(19) DANMARK

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) 143702 B

(21) Ansøgning nr. 3199/73
(51) Int.Cl.³ C 07 D 471/04
(22) Indleveringsdag 8. jun. 1973
(24) Løbedag 8. jun. 1973
(41) Alm. tilgængelig 9. dec. 1974
(44) Fremlagt 28. sep. 1981
(86) International ansøgning nr. -
(86) International indleveringsdag -
(85) Videreførelsesdag -
(62) Stamansøgning nr. -
(30) Prioritet -

(71) Ansøger DEGUSSA AKTIENGESELLSCHAFT, Frankfurt, DE.

(72) Opfinder Walter von Bebenburg, DE: Heribert Offermanns, DE.

(74) Fuldmægtig Internationalt Patent-Bureau.

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 1,3-dihydro-5-phenyl-2H-pyrido(3,2-e)-(1,4)-diazepin-2-oner.

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte 1,3-dihydro-5-phenyl-2H-pyrido[3,2-e]-[1,4]-diazepin-2-oner med den i kravet angivne formel I, hvori

R^1 betegner en dialkylaminogruppe med 1-4 carbonatomer i hver alkylgruppe eller en morpholino- eller pyrrolidinogruppe,

R^2 betegner et hydrogen- eller halogenatom, og

R^5 betegner et hydrogenatom, en alkenylgruppe med 3-4 carbonatomer eller en ved nitrogenatomet med to alkylgrupper med hver 1-4 carbonatomer substitueret aminoalkylgruppe med 2-4 carbonatomer,

eller tautomere former heraf, syreadditionssalte heraf eller kvaternære C_1-C_4-alkylforbindelser heraf.

For halogenatomernes vedkommende drejer det sig især om chlor, fluor og

DK 143702 B

brom, og fortrinsvis chlor og fluor. Aminoalkylgruppen kan være ligekædet eller forgrenet. Alkylgrupperne som sådanne eller som bestanddel af andre grupper kan ligeledes være ligekædede eller forgrenede.

De kvaternære forbindelser er sådanne, som indeholder gruppen $-NR_aR_bR_c$, hvori grupperne R_a, R_b og R_c hver betegner en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer. Som anioner til disse kvaternære forbindelser kommer de fysiologisk acceptable anioner af uorganiske eller organiske syrer i betragtning.

De omhandlede forbindelser besidder værdifulde farmakodynamiske egenskaber. Navnlig har de egenskaber, der gør dem egnede som sovemidler. Endvidere forefindes en antiflogistisk virkning.

Fra østrigsk patentskrift nr. 272.351 kendes med de omhandlede forbindelser nært beslægtede forbindelser, der angives at have navnlig sedative egenskaber. Disse kendte forbindelser har imidlertid praktisk taget ikke nogen sovemiddelvirkning og heller ikke nogen væsentlig antiflogistisk virkning, således at de her omhandlede forbindelser er disse kendte forbindelser langt overlegne med hensyn til disse virkninger.

Fra beskrivelsen til dansk patentansøgning nr. 6151/72 kendes ligeledes med de omhandlede forbindelser nært beslægtede forbindelser, der navnlig har anxiolytisk virkning. Disse kendte forbindelser har dermed en anden virkningsretning end de her omhandlede forbindelser, idet den anxiolytiske virkning indtræder før sovemiddelvirkningen. For de her omhandlede forbindelser gælder lige det modsatte, idet sovemiddelvirkningen indtræder før den anxiolytiske virkning. De her omhandlede forbindelser er desuden de fra den nævnte ansøgning kendte forbindelser langt overlegne med hensyn til antiflogistisk virkning.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at man

a) kondenserer en forbindelse med den almene formel II (se kravet), hvori R^1, R^2 og R^5 har den ovennævnte betydning, og W betegner et oxygenatom eller gruppen =NH eller =NOH, med en forbindelse med den almene formel III (se kravet), hvori R^7 betegner en hydroxygruppe, et halogenatom, en lavmolekylær alkoxygruppe, eller en lavmolekylær alkylmercaptogruppe, og X betegner en eventuelt beskyttet aminogruppe eller et halogenatom, hvorhos aminogruppen altid indeholder en beskyttelsesgruppe, såfremt R^7 er en hydroxygruppe, eventuelt i nærværelse af et syrebindende middel, idet der arbejdes i nærværelse af ammoniak eller et ammoniakderivat, såfremt W betegner et oxygenatom, og X betegner et halogenatom, og eventuelt derefter behandler reaktionsproduktet i et alkalisk medium,

eller

b) omsætter en forbindelse med den almene formel IA (se kravet), hvori Hal betegner et halogenatom, og de øvrige symboler har den ovenfor angivne betydning, med en dialkylamin med 1-4 carbonatomer i hver alkylgruppe eller med morpholin eller pyrrolidin,

eller

c) til fremstilling af forbindelser med formlen I, hvori R^5 ikke er hydrogen, omsætter en forbindelse med formlen I, hvori R^5 betegner et hydrogenatom, med en forbindelse med formlen $ArSO_2$ OR', $SO_2(OR')_2$ eller ZR', hvori Ar betegner en aromatisk gruppe (f.eks. en med én eller flere lavere alkylgrupper substitueret phenyl- eller naphthylgruppe), R' betegner en alkenylgruppe med 3-4 carbonatomer eller en ved nitrogenatomet med to alkylgrupper med hver 1-4 carbonatomer substitueret aminoalkylgruppe med 2-4 carbonatomer, og Z betegner et chlor-, brom- eller iodatom, ved temperaturer mellem 0 og 200°C, eventuelt i nærværelse af syrebindende stoffer,

hvorefter man eventuelt omsætter de opnåede forbindelser med alkylhalogenider, hvis alkylgrupper indeholder 1-4 carbonatomer, og eventuelt overfører de opnåede forbindelser i syreadditionssalte heraf.

