki alkilowe R_2 i R_3 wraz z wiążącym je atomem azotu, to znaczy ugrupowanie NR_2R_3 mogą stanowić grupy takie, jak grupa 1-pirolidynylowa, piperidynowa, sześciowodoro-1H-azepin-1-ylowa, morfolinowa, 1-piperazynylowa lub sześciowodoro-1H-1,4-diazepin-1-ylowa. Dwie ostatnie grupy mogą być podstawione w położeniu -4, to jest w grupie iminowej, na przykład grupą metylową, etylową, propylową, izopropylową, butylową, izobutylową, 2-hydroksyetylową, 2-hydroksypropylową, 3-hydroksypropylową lub 3-hydroksybutylową,

a wszystkie inne wyżej wymienione pierścienie mogą być jeszcze podstawione przy atomach węgla rodnikami etylowymi, propylowymi lub zwłaszcza metylowymi.

Jako przykłady podstawionych przy węglu rodnikami alkilowymi lub podstawionych przy węglu i azocie grup NR_2R_3 wymienia się grupy takie, jak grupa 2,5-dwumetylo-1-pirolidynylowa, 2-metylo-, 3-metylo i 4-metylo-piperydynowa, 2,6-dwumetylo-piperydynowa, 2,4,6-trójmetylo-piperydynowa, 2,2,6,6-czterometylopiperydynowa, 2,5-dwumetylo-1-piperazynylowa, 2,4,5-trójmetylo-1-piperazynylowa, 2,4,6-trójmetylo-1-piperazynylowa i 3,4,5-trójmetylo-1-piperazynylowa.

Podstawnikami pierścieni A i B jako atomy chlorowców mogą być atomy fluoru, chloru, lub bromu, a jako grupy alkilowe lub alkoksylowe o 1–6 atomach węgla mogą występować grupy takie, jak metylowa, etylowa, propylowa, izopropylowa, butylowa, izobutylowa, III-rzęd.-butylowa, pentylowa, izopentylowa, 2,2-dwumetylopropylowa, heksylowa, izohexylowa oraz grupa metoksylowa, etoksylowa, propoksylowa, izopropoksylowa, butoksylowa, izobutoksylowa, pentyloksylowa, izopentyloksylowa, 2,2-dwumetylopropoksylowa, heksyloksylowa lub izohexyloksylowa. Podstawnikiem pierścienia A jest korzystnie fluor lub brom, grupa trójfluorometylowa, a zwłaszcza chlor lub grupa nitrowa. Podstawnik taki znajduje się korzystnie w położeniu 8. Pierścień B jest korzystnie niepodstawiony lub podstawiony fluorem, chlorem, bromem, grupą trójfluorometylową lub nitrową w dowolnym położeniu, zwłaszcza jednak fluorem lub chlorem w położeniu orto.

Związki o wzorze 1, ich 5-tlenki i odpowiednie sole addycyjne z kwasami nieorganicznymi i organicznymi mają wartościowe właściwości farmakologiczne. Działają tłumiająco na ośrodkowy układ nerwowy, zwłaszcza wykazują działanie przeciwkuczowe, przeciw agresji i czynność wzmagającą działanie narkozy oraz hamują odruchy somatyczne. Działanie przeciwkuczowe można stwierdzić na przykład w próbie kurczu pentetrazolowego u myszy w dawkach od około 0,1 mg/kg per os i w próbie kurczu strychninowego u myszy w dawkach od około 1,0 mg/kg per os.

W porównaniu z wybitnym działaniem farmakologicznym, toksyczność związków o wzorze 1 jest niewielka. W próbach obserwacji na różnych zwierzętach doświadczalnych stwierdza się działanie uspokajające bez lub tylko z niewielkim zmniejszeniem reakcji na bodźce zewnętrzne. Właściwości tłumiające ośrodkowy układ nerwowy, zwłaszcza właściwości przeciwkuczowe oraz dalsze zakresy działania stwierdzono za pomocą wybranych doświadczalnych (np. W. Theobald i H.A. Kunz, *Arzneimittelforsch.* 13, 122 /1963/ oraz W. Theobald i inni, *Arzneimittelforsch.* 17, 561 /1967/) dysponując związki o ogólnym wzorze 1, ich 5-tlenki oraz ich farmaceutycznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami nieorganicznymi i organicznymi jako substancje czynne dla środków uspokajających (Psychosedativa), środków rozluźniających mięśnie i środków przeciwkuczowych, które można stosować na przykład do leczenia stanów podniecenia i napięcia oraz do leczenia epilepsji.

Szczególne znaczenie mają związki o wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy, R_2 i R_3 oznaczają atomy wodoru i/lub niższe grupy alkilowe albo wraz z łączącym je atomem azotu oznaczają grupę 1-pirolidynylową, piperydynową lub 4-metylo-1-piperazynylową, pierścień A jest niepodstawiony lub podstawiony atomem chlorowca o liczbie atomowej do 35, grupą nitrową lub trójfluorometylową, a pierścień B jest niepodstawiony lub podstawiony jednym z podstawników wymienionych dla pierścienia A, przy czym korzystnie jeden z pierścieni A i B zawiera jeden z wymienionych podstawników.

