



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1099575** **A1**

(51) **5 C 07 D 243/26**

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ
ПРИ ГНТ СССР

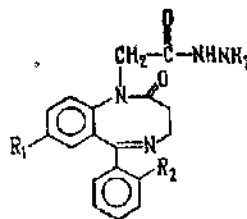
ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ

(21) 3493557/04
(22) 22.09.82
(46) 07.05.91. Бюл. № 17
(71) Физико-химический институт
АН УССР и Научно-исследователь-
ский институт фармакологии АМН СССР
(72) А.В.Богатский, С.А.Андронати,
А.В.Вальдман, Т.А.Воронина, Л.Н.Яку-
бовская, А.С.Яворский, З.И.Жилина,
Т.Л.Гарибова, М.М.Козловская,
Н.М.Смольникова, С.В.Меринова
и О.В.Кобзарева
(53) 547,892.07(088.8)
(56) Авторское свидетельство СССР
№ 953819, кл. C 07 D 243/26, 1981.

2

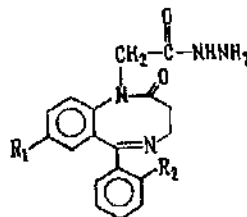
(54) (57) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 1-(ГИДРА-
ЗИНОКАРБОНИЛ)-МЕТИЛ-1,2-ДИГИДРО-3Н-
-1,4-БЕНЗДИАЗЕПИН-2-ОНОВ, общей фор-
мулы I,



где $R_1 - \text{CH}_3, \text{H}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{NO}_2$;
 $R_2 - \text{H}, \text{Cl},$

путем взаимодействия 1-(метоксикар-
бонил)-метил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенз-
дiazепин-2-онов с гидразингидратом
в среде этанола при температуре от
комнатной до температуры кипения
реакционной смеси, отличаю-
щийся тем, что, с целью повы-
шения выхода целевого продукта и
ускорения процесса, при получении ве-
щества формулы I ($R_2 - \text{H}$) соотноше-
ние 1-(метоксикарбонил)-метил-1,2-
дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов
и гидразингидрата берут равным 1:(10-
15), а при получении веществ форму-
лы I ($R_2 - \text{Cl}$) при соотношении равном
1:(35-40), процесс ведут в течение
15-30 мин.

Изобретение относится к усовершен-
ствованному способу получения биоло-
гически активных соединений - 1-(гид-
разинокарбонил)-метил-1,2-дигидро-
-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов общей
формулы I



(19) **SU** (11) **1099575** **A1**

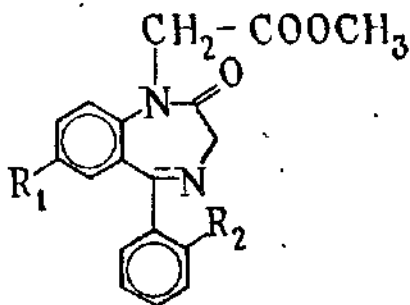
где R_1 - CH_3 , H , Cl , Br , NO_2 ;
 R_2 - H , Cl ,

которые могут быть использованы в медицинской практике как лекарственные препараты транквилизирующего и противосудорожного действия.

Известен единственный способ получения соединений формулы I взаимодействием 1-(метоксикарбонил)-метил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов с гидразингидратом при 20-30-кратном избытке последнего в среде этанола. Процесс ведут при температуре 20-80°C в течение 1-10 ч. Выход целевого продукта 78-90%.

При синтезе соединений формулы I образуются значительные количества побочных продуктов, что снижает выход целевых продуктов и существенно затрудняет их очистку, кроме того, процесс длителен.

Цель изобретения - повысить выход целевых продуктов и ускорить процесс.



Проведенные исследования показали, что соединения формулы II (R_2 - H) легче подвергаются гидразинолизу (с образованием гидразонов 5-замещенных 2-аминобензофенонов) в сравнении с соединениями формулы II (R_2 - Cl). Это обуславливает снижение выхода соединений формулы I (R_2 - H) и повышение содержания побочных продуктов реакции при взаимодействии эфиров формулы II (R_2 - H) с 20-30-кратным избытком гидразингидрата. Для соединения формулы II (R_2 - H) уменьшение соотношения "субстрат-реагент" при продолжительности процесса 15-30 мин существенно подавляет протекание побочных процессов, что обеспечивает повышение выхода и чистоты целевого продукта. Выход соединения формулы I (R_2 - H) достигает 98%.