Fremgangsmåde a) udføres i sædvanlige opløsnings- eller suspensionsmidler ved temperaturer mellem 0 og 200°C, fortrinsvis mellem 20 og 150°C. Især kommer polære opløsningsmidler, såsom alkoholer, dioxan, tetrahydrofuran, dimethylsulfoxid eller dimethylformamid, i betragtning. Såfremt W betegner et oxygenatom, kommer f.eks. også midler som pyridin og quinolin i betragtning. Eventuelt er tilsætning af sure eller basiske stoffer, såsom piperidin eller alifatiske carboxylsyrer, hensigtsmæssig. Såfremt X betegner et halogenatom, er det hensigtsmæssigt at tilsætte basiske stoffer, som bevirker en syrefraspaltning. Såfremt R^7 betegner en hydroxygruppe, er tilsætning af specielle af de sædvanlige vandfraspaltende midler, såsom dicyclohexylcarbodiimid, hensigtsmæssig eller påkrævet.

Hyppigt kan man også udføre fremgangsmåde a) således, at aminogruppen i 3-stillingen i formel II og/eller aminogruppen i formel III (X = NH_2) bærer en i og for sig kendt beskyttelsesgruppe. Ofte er sådanne beskyttelsesgrupper nødvendige allerede ved fremstillingen af udgangsforbindelserne.

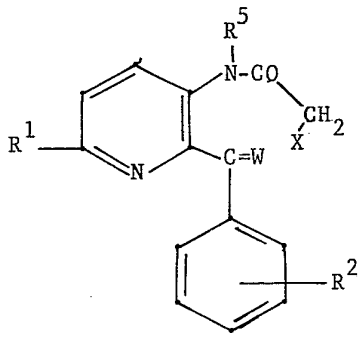
I mange tilfælde sker fraspaltningen af en sådan beskyttelsesgruppe allerede samtidig med ringslutningen.

Disse beskyttelsesgrupper er let fraspaltelige. Det drejer sig enten om let solvolytisk fraspaltelige acylgrupper eller grupper, som kan fraspaltes ved hydrogenering, såsom f.eks. benzylgrupper. De solvolytisk fraspaltelige beskyttelsesgrupper kan f.eks. fraspaltes ved hydrolyse med fortyndede syrer eller ved hjælp af basiske forbindelser (kaliumcarbonat, natriumcarbonat, vandige alkaliopløsninger, alkoholiske alkaliopløsninger, ammoniak) ved stuetemperatur eller ved kortvarig kogning. Grupper, som kan fraspaltes ved hydrogenering, såsom benzylgrupper eller benzyloxycarbonylgrupper, fjernes hensigtsmæssigt ved katalytisk hydrogenering i nærværelse af sædvanlige hydrogeneringskatalysatorer, især palladiumkatalysatorer, i et opløsnings- eller suspensionsmiddel og eventuelt ved forhøjet tryk. Som opløsnings- eller suspensionsmiddel kan man f.eks. anvende vand, lavere aliphatiske

alkoholer, cycliske ethere, såsom dioxan eller tetrahydrofuran, aliphatiske ethere eller dimethylformamid samt blandinger af disse midler.

Som beskyttelsesgruppe for aminogruppen kan der f.eks. benyttes en benzylgruppe, en α-phenylethylgruppe, en i benzenkernen substitueret benzylgruppe, som f.eks. en p-brom- eller p-nitrobenzylgruppe, en benzyloxycarbonylgruppe, en benzylthiocarbonylgruppe, en trifluoracetylgruppe, en phthalylgruppe, en tritylgruppe eller en p-toluensulfonylgruppe, samt simple acylgrupper, såsom en acetylgruppe, en formylgruppe eller en tert.-butylcarboxygruppe. Især anvender man de ved peptidsyntesen sædvanligvis anvendte beskyttelsesgrupper og fraspaltningsmetoder. Her kan f.eks. henvises til et værk af Jesse P. Greenstein og Milton Winitz: "Chemistry of Amino Acids", New York 1961, John Wiley and Sons, Inc., Vol. 2, f.eks. p. 883 ff. Også alkoxycarbonylgrupper (f.eks. lavmolekylære) kommer i betragtning.

Fremgangsmåde a) kan også udføres ved, at man før den egentlige ringslutning isolerer et mellemprodukt med den almene formel IV:



IV

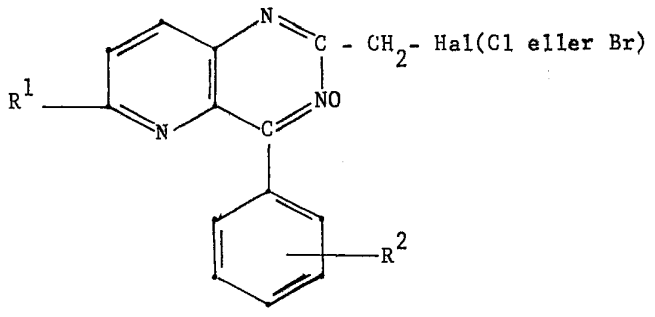
Denne forbindelse kan derpå renses eller ringsluttes som den foreligger. Herved anvendes temperaturer mellem -70 og +150°C, fortrinsvis mellem 0 og 150°C. Som opløsnings- eller suspensionsmidler kommer foruden de ovenfor angivne f.eks. navnlig følgende i betragtning: iseddikesyre, lavere aliphatiske alkoholer, såsom methanol og ethanol, eddikesyreanhydrid, polyphosphorsyre, aliphatiske ethere eller chloroform. Ringslutningen kan eventuelt udføres under anvendelse af sure kondensationsmidler, såsom svovlsyre, saltsyre, hydrogenbromidsyre, toluensulfonsyre eller polyphosphorsyre, eller basiske kondensationsmidler, såsom pyridin eller tertiære aminer.