Spośród tej grupy szczególnie wartościowe są związki zawierające jeden z wyżej wymienionych podstawników, zwłaszcza grupę trójfluorometylową, a przede wszystkim chlor lub grupę nitrową w pierścieniu A w położeniu 8 oraz związki z niepodstawionym lub z podstawionym w położeniu orto fluorem lub chlorem pierścieniem B, a zwłaszcza związki, które łączą wymienione cechy podstawienia dla pierścieni A i B, a zarazem zawierają atom wodoru jako R_1 , i grupy etylowe lub korzystnie atom wodoru i/lub rodniki metylowe jako R_2 i R_3 , takie jak 6-fenyl-8-chloro-4H-s-triazolo(1,5-a)-(1,4)benzodiazepino-2-karbonamid i N,N-dwumetylo-6-fenyl-8-chloro-4H-s-triazolo(1,5-a)-(1,4)benzodiazepino-2-karbonamid i odpowiednie związki zawierające zamiast grupy 6-fenylowej grupę 6-(o-fluorofenylową) : (6-(o-chlorofenylową), takie jak 6-(o-fluorofenyl)-8-chloro-4H-s-triazolo(1,5-a)-(1,4)benzodiazepino-2-karbonamid, N,N-dwumetylo-6-(o-fluorofenyl)-8-chloro-4H-s-triazolo(1,5-a)-(1,4)benzodiazepino-2-karbonamid, N-metylo- i N-etylo-6-(o-fluorofenyl)-8-chloro-4H-s-triazolo(1,5-a)-(1,4)benzodiazepino-2-karbonamid, 6-(o-chlorofenyl)-8-chloro-4H-s-triazolo(1,5-a)-(1,4)benzodiazepino-2-karbonamid, N-metylo- i N,N-dwumetylo-6-(o-chlorofenyl)-8-chloro-4H-s-triazolo(1,5-a)-(1,4)benzodiazepino-2-karbonamid.

Sposób wytwarzania związków o ogólnym wzorze 1, ich 5-tlenków oraz soli addycyjnych z kwasami, polega według wynalazku na tym, że aldehyd o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 ma znaczenie wyżej podane, a pierścienie A i B są ewentualnie podstawione jak podano przy omawianiu wzoru 1, poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 3, w którym R_2 i R_3 mają znaczenie wyżej podane, w obecności cyjanu metalu alkalicznego i selektywnego środka utleniającego, a otrzymany produkt reakcji ewentualnie utlenia się do 5-tlenku lub ewentualnie przeprowadza w sól addycyjną z nieorganicznym lub organicznym kwasem.

Jako cyjanek metalu alkalicznego stosuje się na przykład cyjanek potasu, a zwłaszcza cyjanek sodu. Pod pojęciem selektywnych środków utleniających rozumie się takie związki, które w warunkach reakcji nie atakują grupy aldehydowej w związkach wyjściowych o wzorze 2, natomiast utleniają grupę hydroksymetylenową utworzonej pośrednio cyjanohydryny do grupy karbonylowej. Odpowiednim środkiem utleniającym jest dwutlenek manganu, zwłaszcza w postaci aktywnej opisanej przez J. Attenburrow i innych, *J. Chem. Soc.* 1952, 1104. Reakcję z dwutlenkiem manganu prowadzi się ko-

rzystnie w izopropanolu lub w innym niższym druzgordowym alkanolu, do którego można dodawać dalszy obojętny w warunkach reakcji rozpuszczalnik organiczny, korzystnie taki, który dobrze rozpuszcza substancje wyjściowe o ogólnym wzorze 2, na przykład dioksan, przy czym reakcję prowadzi się na zimno, na przykład w temperaturze -10°C do $+10^{\circ}\text{C}$, korzystnie w temperaturze około 0°C . W odniesieniu do związku o ogólnym wzorze 2 stosuje się na przykład większy nadmiar związku o ogólnym wzorze 3, a także cyjanku metalu alkalicznego, na przykład ten ostatni stosuje się w ilości około 5-krotnie molarnej, oraz jeszcze większy nadmiar, na przykład ilość około 20-krotnie molarną dwutlenku manganu, w ciągu 2—6 godzin, korzystnie w ciągu około 4 godzin.

Jako środki utleniające, przeznaczone do utleniania związków o wzorze ogólnym 1 do ich 5-tlenków, stosuje się korzystnie nadtlenek wodoru lub nadkwas w temperaturze około $0-70^{\circ}\text{C}$. Jako nadkwas stosuje się na przykład kwas nadoctowy lub kwasy nadbenzoesowe, takie jak kwas nadbenzoesowy lub zwłaszcza kwas m-chloro-nadbenzoesowy. Środki utleniające stosuje się korzystnie w rozpuszczalniku, na przykład kwas nadoctowy w kwasie octowym i kwas nadbenzoesowy w chlorowcowęglowodorach, takich jak chlorek metylenu lub chloroform.

Sposób wytwarzania soli addycyjnych z kwasami omówiony jest niżej.

Stosowane jako substancje wyjściowe związki o ogólnym wzorze 2 wytwarza się na przykład następująco: jako substraty stosuje się związki o ogólnym wzorze 4, w którym pierścienie A i B mogą być podstawione jak to podano dla wzoru 1. Związki takie są opisane w literaturze, na przykład 2-amino-5-chlorobenzofenon (F.D. Chattaway, J.Chem.Soc. 85, 344 /1904/), 2-amino-2',5-dwuchloroacetofenon (L.H. Sternbach i inni, J.Org.Chem. 26, 4488 /1961/), oraz 2-amino-5-chloro-2'-fluorobenzofenon i inne (L.H. Sternbach i inni, J.Org.Chem. 27, 3781—3788 /1962/). Związki o ogólnym wzorze 2 dwuazuje się i następnie otrzymane sole dwuazoniowe sprzęga z estrami dwuetylowymi kwasu (2-chloroalkanoamido)-malonowego, w których grupa chloroalkanoamidowa zawiera najwyższej 5 atomów węgla, takimi jak ester dwuetylowy kwasu (2-chloroacetamido)-malonowego (Ajay Kumar Bose, J. Indian Chem. Soc. 31, 108—110 /1954/), otrzymując odpowiednie estry dwuetylowe kwasu (2-chloroalkanoamido)-(2-benzoilofenyloazo)-malonowego.