При получении соединений формулы I (R_2 - Cl) увеличение соотношения

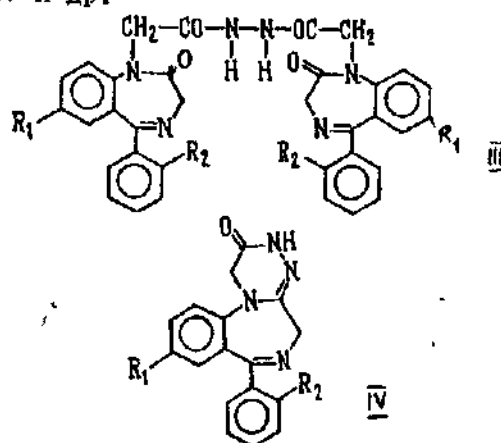
Указанная цель достигается описываемым согласно изобретению способом получения 1-(гидразинокарбонил)-метил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов общей формулы I путем взаимодействия 1-(метоксикарбонил)-метил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов с гидразингидратом в среде этанола при температуре от комнатной до температуры кипения реакционной смеси, при получении веществ формулы I (R_2 - H) соотношение 1-(метоксикарбонил)-метил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов и гидразингидрата берут равным 1:(10-15), а при получении веществ формулы I (R_2 - Cl) соотношение 1-(метоксикарбонил)-метил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов и гидразингидрата берут равным 1:(35-40) соответственно, а процесс ведут в течение 15-30 мин.

Изучали зависимость реакции эфиров формулы II с гидразингидратом от количества последнего



"субстрат-реагент" до 1:(35-40) позволяет сократить длительность процесса и увеличить выход целевых продуктов

Применение отличных от установленных соотношений приводит к тому, что в системе протекают побочные реакции: гидразинолиз цикла, образование побочных продуктов типа III, IV и др.

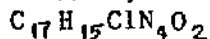


Таким образом, существенным отличием данного способа является проведение реакции 1-(метоксикарбонил)-метил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепина формулы II с 10-15-кратным избытком (при $R_2 = H$) или 35-40-кратным избытком (при $R_2 = Cl$) гидразингидрата в течение 15-30 мин.

Пример 1. Получение 1-(гидразинокарбонил)-метил-7-хлор-5-фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-она.

К раствору 5 г (0,01 моль) 1-(метоксикарбонил)-метил-7-хлор-5-фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-она в 50 мл этанола добавляют при перемешивании 1,5 мл (0,15 моль) 80% гидразингидрата. Реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре 30 мин. Растворитель упаривают в ротационном испарителе при пониженном давлении, остаток промывают смесью: вода эфир (1:1). Полученный при этом осадок сушат. Выход 4,92 г (96%), т.пл. 210-211°C.

Найдено, %: С 59,8; Н 4,6; N 16,4.



Вычислено, %: С 59,5; Н 4,4; N 16,3.

УФ-спектр соединения (в этаноле) характеризуется наличием трех полос поглощения при $\lambda_{\max} = 205, 233$ и 376 нм.

В ИК-спектре вещества (таблетки KBr) имеются полосы поглощения карбонильных групп в области 1689, 1659 см⁻¹; C = N-связи 1605 см⁻¹, NNNH₂-группы 3500-3200 см⁻¹.

Масс-спектр: пики ионов (M)⁺ (m/e 342); (M-H)⁺ (m/e 341); (M-NNNH₂)⁺ (m/e 310); (M-CO)⁺ (m/e 282); (M-CH₂CN)⁺ (m/e 255); (M-CH₃)⁺ (m/e 240) и др.

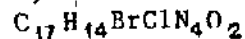
Пример 2. Получение 1-(гидразинокарбонил)-метил-7-бром-5-(о-хлор)-фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-она.