Såfremt X betegner et halogenatom, udføres ringslutningen i nærværelse af ammoniak, f.eks. også flydende ammoniak, idet også tertiære, ikke-kvaterniserende aminer, f.eks. sterisk hindrede aminer, såsom diisopropylethylamin eller 1,8-bis-(dimethylamino)naphthalen, kan være til stede. De halogenatomer, som her kommer på tale, er chlor, brom eller iod. I stedet for eller foruden ammoniak kan der f.eks.

også anvendes ammoniakderivater, som er i stand til at erstatte et halogenatom med gruppen $-NH_2$, f.eks. urotropin, alkalimetalamider, carboxylsyreamider og alkalimetalforbindelser af carboxylsyreamider eller dicarboxylsyreamider. Som dicarboxylsyreamider kan man f.eks. anvende phthalimid, i benzenkernen med indifferente substituenter substituerede phthalimider eller succinimid. I øvrigt kommer som syrerester til carboxylsyreamiderne de ovenfor angivne beskyttelsesgrupper og herunder de øvrige sædvanlige beskyttelsesgrupper i peptidkemien i betragtning. Sådanne beskyttelsesgrupper er f.eks. beskrevet i et værk af Jesse P. Greenstein og Milton Winitz: "Chemistry of Amino Acids", New York 1961, John Wiley and Sons, Inc., Vol. 2, f.eks. p. 883 ff. Såfremt der benyttes urotropin, kan fremgangsmåden f.eks. udføres på følgende måde: Kogning i chloroform (0,5 til 8 timer) og spaltning af den udskilte urotropinforbindelse med en vandig eller vandig-alkoholisk uorganisk syre (saltsyre, svovlsyre) ved temperaturer mellem f.eks. 20 og 150°C.

Anvendes der syreamider, er det anbefalelsesværdigt at benytte kondensationsmidler, såsom natrium, alkalimetalhydrider, alkalimetalamider (især af natrium), Grignardforbindelser, lithiumalkyler (-butyl) eller i særlige tilfælde, som ved tosylamider, også svagere basiske forbindelser, såsom kaliumcarbonat, pulveriseret natriumhydroxid eller kaliumhydroxid. Som opløsningsmiddel egner sig her først og fremmest dimethylsulfoxid og dimethylformamid, men der kan også benyttes dioxan, tetrahydrofuran, alkoholer og ethere. Ved anvendelse af syreamider opnås der almindeligvis ud fra mellemproduktet med formlen IV først de forbindelser med den almene formel IV, hvori X betegner en med den tilsvarende syrerest beskyttet aminogruppe. Ringslutningen foretages derpå samtidig med eller efter fraspaltning af beskyttelsesgruppen. Ved sur fraspaltning af beskyttelsesgruppen er det sædvanligvis muligt at isolere forbindelserne med den almene formel IV, hvori X betegner en aminogruppe, som salt eller som base.

Det kan forekomme, at man ved ringslutningen ifølge fremgangsmåde a) ikke opnår den 7-leddede ring, men delvis eller udelukkende en forbindelse med en 6-leddet ring med den almene formel V:



V

I dette tilfælde er endnu en efterfølgende behandling i alkalisk miljø nødvendig. Denne udføres sædvanligvis i polære midler, såsom lavere alkoholer (methanol, ethanol, tert.-butanol), chloroform eller dioxan, ved temperaturer mellem 0 og 150°C. Som alkalisk medium kan man f.eks. anvende vandigt eller alkoholisk, især methanolisk eller ethanolisk natrium- eller kaliumhydroxid, eventuelt i blanding med de ovennævnte opløsningsmidler, og de samme reagenser i fast, pulveriseret form, og endvidere kaliumcarbonat, samt vandige opløsninger af tertiære aminer, især de, der ikke danner kvaternære forbindelser, såsom diisopropylmethylamin. Endvidere kan der benyttes basiske ionbyttere i søjleform eller i suspension.

Ved denne ringudvidelse dannes forbindelser, hvori grupperingen $-N(R^5)CO-$ i den almene formel I har følgende struktur: $-N=C(OH)-$ eller $-N=C(OR^5)-$.

Ved ringudvidelsen af forbindelser med den almene formel V kan der ofte foruden den ønskede diazepin også dannes den forbindelse, som fås ud fra forbindelsen med den almene formel V uden ringudvidelse ved substitution af halogenatomet med den pågældende reaktionspartner. Den ønskede forbindelse kan derpå skilles fra dette og eventuelt også andre biprodukter på i og for sig kendt måde ved fraktioneret krystallisation eller chromatografi.

Fremgangsmåde b) udføres f.eks. i et indifferent opløsnings- eller suspensionsmiddel, såsom tetrahydrofuran, dioxan, ethanol, n-propanol, dimethylsulfoxid eller dimethylformamid, eller også i nærværelse af et overskud af den basiske reaktionspartner, ved temperaturer mellem 50 og 200°C, fortrinsvis mellem 80 og 130°C. Der kan tilsættes syreacceptorer, såsom kaliumcarbonat, natriumhydrogencarbonat, calciumcarbonat eller ikke-kvaterniserende tertiære aminer, såsom diisopropylmethylamin.