Następnie produkty sprzęgania przeprowadza się drogą kolejnego działania wodorotlenku sodowego i kwasu solnego w związki o ogólnym wzorze 5, w którym R_1 ma znaczenie wyżej podane, a pierścienie A i B mogą być podstawione jak podano przy omawianiu wzoru 1. Związki korzystnie po obróbce wstępnej za pomocą jodku potasu, poddaje się reakcji z wodnym roztworem amoniaku lub z sześciometylenocztteroaminą, przy czym atom chloru lub atom jodu zostaje zastąpiony grupą aminową i równocześnie następuje połączenia z odszczepieniem wody cyklizacja pierścienia do kwasów karboksylowych o ogólnym wzorze 6, w którym R_1 ma znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1, przy czym pierścienie A i B są ewentualnie podstawione jak tam podano.

Następnie kwasy karboksylowe o ogólnym wzorze 6 przeprowadza się w znany sposób w ich niższe estry alkilowe, np. na drodze ogrzewania w temperaturze wrzenia w środowisku oczekiwanych jako składnik estrowy niższych alkanoli, nasyconych chlorowodorem.

Estry etylowe kwasów karboksylowych o ogólnym wzorze 6 zawierające atom chlorowca jako podstawnik pierścienia B otrzymuje się korzystnie przez działanie wodorotlenku sodu na wyżej wymienione estry dwuetylowe kwasu (2-chloroalkanoamido)-(2-benzoilo-fenyloazo)-malonowego, w których grupa benzoilowa lub fenylova może zawierać podstawniki podane dla pierścieni B lub A, w łagodnych warunkach, to jest stosując najwyżej podwójną molarną ilość wodorotlenku sodowego w silnie rozcieńczonym roztworze wodno-organicznym w temperaturze około 10°C do temperatury pokojowej, przy czym przed dalszą przeróbką mieszaninę reakcyjną zobojętnia się. W ten sposób zamiast kwasów karboksylowych o ogólnym wzorze 5 otrzymuje się ich estry etylowe o ogólnym wzorze 5a, w którym R_1 ma znaczenie wyżej podane, a pierścienie A i B mogą być podstawione jak to podano przy omawianiu wzoru 1. Estry etylowe o ogólnym wzorze 5a można tak, jak odpowiednie kwasy karboksylowe o ogólnym wzorze 5, na drodze reakcji z amoniakiem lub korzystnie z sześciometylenocztteroaminą, przeprowadzać w estry etylowe kwasów karboksylowych o ogólnym wzorze 6.

Z niższych estrów alkilowych kwasów karboksylowych o ogólnym wzorze 6, w dwóch etapach na drodze redukcji podanych estrów za pomocą wodoru litowoglinowego w rozpuszczalniku typu eteru, takim jak czterowodorofuran, w temperaturze około 0°C i na drodze ostrożnego utleniania otrzymanych związków hydroksymetylowych, np. za pomocą dwutlenku manganu w benzenie w jego temperaturze wrzenia, albo bezpośrednio na drodze redukcji podanych estrów za pomocą wodoru sodowo-bis-(etoksymetoksy)-glinowego w absolutnym toluenie, otrzymuje się wreszcie aldehydy o ogólnym wzorze 2, niezbędne jako substrat w sposobie według wynalazku.

Związki o ogólnym wzorze 1 otrzymane sposobem według wynalazku przeprowadza się ewentualnie w znany sposób w sole addycyjne z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi. Jako kwasy stosuje się na przykład kwas chlorowodorowy, bromowodorowy, siarkowy, fosforowy, nadchlorowy, metanosulfonowy, etanosulfonowy lub cytrynowy, korzystnie w obecności rozpuszczalnika, takiego jak aceton, metanol, etanol, eter lub ich mieszaniny.

Związki o ogólnym wzorze 1, ich 5-tlenki oraz ich odpowiednie, farmaceutycznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami podaje się korzystnie doustnie lub doodbytniczo. Dawka dzienna dla ciepłokrwistych wynosi 0,01—2 mg/kg. Korzystne postacie jednostkowe, takie jak drażetki, tabletki lub czopki, zawierają korzystnie 0,5—25 mg substancji czynnej, czyli związku o ogólnym wzorze 1, jego 5-tlenku lub ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami.

Podane niżej przykłady objaśniają bliżej sposób wytwarzania nowych związków o ogólnym wzorze 1

oraz nowych substancji wyjściowych, nie ograniczając jednak zakresu wynalazku. Temperatury w przykładach podano w stopniach Celsjusza.