К раствору 5 г (0,01 моль) 1-(метоксикарбонил)-метил-7-бром-5-(о-хлор)-фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-она в 120 мл этанола добавляют при перемешивании 17,5 мл (0,35 моль) гидразингидрата. Реакционную смесь кипятят 20 мин, охлаждают, выпавшие кристаллы белого цвета перекристаллизовывают из этанола и получают 4,75 г 1-(гидразино-

карбонил)-метил-7-бром-5-(о-хлор)-фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-она. Выход 96%, т.пл. 256-258°C.

Найдено, %: С 48,6; Н 3,8;

N 13,3.



Вычислено, %: С 48,3; Н 3,6;

N 13,2.

УФ-спектр соединения (в этаноле) характеризуется наличием трех полос поглощения при $\lambda_{\max} 205, 231, 376$ нм.

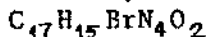
В ИК-спектре вещества (таблетки KBr) имеются полосы поглощения карбонильных групп в области 1675, 1640 см⁻¹; C = N-связи 1605 см⁻¹, NNNH₂-группы 3340-3180 см⁻¹.

Масс-спектр: пики ионов (M)⁺ (m/e 422); (M-H)⁺ (m/e 421); (M-NNNH₂)⁺ (m/e 391); (M-CO)⁺ (m/e 363); (M-H₂CN)⁺ (m/e 337); (M-CH₃)⁺ (m/e 321); (M-Cl)⁺ (m/e 299) и др.

Пример 3. Получение 1-(гидразинокарбонил)-метил-7-бром-5-фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-она.

Проводят аналогично примеру 1 при следующих режимах: избыток гидразингидрата 12-кратный, кипячение 20 мин. Выход 92%, т.пл. 217-218°C.

Найдено, %: С 52,6; Н 3,9; N 14,2.



Вычислено, %: С 52,7; Н 3,9;

N 14,5.

УФ-спектр (в этаноле): $\lambda_{\max} = 206, 234$ и 374 нм.

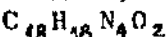
ИК-спектр (таблетки KBr): $\nu_{C=O}$ = о-группы 1675, 1640 см⁻¹; $\nu_{C=N}$ = N-связи 1600 см⁻¹; ν_{NNNH_2} - группы 3340-3180 см⁻¹.

Масс-спектр: (M)⁺ (m/e 388); (M-H)⁺ (m/e 387); (M-NNNH₂)⁺ (m/e 357); (M-CO)⁺ (m/e 329); (M-H₂CN)⁺ (m/e 302) и др.

Пример 4. Получение 1-(гидразинокарбонил)-метил-7-метил-5-фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-она.

Проводят аналогично примеру 1, при 10-кратном избытке гидразингидрата и времени кипячения 20 мин. Выход 98%, т.пл. 180-181°C.

Найдено, %: С 67,2; Н 5,5; N 17,5.



Вычислено, %: С 67,0; Н 5,6;

N 17,3.

УФ-спектр (в этаноле): $\lambda_{\max} = 205, 232$ и 375 нм.

ИК-спектр (таблетки KBr): $\nu_{\text{C}} =$
 = O-группы 1670, 1640 см^{-1} ; $\nu_{\text{C}} =$
 = N-связи 1605 см^{-1} ; ν_{NHNH_2} -груп-
 пы 3340-3180 см^{-1} .

Масс-спектр: $(\text{M})^+$ (m/e 322);
 $(\text{M}-\text{H})^+$ (m/e 321); $(\text{M}-\text{NHNH}_2)^+$ (m/e
 290); $(\text{M}-\text{CO})^+$ (m/e 262); $(\text{M}-\text{H}_2\text{CN})^+$
 (m/e 235); $(\text{M}-\text{CH}_3)^+$ (m/e 220) и др.

П р и м е р 5. Получение 1-(гид-
 разинокарбонил)-метил-5-фенил-1,2-
 -дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-она.

Проводят аналогично примеру 1
 при 10-кратном избытке гидразингид-
 рата и времени кипячения 15 мин. Вы-
 ход 95%, т.пл. 118-122°C.

Найдено, %: С 66,5; Н 5,7; N 18,3.

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$

Вычислено, %: С 66,2; Н 5,6; N 18,2.