Fremgangsmåde c) udføres eventuelt under tilsætning af sædvanlige syrebindende midler, såsom alkalimetalcarbonater, pyridin eller andre sædvanlige tertiære aminer, ved temperaturer mellem 0 og 150°C i indifferente opløsningsmidler, såsom alkoholer, dioxan, dimethylformamid, dimethylsulfoxid, aromatiske carbonhydrider, som benzen og toluen, eller acetone, samt blandinger af sådanne opløsningsmidler.

Kvaternisering af de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen opnåede forbindelser kan ske på sædvanlig måde.

Basiske forbindelser med den almene formel I kan ved kendte fremgangsmåder overføres i salte. Som anioner for disse salte kommer de kendte og terapeutisk anvendelige syrerester i betragtning. Eksempler på sådanne syrer er: svovlsyre, phosphorsyre, hydrogenhalogenidsyrer, ethylendiamintetraeddikesyre, sulfaminsyre, benzensulfonsyre, p-toluensulfonsyre, camphersulfonsyre, methansulfonsyre, guajacolensulfonsyre, maleinsyre, fumarsyre, ravsyre, vinsyre, mælkesyre, citronsyre, ascorbinsyre, glycolsyre, salicylsyre, eddikesyre, propionsyre, gluconsyre, benzoesyre, acetaminoeddikesyre og hydroxyethansulfonsyre.

Indeholder forbindelserne med den almene formel I sure grupper, kan disse på sædvanlig måde overføres i deres alkalimetal-, ammonium- eller substituerede ammoniumsalte. Som substituerede ammoniumsalte kommer især i betragtning: salte af tertiære alkylaminer, lavere aminoalkoholer samt bis- og tris(hydroxyalkyl)aminer (alkylgrupper med hver 1-6 carbonatomer), såsom triethylamin, aminoethanol og di-(hydroxyethyl)amin.

Ud fra saltene af forbindelserne kan man på sædvanlig måde atter fremstille de frie baser, f.eks. ved behandling af en opløsning af forbindelsen i et organisk middel, såsom en alkohol (methanol), med natriumcarbonat eller natriumhydroxid.

Forbindelser med den almene formel I kan også forekomme i tautomere former. Som eksempel på sådanne tautomere former kan angives følgende strukturpar:

$$-CO-CH_2- \longleftrightarrow -C(OH)=CH- \quad og \quad -N(R^5)-CO- \longleftrightarrow -N=C(OR^5)-$$

Forbindelserne kan i disse tilfælde foreligge helt eller delvis i én af de mulige tautomere former. Sædvanligvis har man under normale arbejds- og opbevaringsbetingelser en ligevægt.

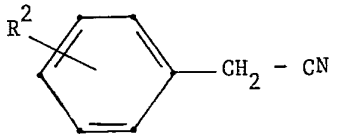
De forbindelser med den almene formel I, som indeholder asymmetriske carbonatomer, og som i reglen fås som racemater, kan på i og for sig kendt måde opspaltes i de optisk aktive isomere, f.eks. ved hjælp af en optisk aktiv syre. Det er imidlertid også muligt fra starten at anvende et optisk aktivt udgangsmateriale, hvorved man som slutprodukt opnår en tilsvarende optisk aktiv eller diastereoisomer form.

De omhandlede forbindelser er velegnede til fremstilling af farmaceutiske præparater.

De ved fremgangsmåde a) og b) anvendte udgangsmaterialer kan, såfremt de ikke er kendte, opnås på følgende måder:

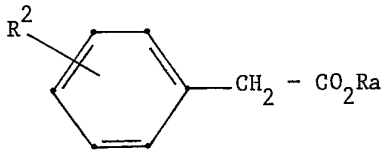
Fremgangsmåde a):

En forbindelse med den almene formel



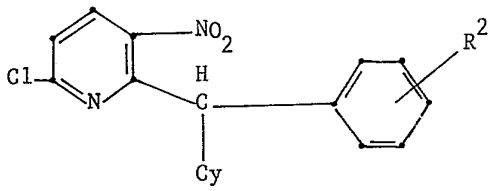
VI

eller



VII

i hvilke formler R^2 har den ovenfor angivne betydning, og Ra betegner et hydrogenatom eller en lavere alkylgruppe, omsættes først med en aktiv alkalimetalforbindelse, såsom natriumamid, kaliumamid, natriumhydrid eller finfordelt natrium, i et indifferent opløsningsmiddel, såsom dioxan, dimethylformamid eller benzen, hvorpå den beregnede mængde 2,6-dichlor-3-nitropyridin, opløst i samme opløsningsmiddel, tildryppes under omrøring og under en nitrogenatmosfære. I mange tilfælde er det hensigtsmæssigt at ændre rækkefølgen for tilsætningen og f.eks. sætte alkalimetalforbindelsen til en opløsning af phenyleddikesyre- eller benzylcyanidderivatet og 2,6-dichlor-3-nitropyridin. Ved den sædvanligvis exothermt forløbende reaktion opnås alkalimetalsaltet af forbindelsen med den almene formel VIII:



VIII

hvori Cy betegner gruppen-CN eller -COORa, og R^2 og Ra har den ovenfor angivne betydning. Forbindelsen er kraftigt blå eller violet.

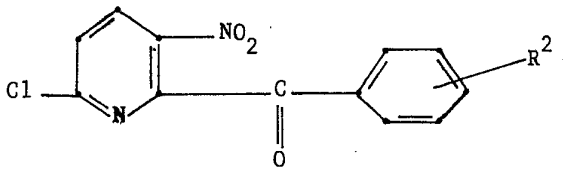
Efter endt omsætning frasuges forbindelsen, hvorpå den vaskes, opløses i vand og tilsættes fortyndet iseddikesyre,indtil egenfarven forsvinder. Forbindelsen med den almene formel VIII udkrystalliserer sædvanligvis i tilstrækkelig renhed.