Przykład I. Sporządza się zawiesinę z 2,94 g (0,06 moli) cyjanku sodowego w 100 ml izopropanolu i dodaje w temperaturze 0—5° 50 ml 20% roztworu dwumetyloaminy w dioksanie. Po upływie 10 minut wkrapla się szybko roztwór 4 g (0,0124 moli) 2-formylo-6-fenilo-8-chloro-4H-s-triazolo(1,5-a)(1,4)benzodiazepiny w 50 ml dioksanu, a po upływie dalszych 10 minut wprowadza się w dwóch porcjach 20,8 g aktywnego dwutlenku manganu. Miesza się jeszcze w ciągu 3 godzin w temperaturze 5°, sączy i przesącz odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny chlorek metylenu-heksanu otrzymuje się N,N-dwumetylo-6-fenilo-8-chloro-4H-s-triazolo(1,5-a)(1,4)benzodiazepino-2-karbonamid o temperaturze topnienia 135—137°.

W analogiczny sposób stosując 4,42 g (0,01 moli) 2-formylo-6-(o-chlorofenilo)-8-chloro-4H-s-triazolo(1,5-a)(1,4)benzodiazepiny otrzymuje się N,N-dwumetylo-6-(o-chlorofenilo)-8-chloro-4H-s-triazolo(1,5-a)(1,4)benzodiazepino-2-karbonamid o temperaturze topnienia 142—145° (z izopropanolu).

Również analogicznie przez reakcję następujących aldehydów z wymienionymi zasadami o ogólnym wzorze 3 lub ich roztworami otrzymuje się następujące związki:

przez reakcję 4,00 g (0,0124 moli) 2-formylo-6-fenilo-8-chloro-4H-s-triazolo(1,5-a)(1,4)benzodiazepiny z 50 ml nasyconego roztworu amoniaku w izopropanolu otrzymuje się 6-fenilo-8-chloro-4H-s-triazolo(1,5-a)(1,4)benzodiazepino-2-karbonamid o temperaturze topnienia 252—254° (z metanolu), a z 50 ml 10% roztworu metyloaminy w dioksanie otrzymuje się N-metylo-6-fenilo-8-chloro-4H-s-triazolo(1,5-a)(1,4)benzodiazepino-2-karbonamid; przez reakcję 4,42 g (0,0124 moli) 2-formylo-6-(o-chlorofenilo)-8-chloro-4H-s-triazolo(1,5-a)(1,4)benzodiazepiny z tymi samymi zasadami otrzymuje się 6-(o-chlorofenilo)-8-chloro-4H-s-triazolo(1,5-a)(1,4)benzodiazepino-2-karbonamid o temperaturze topnienia 283—285° (z metanolu) lub N-metylo-6-(o-chlorofenilo)-8-chloro-4H-s-triazolo(1,5-a)(1,4)benzodiazepino-2-karbonamid o temperaturze topnienia 211—213° (z izopropanolu).

Aldehydy stosowane jako związki wyjściowe otrzymuje się w sposób następujący:

a) roztwór 58,0 g (0,25 moli) 2-amino-3-chlorobenzofenonu (F.D. Chattaway, J. Chem. Soc. 85,344 /1904/) w 310 ml mieszaniny lodowatego kwasu octowego i stężonego kwasu solnego (4 : 1) dwuazuje się w temperaturze pokojowej, mieszając za pomocą 50 ml (0,25 moli) wodnego roztworu azotynu sodowego. Otrzymany roztwór soli dwuazoniowej zadaje się 150 g lodu i wkrapla szybko roztwór 52,4 g (0,203 moli) estru dwuetylowego kwasu (2-chloroacetamido)-malonowego (Ajay Kumar Bose, J. Indian Chem. Soc. 31, 108—110 /1954/) w 600 ml acetonu. Następnie wkrapla się w temperaturze 5—10° w ciągu 20 minut roztwór 276,0 g (2 mole) węglanu potasowego w 500 ml wody, miesza jeszcze w ciągu 1 godziny, po czym dodaje benzen i nasycony roztwór chlorku sodowego. Roztwór benzenowy oddziela się, przemawia nasyconym roztworem chlorku sodowego,

suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Otrzymuje się 121 g surowego estru dwuetylowego kwasu (2-chloroacetamido)-(2-benzoilo-4-chlorofeniloazo)-malonowego.

b) Otrzymany według punktu a) surowy ester dwuetylowy rozpuszcza się w 1,5 litra dioksanu. Do roztworu w dioksanie wprowadza się 36 g (0,9 moli) wodorotlenku sodowego rozpuszczonego w 2 litrach wody, miesza w ciągu 30 minut, po czym odparowuje dioksan pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość rozcieńcza się 500 ml wody, dodaje 20 g węgla aktywnego, mieszaninę dobrze miesza i sączy przez oczyszczoną ziemię okrzemkową. Do przesączu dodaje się, energicznie mieszając, 2n kwas solny do uzyskania reakcji kwaśnej wobec Kongo, odsącza wytrącony kwas karboksylowy, przemawia wodą i przekrystalizowuje z gorącego metanolu. Otrzymany kwas 1-(2-benzoilo-4-chlorofenilo)-5-(chlorometylo)-1H-1,2,4-triazolo-3-karboksylowy spieka się w temperaturze 137—138° i topnieje z rozkładem w temperaturze 169—171°. Kryształy zawierają równomolową ilość metanolu.