УФ-спектр (в этаноле): $\lambda_{\text{макс}}$ 204,
 229, 377 нм.

ИК-спектр (таблетки KBr): $\nu_{\text{C}} =$
 = O-группы 1670, 1640 см^{-1} ; $\nu_{\text{C}} =$
 = N-связи 1595 см^{-1} ; ν_{NHNH_2} -группы
 3340-3185 см^{-1}

Масс-спектр: $(\text{M})^+$ (m/e 308); $(\text{M}-\text{H})^+$
 (m/e 307); $(\text{M}-\text{NHNH}_2)^+$ (m/e 277);
 $(\text{M}-\text{CO})^+$ (m/e 249); $(\text{M}-\text{H}_2\text{CN})^+$ (m/e
 222); $(\text{M}-\text{CH}_3)^+$ (m/e 207) и др.

П р и м е р 6. Получение 1-(гид-
 разинокарбонил)-метил-7-нитро-5-фе-
 нил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-
 -2-она.

Проводят аналогично примеру 1 при
 13-кратном избытке гидразингидрата и
 времени кипячения 15 мин. Выход 95%,
 т.пл. 203-204°C.

Найдено, %: С 57,6; Н 4,1; N 20,0.

$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_4$

Вычислено, %: С 57,8; Н 4,2;
 N 19,8.

УФ-спектр (в этаноле): $\lambda_{\text{макс}} = 205$,
 231 и 378 нм.

ИК-спектр (таблетки KBr): $\nu_{\text{C}} =$
 = O-группы при 1680, 1650 см^{-1} ; $\nu_{\text{C}} =$
 = N-связи 1590 см^{-1} ; ν_{NHNH_2} -группы
 3340, 3190 см^{-1} .

Масс-спектр: $(\text{M})^+$ (m/e 353); $(\text{M}-\text{H})^+$
 (m/e 352); $(\text{M}-\text{NHNH}_2)^+$ (m/e 322);
 $(\text{M}-\text{CO})^+$ (m/e 294); $(\text{M}-\text{H}_2\text{CN})^+$ (m/e 267)
 и др.

П р и м е р 7. Получение 1-(гидра-
 зинокарбонил)-метил-7-хлор-5-
 -(о-хлор)-фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-
 -бенздиазепин-2-она.

Проводят аналогично примеру 1
 при 40-кратном избытке гидразингид-
 рата и кипячении в течение 30 мин. Вы-
 ход 96%, т.пл. 245-246°C.

Найдено, %: С 54,6; Н 4,1; N 15,1.

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$

Вычислено, %: С 54,1; Н 3,7,
 N 14,8.

УФ-спектр (в этаноле): $\lambda_{\text{макс}} = 206$,
 233 и 377 нм.

ИК-спектр (таблетки KBr): $\nu_{\text{C}} =$
 = O-группы 1678, 1640 см^{-1} ; $\nu_{\text{C}} =$
 = N-связи 1605 см^{-1} ; ν_{NHNH_2} -гру-
 пы 3340-3175 см^{-1} .

Масс-спектр: $(\text{M})^+$ (m/e 376);
 $(\text{M}-\text{H})^+$ (m/e 375); $(\text{M}-\text{NHNH}_2)^+$ (m/e
 344); $(\text{M}-\text{CO})^+$ (m/e 318); $(\text{M}-\text{H}_2\text{CN})^+$
 (m/e 291); $(\text{M}-\text{CH}_3)^+$ (m/e 276);
 $(\text{M}-\text{Cl})^+$ (m/e 241) и др.

Таким образом, способ обладает
 следующими преимуществами по срав-
 нению с прототипом:

повышение выхода на 6-18% (учи-
 тывая большую лебечико-профилакти-
 ческую ценность данных веществ,
 указанное повышение является су-
 щественным);

ускорение процесса получения
 1-(гидразинокарбонил)-алкил-1,2-
 -дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов.

Составитель

Редактор М.Ленина

Техред Л.Сердюкова

Корректор Л.Патай

Заказ 2298

Тираж 252

Подписное

ВНИИИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР
 113035, Москва, Ж-35, Раульская наб., д. 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г.Ужгород, ул. Гагарина, 101