2-[(α-Cyano)-o-chlorbenzyl]-3-nitro-6-chlorpyridin opnås f.eks. som følger:

Til en opløsning af 120 g o-chlorbenzylcyanid i 1,5 l dioxan sættes under omrøring og under en nitrogenatmosfære ved 45°C 42 g natriumhydrid (80% i paraffinolie). Der eftertørres ved denne temperatur i 45 minutter. Opløsningen afkøles derpå, og ved 20-22°C tildryppes 140 g 2,6-dichlor-3-nitropyridin i 500 ml dioxan

over et tidsrum af 30 minutter. Man lader blandingen henstå til efterreaktion i 3 timer ved denne temperatur. Det kraftigt farvede natriumsalt frasuges, vaskes med dioxan, opløses i en 1:1-blanding af vand og methanol og tilsættes fortyndet eddikesyre til farveomslag. Den ønskede forbindelse udkrystalliserer, frasuges og vaskes grundigt med methanol. Smp.: 174-175°C. Udbytte: 91 g.

Ud fra forbindelser med den almene formel VIII kan de tilsvarende 2-benzoyl-3-nitro-6-chlorpyridinderivater med den almene formel IX:



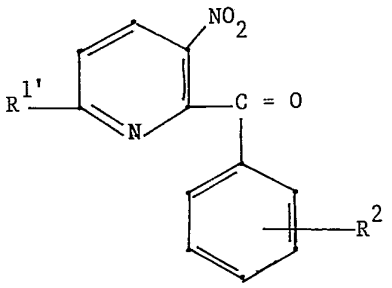
IX

fremstilles ved oxidation. Denne kan f.eks. udføres med selendioxid i dioxan eller tetrahydrofuran ved 50-150°C, eller den kan gennemføres ved behandling med en 30%'s hydrogenperoxidopløsning i en blanding af acetone og vand ved temperaturer under 100°C og fortrinsvis mellem 20 og 50°C, idet den støkiometriske mængde af en vandig, koncentreret kaliumhydroxidopløsning tildryppes netop så hurtigt, at der ikke sker noget farveomslag. Ved den sidstnævnte arbejdsmåde fraspaltes samtidig i betragtelig grad chloratomet i 6-stillingen hydrolytisk. Man isolerer derfor foruden den ønskede forbindelse med den almene formel IX også den tilsvarende forbindelse med en 6-hydroxygruppe i stedet for chloratomet. Sidstnævnte forbindelse chloreres atter på kendt måde med en blanding af phosphortrichlorid og phosphorpentachlorid, hvorved phosphortrichloridet samtidig atter deoxygenerer de som biprodukter dannede N-oxider.

I forbindelserne med den almene formel IX ombyttes chloratomet derefter med gruppen R^1 ved omsætning med den tilsvarende amin i et opløsnings- eller suspensionsmiddel, såsom tetrahydrofuran eller n-propanol, ved temperaturer mellem 50 og 200°C.

Derpå reduceres nitrogruppen i 3-stillingen til en aminogruppe, enten katalytisk (med palladium, platin, eller Raney-nikkel i alkoholer, dioxan eller tetrahydrofuran ved temperaturer mellem 0 og 60°C og ved 1-50 ato.) eller kemisk (med lithiumaluminiumhydrid eller aluminium, kviksølv og vand i ether, dioxan eller tetrahydrofuran mellem 0 og 60°C). Denne aminogruppe kan derpå ved den i nærværende beskrivelse angivne fremgangsmåde substitueres med gruppen R^5.

Til fremstilling af forbindelser med den almene formel XIII:



XIII

hvori $R^{1'}$ betegner et fluor- eller bromatom, og R^2 har den ovenfor angivne betydning, opvarmes f.eks. en forbindelse med den almene formel IX med en mættet, vandig-alkoholisk ammoniakopløsning i en autoklav ved 100-120°C i nogle timer (2 til 4 timer), hvorpå det derved dannede 6-aminopyridinderivat på kendt måde diazoteres og under opvamning omsættes ved betingelserne for Sandmeyerreaktionen eller den modificerede Sandmeyerreaktion i nærværelse af fluorid- eller bromidioner og/eller de tilsvarende cuprosalte (CuBr, CuCl) eller fluorborationer. Som opløsningsmiddel er blandinger af alkohol og vand eller af vand, dimethylformamid og dimethylsulfoxid velegnede. Til fremstilling af fluorderivaterne kan man også benytte termisk sønderdeling af de tørre diazoniumfluorborater.

Forbindelser med den almene formel XIII, hvori $R^{1'}$ betegner et bromatom, kan også fremstilles ved bromering af forbindelser med den almene formel XIII, hvori $R^{1'}$ betegner en hydroxygruppe, ved hjælp af bromeringsmidler, såsom phosphoroxybromid, phosphorpentabromid eller thionylbromid, eventuelt i et indifferent medium, ved temperaturer mellem 20 og 200°C. Forbindelser med den almene formel XIII, hvori $R^{1'}$ betegner et fluoratom, kan også fremstilles ved en modificeret fremgangsmåde, idet man til en opløsning af en forbindelse med den almene formel XIII, hvori $R^{1'}$ betegner en aminogruppe, i koncentreret vandig hydrogenfluoridsyre ved temperaturer mellem 0 og 50°C lidt efter lidt tilsætter natriumnitrit eller tilleder en langsom strøm af nitrøse gasser.

Reduktionen af nitrogruppen og den efterfølgende indføring af gruppen R^5 udføres på den allerede beskrevne måde.