Analogicznie do punktu a) i b), stosując 66,5 g (0,25 moli) kwasu 2-amino-2',5'-dwuchlorobenzofenonu otrzymuje się kwas 1-/2-(o-chlorobenzoi)-4-chlorofenilo/-5-(chlorometylo)-1H-1,2,4-triazolo-3-karboksylowy o temperaturze topnienia 170—175° (rozkład). Substancję wytrąca się z wodnego roztworu amoniaku za pomocą 2n kwasu solnego.

c) 33,2 g (0,20 moli) jodku potasu rozpuszcza się w 85 ml wody. Otrzymany roztwór rozcieńcza się 850 ml dioksanu i w temperaturze 25°, mieszając, dodaje 71,5 g (0,175 moli) wytworzonego według punktu b) kwasu 1-(2-benzoilo-4-chlorofenilo)-5-(chlorometylo)-1H-1,2,4-triazolo-3-karboksylowego, zawierającego równomolową ilość metanolu. Roztwór ogrzewa się w ciągu 1 godziny w temperaturze 45—50°, zadaje 0,5 litra wodnego roztworu amoniaku, mieszaninę ogrzewa w ciągu 2 godzin w temperaturze 45—50° i odparowuje pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w 2 litrach wody i roztwór zadaje 2 n kwasem solnym do reakcji kwaśnej wobec Kongo. Wytrąca się wolny kwas karboksylowy, który odsysa się, przemawia wodą do odczynu obojętnego, a następnie metanolem i suszy pod obniżonym ciśnieniem w temperaturze 120—130°. Otrzymany kwas 6-fenilo-8-chloro-4H-s-triazolo(1,5-a)(1,4)benzodiazepino-2-karboksylowy rozkłada się w temperaturze 170°.

W analogiczny sposób otrzymuje się niżej podane związki:

d) 72,0 g (0,175 moli) kwasu 1-/2-(o-chlorobenzoi)-4-chlorofenilo/-5-(chlorometylo)-1H-1,2,4-triazolo-3-karboksylowego otrzymuje się kwas 6-(o-chlorofenilo)-8-chloro-4H-s-triazolo(1,5-a)(1,4)benzodiazepino-2-karboksylowy o temperaturze topnienia 190—195° (z rozkładem, z metanolu).

e) 6,77 g (0,020 moli) kwasu 6-fenilo-8-chloro-4H-s-triazolo(1,5-a)(1,4)benzodiazepino-2-karboksylowego (przykład I a), b) i c)) zawieszają się w 250 ml absolutnego etanolu. Mieszając i utrzymując w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, nasyca się roztwór gazowym chlorowodorem. Otrzymany klarowny roztwór utrzymuje się dalej w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 godzin, po czym

odparowuje w temperaturze 40° pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w 100 ml lodowato zimnego 5% roztworu kwaśnego węgla sodowego i 100 ml chlorku metylenu, oddziela fazę organiczną, przemywa wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje w temperaturze 40° pod obniżonym ciśnieniem. Surową pozostałość w postaci smaru utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny z 100 ml eteru, przy czym następuje krystalizacja. Po ochłodzeniu do temperatury 0° kryształy odsysa się i przemywa eterem, otrzymując ester etylowy kwasu 6-fenilo-8-chloro-4H-s-triazolo(1,5-a)(1,4)benzodiazepino-2-karboksylowy o temperaturze topnienia 137—138°.

Analogicznie wychodząc z 7,46 g (0,020 moli) kwasu 6-(o-chloro-fenilo)-8-chloro-4H-s-triazolo(1,5-a)(1,4)benzodiazepino-2-karboksylowego otrzymuje się jego ester etylowy o temperaturze topnienia 211—213° (z etanolu).

e) do roztworu 1,84 g (0,005 moli) estru etylowego kwasu 6-fenilo-8-chloro-4H-s-triazolo(1,5-a)(1,4)benzodiazepino-2-karboksylowego w 30 ml absolutnego toluenu wkrapla się w temperaturze —70°, mieszając, mieszaninę 3,5 ml 3,47m roztworu benzenowego wodoru sodowo-bis-(etoksymetoksy)-glinowego i 30 ml absolutnego toluenu w ciągu 15 minut. Następnie miesza się jeszcze w ciągu 30 minut w temperaturze —70°, po czym wkrapla powoli 10 ml octanu etylowego nasyconego wodą. Następnie wkrapla się powoli 25 ml 2 n roztworu wodorotlenku sodowego, przy czym mieszanina stopniowo osiąga temperaturę 20°. Ekstrahuje się trzykrotnie octanem etylu, oddziela fazy organiczne i przemywa je lodowato zimnym 2n roztworem wodorotlenku sodowego, wodą i nasyconym roztworem chlorku sodowego. Po wysuszeniu nad siarczanem sodowym odparowuje się roztwór w octanie etylu pod obniżonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszcza w mieszaninie toluen-octan etylu (9 : 1) i roztwór chromatografuje na 60 g żelu krzemionkowego, eluując tą samą mieszaniną rozpuszczalników. Frakcje zawierające żądany produkt łączy się, odparowuje i zagotowuje z eterem, przy czym następuje krystalizacja. Po ochłodzeniu do temperatury 0° odsysa się kryształy i suszy w temperaturze 90° pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 2-formylo-6-fenilo-8-chloro-4H-s-triazolo(1,5-a)(1,4)benzodiazepinę o temperaturze topnienia 165—167°.

W analogiczny sposób stosując 2,01 g (0,005 moli) estru etylowego kwasu 6-(o-chlorofenilo)-8-chloro-4H-s-triazolo(1,5-a)(1,4)benzodiazepino-2-karboksylowego otrzymuje się 2-formylo-6-(o-chlorofenilo)-8-chloro-4H-s-triazolo(1,5-a)(1,4)benzodiazepinę.

