



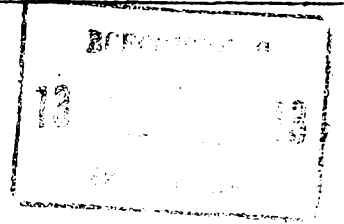
СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) SU (11) 1102811 A

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

3 (5D) С 12 Р 1/04 // С 12 Р 1/04,
С 12 R 1/19.

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ



(21) 3556251/28-13

(22) 03.12.82

(46) 15.07.84. Бюл. № 26

(72) Т.И. Давиденко, И.И. Котляр,
Г.И. Бондаренко, С.А. Андронати
и М.А. Зинченко

(71) Физико-химический институт
АН УССР

(53) 615.786(088.8)

(56) 1. Sternbach L., Reeder E.
"J. Organical Chemistry", 1961, 26,
p. 4936.

2. Sternbach L.H., Jan Tryer R.
et al. - "J. Medical Chemistry", 1963,
6, p. 261 (прототип).

(54)(57) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ АМИНОПРОИЗ-
ВОДНЫХ 1,2-ДИГИДРО-3Н-1,4-БЕНЗДИАЗЕ-
ПИН-2-ОНОВ путем восстановления соот-
ветствующего нитропроизводного с по-
мощью редуцирующего агента с по-
следующим выделением целевого продук-
та, о т л и ч а ю щ и й с я тем,
что, с целью повышения выхода и чис-
тоты целевого продукта, в качестве
редуцирующего агента используют
Escherichia coli штамм ВКМВ 471,
ВКМВ 835 или ВКМВ 870, культуру
микроорганизмов суспендируют в буфер-
ном растворе или питательной среде,
доводят рН до 7,0-8,0, добавляют нит-
ропроизводное в количестве 0,3-
3 мг/100 мл суспензии и полученную
смесь инкубируют в течение 4-6 ч.

(19) SU (11) 1102811 A

Изобретение относится к микробиологической промышленности и касается получения биологически активных соединений.

Известен способ восстановления 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепинов водородом в присутствии катализаторов [1].

Известен также способ получения аминопроизводных 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов путем восстановления соответствующего нитропроизводного с помощью редуцирующего агента с последующим выделением целевого продукта [2].

Однако известные способы не обеспечивают высокого выхода и чистоты целевого продукта (28-30%).

Цель изобретения — повышение выхода и чистоты целевого продукта.

Поставленная цель достигается тем, что согласно способу получения аминопроизводных 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов путем восстановления соответствующего нитропроизводного с помощью редуцирующего агента с последующим выделением целевого продукта, в качестве редуцирующего агента используют *Escherichia coli* штамм ВКМВ 471, ВКМВ 835 или ВКМВ 870, культуру микроорганизмов суспендируют в буферном растворе или питательной среде, доводят рН до 7,0-8,0, добавляют нитропроизводное в количестве 0,3-3 мг/100 мл суспензии и получают смесь инкубируют в течение 4-6 ч.

Пример 1. Культуру *Escherichia coli* штамм ВКМВ 471 выращивают на питательном агаре в течение 18 ч при 37°C. Затем клетки смывают 0,8% хлористого натрия. Центрифугируют при 7000 об/мин в течение 15 мин. Дважды промывают тем же раствором соли, добавляют 0,3 мг/100 мл буфера в спирте 7-амино-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-он.

Выход 61%.

УФ-спектр соединения характеризуется наличием полос поглощения с $\lambda_{\text{макс}}$ 240 и 360 нм (ϵ моль⁻¹см⁻¹ 4,42, 3,39).

Найдено, %: С 71,38 Н 4,98
N 16,48

Вычислено, %: 71,71 5,18 16,81

Полученное микробиологическим способом вещество идентично продукту химического синтеза.

Пример 2. Процесс ведут аналогично примеру 1, но 7-нитро-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-он добавляют в количестве 3 мг/100 мл буфера.

Выход продукта 56%.

Выход аминопроизводных 1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов составляет 55-65%.

Пример 3. Способ осуществляют аналогично примерам 1 и 2, но инкубацию 7-нитро-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-она с клетками *E. coli* ВКМВ 471 проводят в течение 6 ч. Аналогично получают и другие аминопроизводные.

Пример 4. Способ осуществляют аналогично примеру 1 с использованием в качестве редуцирующего агента *E. coli* штамм ВКМВ 835 и штамм 870.

Выходы соединений аналогичны приведенным выше.

Пример 5. Культуру *E. coli* ВКМВ 471 выращивают на питательном агаре в течение 18 ч при 37°C. Затем переносят в колбы на 100 мл с 25 мл жидкой среды следующего состава: г/100 мл воды пелтон 0,6; Na₂HPO₄ 0,6; KH₂PO₄ 0,3; NaCl 0,1, CaCl₂ 0,001, глюкоза 0,4 (рН 7,4) и выращивают при 200 об/мин 28 ч в течение 14 ч. Затем содержимое колб центрифугируют при 7000 об/мин, промывают 0,8% NaCl и вновь центрифугируют при тех же режимах. К полученным клеткам добавляют 0,3 мг/100 мл буфера или питательной среды в спирте 7-нитро-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-он и проводят инкубацию без встряхивания в течение 4 ч. Затем целевой продукт экстрагируют хлороформом. Экстракт упаривают досуха при пониженном давлении. После очистки перекристаллизацией из спирта получают 7-амино-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-он.

Выход 73%.

В результате микробиологического способа получают 7-амино-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-он; 5-м-аминофенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-он; 5-п-аминофенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-он; 7-метил-5-м-аминофенил-1,2-дигидро-

3H-1,4-бенздиазепин-2-он; 7-метил-5-п-аминофенил-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-он и ряд других аминок производных.

Использование микробиологического способа получения аминок производных бенздиазепин-2-онов позволяет повысить выход целевого продукта и его чистоту.

Составитель С. Листвинова

Редактор Л. Пчелинская Техред И. Асталаш

Корректор А. Ильин

Заказ 4905/16

Тираж 522

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР
по делам изобретений и открытий
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ППП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4