Forbindelser med den almene formel II, hvori W betegner gruppen =NH eller =NOH, kan f.eks. fremstilles ud fra forbindelser med den almene formel II, hvori W betegner et oxygenatom, og R^1, R^2 og R^5 har den ovenfor angivne betydning, ved omsætning med henholdsvis ammoniak eller hydroxylamin. Omsætningen udføres fortrinsvis i polære opløsningsmidler (aliphatiske alkoholer, dioxan, tetrahydrofuran, pyridin, flydende ammoniak), fortrinsvis ved temperaturer mellem 0 og 150°C, samt eventuelt under tryk mellem 1 og 100 ato.

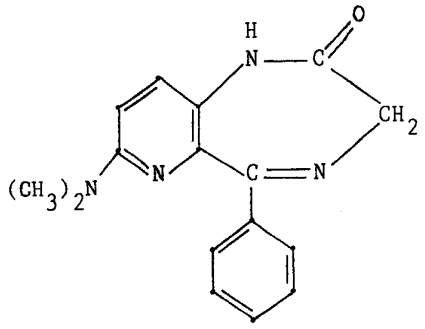
Fremgangsmåde b):

Udgangsmaterialerne til denne fremgangsmåde kan fremstilles som anført i beskrivelsen til dansk patentansøgning nr. 6151/72 eller helt analogt med de deri beskrevne fremgangsmåder.

De følgende eksempler belyser fremgangsmåden ifølge opfindelsen nærmere.

Eksempel 1

5-Phenyl-6-aza-7-dimethylamino-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepinon-(2).



En blanding af 22 g 2-benzoyl-3-amino-6-dimethylaminopyridin, 22 g carbobenzoxy-glycin, 200 ml dioxan og 22 g ethyl-1,2-dihydro-2-ethoxy-1-quinolincarboxylat omrøres ved stuetemperatur i 90 minutter. Til den opnåede opløsning sættes der ether og petroleumsether indtil uklarhedsdannelse. Ved podning udkrystalliserer 2-benzoyl-3-carbobenzoxyaminoacetylamino-6-dimethylaminopyridin. Udbytte 20 g. Smp. 114°C.

19 g af den således opnåede forbindelse sættes portionsvis til 150 ml af en 40%'s opløsning af hydrogenbromid i iseddikesyre under omrøring ved stuetemperatur, hvorved der bortgår carbondioxid. Efter tilsætningen henstilles opløsningen i 1 time og fortyndes derefter med 600 ml ether under omrøring. Bundfaldet krystalliserer ved yderligere omrøring. Det frasuges, opløses i 50 ml methanol, gøres alkalisk med ammoniakvand og tilsættes vand indtil uklarhedsdannelse. De opnåede krystaller frasuges. Udbytte 11 g.

En blanding af 11 g af det således opnåede produkt, 1 ml pyridin og 150 ml toluen koges under omrøring og tilbagesvaling i 6 timer. Det afgivne vand fraskilles ved hjælp af en vandudlader. Forbindelsen begynder allerede under omsætningen at udkrystallisere. Den frasuges efter endt omsætning og omkrystalliseres af ethanol. Udbytte 9,6 g. Smp. 241-245°C under sønderdeling.

Udgangsforbindelsen fremstilles som følger:

a) 2-Benzoyl-3-nitro-6-dimethylaminopyridin.

124 g 2-benzoyl-3-nitro-6-chlorpyridin opløses i 500 ml n-propanol og tilsættes 50 g dimethylamin under omrøring ved 100°C inden for 3 timer. Omrøringen fortsættes i endnu 1 time, og opløsningen henstilles natten over. Ved podning udkrystalliserer den i overskriften anførte forbindelse. Den frasuges og vaskes med

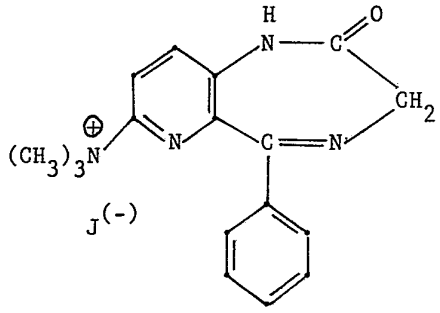
ethanol. Udbytte 114 g. Smp. 115-117°C.

b) 2-Benzoyl-3-amino-6-dimethylaminopyridin.

50 g af den ifølge a) fremstillede nitroforbindelse opløses i 500 ml methanol, hvorefter der tilsættes 20 g hydrazinhydrat. Derpå tilsættes der portionsvis 5 g Raney-nikkel under omrøring ved 30°C inden for 90 minutter. Efter henstand natten over filtreres der, og filtratet inddampes i vakuum. Remanensen opløses i 500 ml chloroform og chromatograferes på silicagel. Eluatet inddampes. Det tilbageblevne sirupsagtige produkt krystalliserer langsomt. Produktet anvendes uden yderligere rensning til den videre omsætning. Udbytte 24 g.

Eksempel 2

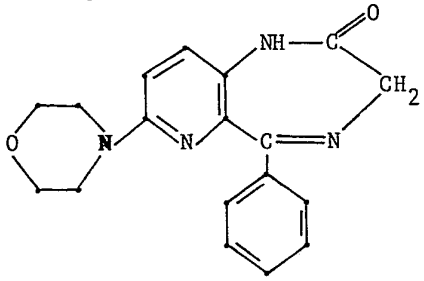
N-(5-Phenyl-6-aza-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepinon-(2)-yl-(7))-N,N,N-trimethylammoniumiodid.