Potrzebne aldehydy można też zamiast według reakcji e) otrzymać w reakcji dwustopniowej:

f) 11,0 g (0,030 moli) estru etylowego kwasu 6-fenilo-8-chloro-4H-s-triazolo(1,5-a)(1,4)benzodiazepino-2-karboksylowego (przykład I d) rozpuszcza się w 110 ml absolutnego czterowodorofuranu i roztwór ten wkrapla, chłodząc lodem, w ciągu 1 godziny do zawiesiny 2,30 g (0,06 moli) wodoru litowo-glinowego w 150 ml absolutnego czterowodorofuranu. Mieszaninę miesza się jeszcze w ciągu 30 minut w temperaturze 0—5°, po czym ostrożnie wkrapla 11,5 ml 1n roztworu wodorotlenku sodowego. Odsąca

się sole nieorganiczne, a przesącz odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w 200 ml chloroformu, przemywa 1n roztworem wodorotlenku sodowego, następnie wodą i suszy nad siarczanem sodowym. Następnie roztwór chloroformowy odparowuje się pod obniżonym ciśnieniem, a pozostałość przekrystalizowuje z izopropanolu. Po wysuszeniu otrzymany 6-fenilo-8-chloro-4H-s-triazolo-(1,5-a)(1,4)benzodiazepino-2-metanol topnieje w temperaturze 185—186°.

W analogiczny sposób stosując 12,03 g (0,030 moli) estru etylowego kwasu 6-(o-chlorofenilo)-8-chloro-4H-s-triazolo(1,5-a)(1,4)benzodiazepino-2-karboksylowego otrzymuje się 6-(o-chlorofenilo)-8-chloro-4H-s-triazolo(1,5-a)(1,4)benzodiazepino-2-metanol.

g) Roztwór 4,0 g (0,0123 moli) 6-fenilo-8-chloro-4H-s-triazolo(1,5-a)(1,4)benzodiazepino-2-metanolu w 400 ml benzenu traktuje się 11,0 g aktywnego dwutlenku manganu i w ciągu 2 godzin, mieszając, utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Następnie mieszaninę sączy się, a przesącz odparowuje pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w mieszaninie benzen-octan etylu (9 : 1) i roztwór chromatografuje na 200 g żelu krzemionkowego eluując tym samym rozpuszczalnikiem. Frakcje zawierające żądany produkt łączy się, odparowuje i zagotowuje z eterem, przy czym następuje krystalizacja. Po ochłodzeniu do temperatury 0° kryształy odsysa się i suszy w temperaturze 90° pod obniżonym ciśnieniem. Otrzymana 2-formylo-6-fenilo-8-chloro-4H-s-triazolo(1,5-a)(1,4)benzodiazepina topnieje w temperaturze 165—167°.

Analogicznie, stosując 4,42 g (0,0123 mola) 6-(o-chlorofenilo)-8-chloro-4H-s-triazolo(1,5-a)(1,4)benzodiazepino-2-metanolu, otrzymuje się odpowiedni aldehyd.

Przykład II. W analogiczny sposób jak w przykładzie I, lecz stosując 4,22 g (0,0124 moli) 2-formylo-6-(o-fluorofenilo)-8-chloro-4H-s-triazolo(1,5-a)(1,4)benzodiazepiny otrzymuje się N,N-dwumetylo-6-(o-fluorofenilo)-8-chloro-4H-s-triazolo(1,5-a)(1,4)benzodiazepino-2-karbonamid o temperaturze topnienia 180—182° (z izopropanolu).

Również analogicznie jak w przykładzie I, na drodze reakcji 4,22 g (0,0124 moli) 2-formylo-6-(o-fluorofenilo)-8-chloro-4H-s-triazolo(1,5-a)(1,4)benzodiazepiny z 50 ml nasyconego roztworu amoniaku w izopropanolu otrzymuje się 6-(o-fluorofenilo)-8-chloro-4H-s-triazolo(1,5-a)(1,4)benzodiazepino-2-karbonamid o temperaturze topnienia 250—252° (z etanolu); albo z 50 ml 10% roztworu metyloaminy w dioksanie otrzymuje się N-metylo-6-(o-fluorofenilo)-8-chloro-4H-s-triazolo(1,5-a)(1,4)benzodiazepino-2-karbonamid o temperaturze topnienia 202—203° (z mieszaniny chlorek metylenu-heksan); albo z 80 ml 10% roztworu etyloaminy w dioksanie otrzymuje się N-etylo-6-(o-fluorofenilo)-8-chloro-4H-s-triazolo(1,5-a)(1,4)benzodiazepino-2-karbonamid o temperaturze 232—234° (z izopropanolu).