5 g 5-Phenyl-6-aza-7-dimethylamino-1,2-dihydro-3H-benzo-1,4-diazepinon-(2) koges under tilbagesvaling i 100 ml methyliodid i 30 minutter. De ved afkøling udskilte mørkerøde krystaller omkrystalliseres to gange af n-propanol. Udbytte: 4 g. Smp.: 231-233°C under sønderdeling.

Eksempel 3

5-Phenyl-6-aza-7-morpholino-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepinon-(2).

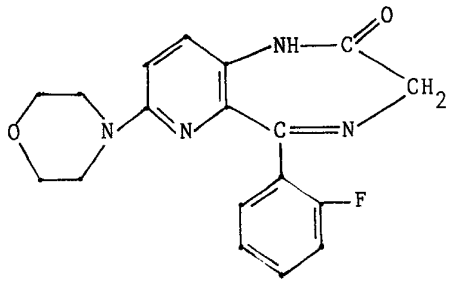


En blanding af 13,5 g (0,05 mol) 5-phenyl-6-aza-7-chlor-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepinon-(2) og 50 ml vandfri morpholin opvarmes i 1 time under omrøring til 130°C. Derpå afkøles blandingen og hældes ud på is, og efter 1 times forløb frasuges det udfældede faste stof. Det opløses i chloroform, hvorpå chloroform-opløsningen udrystes med 200 ml 2%'s saltsyre, og det vandige lag fraskilles. Derpå neutraliseres med vandig ammoniakopløsning under afkøling, hvorved det ønskede produkt udkrystalliserer. Udbytte: 10 g. Smp.: 265-270°C.

Forbindelsen kan omkrystalliseres af lidt n-propanol.

Eksempel 4

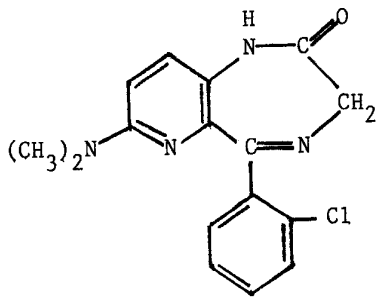
5-(o-Fluorphenyl)-6-aza-7-morpholino-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepinon-(2).



En blanding af 10 g 5-(o-fluorphenyl)-6-aza-7-chlor-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepinon-(2) og 50 ml vandfri morpholin opvarmes i 1 time under omrøring til 130°C. Efter afkøling hældes blandingen ud på is, og efter 1 times forløb frasuges den udfældede forbindelse. Denne opløses i chloroform og udrystes med 200 ml 2%'s saltsyre, og den vandige fase neutraliseres med fortyndet ammoniakopløsning under afkøling. Det ønskede produkt (4 g) udkrystalliserer af den vandige opløsning og omkrystalliseres af lidt ethanol under tilsætning af benzin.
Smp.: 227-240°C.

Eksempel 5

5-(o-Chlorphenyl)-6-aza-7-dimethylamino-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepinon-(2).



En blanding af 14 g 2-(o-chlorbenzoyl)-3-amino-6-dimethylaminopyridin, 15 g glycinmethylester.HCl og 15 g imidazol smeltes og omrøres i 90 minutter ved 110 til 120°C. Smelten fortyndes med lidt methanol og hældes ud i 200 ml vand. Den udskilte olie isoleres og opløses varmt i 100 ml toluen. Forbindelsen udkrystalliserer af opløsningen ved afkøling. Den omkrystalliseres endnu engang af ethanol. Smp. 242-243°C.

Fremstilling af syreadditionssalt.

Den ovenfor opnåede forbindelse opløses i lidt acetone og tilsættes derefter isopropanolisk saltsyreopløsning til sur reaktion, hvorved hydrochloridet udkrystalliserer. Det frasuges og udbyttet er næsten kvantitativt. Smp. over 300°C.

Udgangsforbindelsen fremstilles som følger:

a) 2-(o-Chlor-benzoyl)-3-nitro-6-benzylaminopyridin.

En blanding af 52,5 g 2-benzoyl-3-nitro-6-chlorpyridin, 300 ml n-propanol, 23,5 g benzylamin og 28 g kaliumcarbonat omrøres under tilbagesvaling i 5 timer. Den varme opløsning filtreres. Produktet udkrystalliserer ved afkøling. Det frasuges og vaskes med n-propanol. Udbytte 44,5 g. Smp. 140-143°C.

b)2-(o-Chlor-benzoyl)-3-amino-6-benzylaminopyridin.

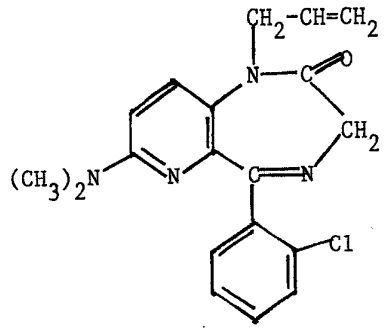
Den under a) beskrevne nitroforbindelse reduceres med hydrazin og Raney-nikkel som beskrevet i eksempel 1. Efter chromatografering udkrystalliserer forbindelsen. 45 g af nitroforbindelsen giver 28 g af den tilsvarende amin. Smp. 130°C.

c) 2-(o-Chlor-benzoyl)-3-(bromacetamino)-6-benzylaminopyridin.

23 g af den under b) fremstillede 3-aminoforbindelse suspenderes i 200 ml dioxan og 10 ml pyridin. Derefter tilsættes der portionsvis 13 g bromacetylamid under omrøring, hvorved temperaturen stiger til 50°C, og der dannes en klar opløsning. Omrøringen fortsættes i 30 minutter, hvorefter blandingen hældes ud i 750 ml isvand. Den udskilte olie opløses i 200 ml ether, og etheropløsningen tørres og tilsættes ethanolisk saltsyre. Det udskilte sirupsagtige produkt krystalliserer ved podning. Krystallerne frasuges og omkrystalliseres af n-propanol. Udbytte 20 g. Smp. 149-151°C.