Aldehyd, stosowany jako substancja wyjściowa, otrzymuje się w następujący sposób:

a) roztwór 78,6 g (0,315 moli) 2-amino-5-chloro-2'-fluorobenzofenonu (L.H. Sternbach i inni, J. Org. Chem. 26, 3781—3788 /1926/) w 394 ml mieszaniny

lodowatego kwasu octowego i stężonego kwasu solnego (4 : 1) dwuazuje się w temperaturze pokojowej, mieszając, za pomocą 63 ml (0,315 moli) wodnego roztworu azotynu sodowego. Otrzymany roztwór dwuazoniowy zadaje się 240 g lodu i szybko wkrapla roztwór 79,0 g (0,315 moli) estru dwuetylowego kwasu (2-chloroacetamido)-malonowego (Ajay Kumar Bose, J. Indian Chem. Soc. 31, 108—110 /1954/) w 900 ml acetonu. Następnie wkrapla się w temperaturze 10—15° w ciągu 60 minut roztwór 433,0 g (3,14 moli) węglanu potasu w 770 ml wody, miesza jeszcze w ciągu 1 godziny, po czym dodaje eteru i nasyconego roztworu chlorku sodowego. Roztwór eterowy oddziela się, przemywa nasyconym roztworem chlorku sodowego, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Stałą pozostałość rozpuszcza się w niewielkiej ilości chlorku metylenu, dodaje gorącego heksanu do rozpoczęcia mętnienia i pozostawia do krystalizacji, chłodząc i zaszczepiając. Otrzymany ester dwuetylowy kwasu (2-chloroacetamido)-2-(o-fluorobenzoilo)-4-chlorofenylazo-malonowego topnieje w temperaturze 98—100°.

b) Do roztworu 51,2 g (0,10 moli) estru dwuetylowego kwasu (2-chloroacetamido)-2-(o-fluorobenzoilo)-4-chlorofenylazo-malonowego w 600 ml dioksanu wkrapla się w ciągu 2 godzin roztwór 8,0 g (0,20 moli) wodorotlenku sodowego w 400 ml wody. Temperatura mieszaniny reakcyjnej wynosząca początkowo 20° wzrasta przy tym najwyżej do 30°, a pH osiąga na koniec wartość 8,5—9,0. Mieszaninę miesza się jeszcze w ciągu 45 minut w temperaturze pokojowej, zubożając lodowatym kwasem octowym i odparowuje pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość traktuje się lodem i 5% roztworem kwaśnego węglanu sodowego, mieszaninę dwukrotnie wytrząsa z eterem i zachowuje wodną fazę. Fazy organiczne łączy się, przemywa lodowato zimnym 5% roztworem kwaśnego węglanu sodowego i wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość przekrystalizowuje się z izopropanolu. Po wysuszeniu otrzymany ester etylowy kwasu 1-/2-(o-fluorobenzoilo)-4-chlorofenyl-/5-(chlorometylo)1H-1,2,4-triazolo-3-karboksylowego topnieje w temperaturze 97—98°.

c) Roztwór 8,44 g (0,02 moli) estru etylowego kwasu 1-/2-(o-fluorobenzoilo)-4-chlorofenyl-/5-(chlorometylo)-1H-1,2,4-triazolo-3-karboksylowego i 5,6 g (0,04 moli) sześciometylenocztteroaminy w 140 ml absolutnego etanolu utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin. Następnie roztwór odparowuje się w temperaturze 40° pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość zadaje 400 ml wody z lodem i dwukrotnie ekstrahuje chlorkiem metylenu. Fazę organiczną przemywa się dwukrotnie lodowato zimnym 1n kwasem solnym i trzykrotnie wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość przekrystalizowuje się z izopropanolu i suszy. Otrzymany ester etylowy kwasu 6-(o-fluorofenyl)-8-chloro-4H-s-triazolo(1,5-a)(1,4)benzodiazepino-2-karboksylowego topnieje w temperaturze 177—179°.

W analogiczny sposób jak w przykładzie I f), stosując 11,5 g (0,030 moli) estru etylowego kwasu 6-(o-fluorofenyl)-8-chloro-4H-s-triazolo(1,5-a)(1,4)benzodiazepino-2-karboksylowego otrzymuje się 6-

-(o-fluorofenyl)-8-chloro-4H-s-triazolo(1,5-a)(1,4)benzodiazepino-2-metanol o temperaturze topnienia 138—145° (z izopropanolu).

e) Analogicznie jak w przykładzie I g) otrzymuje się odpowiednie aldehydy stosując 4,22 g (0,0123 mola) 6-(o-fluorofenyl)-8-chloro-4H-s-triazolo(1,5-a)(1,4)benzodiazepino-2-metanolu.

Przykład III. Do roztworu 6,8 g (0,018 moli) N,N-dwumetylo-6-(o-fluorofenyl)-8-chloro-4H-s-triazolo(1,5-a)(1,4)benzodiazepino-2-karbonamidu w 270 ml chlorku metylenu wkrapla się w temperaturze 0° roztwór 6,1 g (0,035 moli) 75% kwasu m-chloro-nadbenzoesowego w 140 ml chlorku metylenu w ciągu 20 minut. Kłarowną mieszaninę miesza się w ciągu 3 godzin w temperaturze 0—5°, a następnie w ciągu 20 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie roztwór reakcyjny odparowuje się do sucha pod obniżonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszcza w niewielkiej ilości chlorku metylenu i dodaje eteru do wystąpienia lekkiego zmętnienia. Wytrącone kryształy odsąca się i przekrystalizowuje z mieszaniny chlorek metylenu-eter. Po 20 godzinach suszenia w temperaturze 100°/0,05 tor otrzymuje się 5-tlenek N,N-dwumetylo-6-(o-fluorofenyl)-8-chloro-4H-s-triazolo(1,5-a)(1,4)benzodiazepino-2-karbonamidu o temperaturze topnienia 170—172° (z rozkładem). Związek zawiera około 1/2 mola chlorku metylenu.

W analogiczny sposób można otrzymać 5-tlenki innych produktów końcowych z przykładów I i II.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych diazepiny o ogólnym wzorze 1, w którym R₁ oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—3 atomach węgla, R₂ i R₃ oznaczają atomy wodoru, rodniki alkilowe o 1—6 atomach węgla lub grupy hydroksyalkilowe o 2—6 atomach węgla grupy dwualkiloaminoalkilowe zawierające łącznie 4—7 atomów węgla lub grupy aralkilowe o 7—9 atomach węgla, przy czym niższe rodniki alkilowe R₂ i R₃ mogą w położeniu — β lub — γ mogą być ze sobą związane bezpośrednio lub też poprzez atom tlenu, grupę iminową, niższą grupę alkiloiminową lub hydroksyalkiloiminową zawierającą najwyżej 4 atomy węgla, tworząc dwuwartościową grupę zawierającą łącznie najwyżej 10 atomów węgla, a pierścienie A i B mogą być podstawione atomami chlorowca o liczbie atomowej do 35, grupami alkilowymi lub alkoksylowymi o 1—6 atomach węgla, grupami trójfluorometylowymi lub nitrowymi, oraz 5-tlenków i soli addycyjnych związków o wzorze 1 z nieorganicznymi i organicznymi kwasami, **znamienny tym**, że aldehyd o ogólnym wzorze 2, w którym R₁ ma wyżej podane znaczenie, a pierścienie A i B są ewentualnie podstawione tak jak tam podano, poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 3, w którym R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie, w obecności cyjanku metalu alkalicznego i selektywnego środka utleniającego, a otrzymany produkt ewentualnie utlenia do 5-tlenku i ewentualnie przeprowadza w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym lub organicznym.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako środek utleniający stosuje się dwutlenek manganu.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w izopropanolu.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze -10°C do $+10^{\circ}\text{C}$.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako substancję wyjściową stosuje się aldehyd o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 oznacza atom wodoru, pierścień A podstawiony jest w położeniu -8 chlorem grupą trófluorometylową lub nitrową, a pierścień B jest niepodstawiony lub podstawiony w położeniu -orto fluorem lub chlorem.

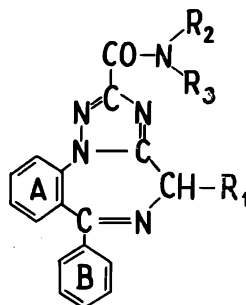
6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako aldehyd o wzorze 2 stosuje się taki aldehyd, w którym R_1 oznacza atom wodoru, i w którym pierścień A jest w położeniu -8 podstawiony atomem chloru a pierścień B jest w położeniu -orto podstawiony atomem fluoru.

7. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że jako substancję wyjściową stosuje się związek o ogólnym wzorze 3, w którym R_2 i R_3 oznaczają atomy wodoru, rodniki metylowe lub etylowe.

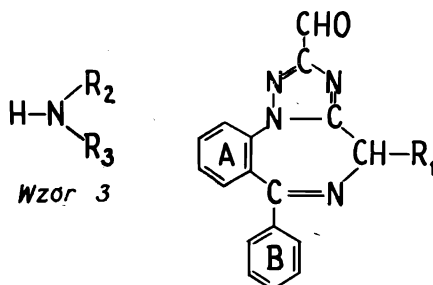
8. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że jako substancję wyjściową o wzorze 3 stosuje się dwumetyloaminę.

9. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że otrzymany związek o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają znaczenie podane w zastrz. 1, a pierścienie A i B są podstawione tak jak podano w zastrz. 1, utlenia się do 5-tlenków za pomocą nadtlenku wodoru lub nadkwasu.

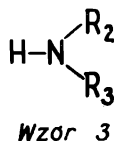
10. Sposób według zastrz. 1 albo 9, **znamienny tym**, że otrzymany związek o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają znaczenie podane w zastrz. 1, a pierścienie A i B mogą być podstawione tak, jak tam podano, utlenia się do 5-tlenków za pomocą kwasu m-chloro-nadbenzoesowego.



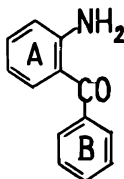
Wzór 1



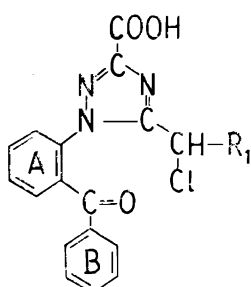
Wzór 2



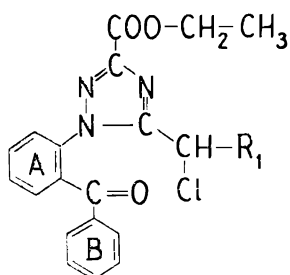
Wzór 3



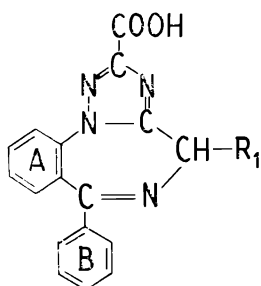
Wzór 4



Wzór 5



Wzór 5a



Wzór 6

ERRATA

wiersz 40, łam 5

jest: o ogólnym wzorze

powinno być: o ogólnym wzorze 4

wiersz 33, łam 10

jest: (0,123 mola)

powinno być: (0,0123 mola)

wiersz 14, łam 14

jest: do 5-tlenków za pomocą

powinno być: do 5-tlenku za pomocą

wiersz 21, łam 14

jest: utlenia się do 5-tlenków

powinno być: utlenia się do 5-tlenku

Cena zł 10,—