Eksempel 6

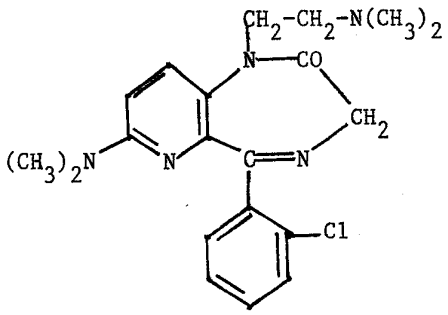
1-Allyl-5-(o-chlorphenyl)-6-aza-7-dimethylamino-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepinon-(2)



Til en opløsning af 5,5 g 5-(o-chlorphenyl)-6-aza-7-dimethylamino-1,2-dihydro-3H-1,4-diazepinon-(2) i 50 ml tørt dimethylformamid sættes under omrøring og under nitrogen ved stuetemperatur 0,9 g natriumhydrid (57% i paraffinolie), og blandingen omrøres i 1 time, hvorved temperaturen forbigående stiger til 40°C. Derefter tildrypper man 3 g allylbromid, hvorved temperaturen stiger til 50°C. Blandingen omrøres i 2 timer, hvorefter der tilsættes 200 ml vand. Den udfældede olie krystalliserer ved rivning og henstand. Forbindelsen omkrystalliseres af lidt methanol. Smp. 113-115°C.

Eksempel 7

1-[1-Dimethylaminoethyl-(2)]-5-(o-chlorphenyl)-6-aza-7-dimethylamino-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepinon-(2).

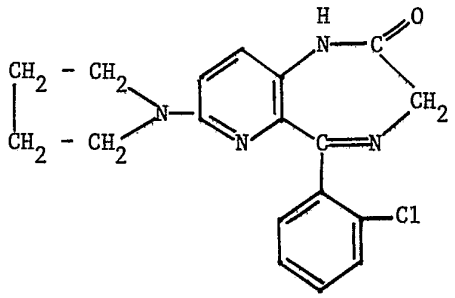


Til en opløsning af 32 g 5-(o-chlorphenyl)-6-aza-7-dimethylamino-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepinon-(2) i 200 ml tør dimethylformamid sættes under omrøring 3,3 g natriumhydrid (80% i paraffinolie), og man lader blandingen reagerer i 30 minutter. Man opvarmer derefter til 70°C og tilsætter 20 g friskfremstillet dimethylaminoethylchlorid (base) i lidt dimethylamid. Derefter opvarmes blandingen til 100°C og omrøres i 30 minutter. Opløsningen filtreres, hvorefter der tilsættes 6 N isopropanolisk saltsyre til sur reaktion og 700 ml ether. Der dekanteres fra det udfældede sirupsagtige produkt, som vaskes med acetone og opløses i lidt vand. Opløsningen gøres ammoniakalsk, hvorved basen først udfælder som en olie og efter

nogen tids forløb krystalliserer. Den omkrystalliseres af methylenchlorid-cyclohexan. Udbytte 12 g. Smp. 119-120°C.

Eksempel 8

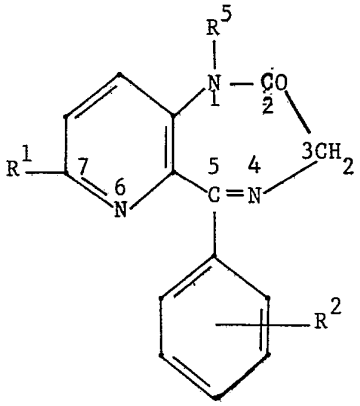
5-(o-Chlor-phenyl)-6-aza-7-pyrrolidino-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepinon-(2).



En blanding af 10 g 5-(o-chlor-phenyl)-6-aza-7-chlor-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepinon-(2) og 15 ml pyrrolidin koges under tilbagesvaling 1 1 time. Opløsningen inddampes derefter til tørhed i vakuum, og remanensen opløses i chloroform og vaskes med noget vand, hvorefter opløsningen tørres og tilsættes benzin til uklarhedsdannelse. Forbindelsen krystalliserer ved rivning. Den omkrystalliseres af ethanol under tilsætning af aktivt kul. Udbytte 6 g. Smp. 158-160°C.

P A T E N T K R A V

Analogifremgangsmåde til fremstilling af 1,3-dihydro-5-phenyl-2H-pyrido-[3,2-e]-[1,4]-diazepin-2-oner med den almene formel



I

hvori R^1 betegner en dialkylaminogruppe med 1-4 carbonatomer i hver alkylgruppe eller en morpholino- eller pyrrolidinogruppe,

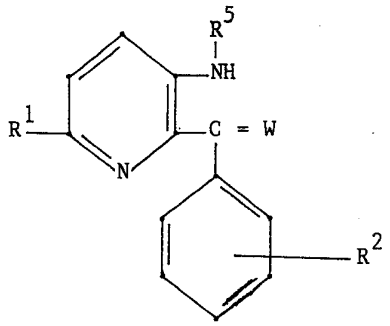
R^2 betegner et hydrogen- eller halogenatom, og

R^5 betegner et hydrogenatom, en alkenylgruppe med 3-4 carbonatomer eller en ved

nitrogenatomet med to alkylgrupper med hver 1-4 carbonatomer substitueret aminoalkylgruppe med 2-4 carbonatomer,

eller tautomere former heraf, syreadditionssalte heraf eller kvaternære C_1-C_4-alkylforbindelser heraf, k e n d e t e g n e t ved, at man

a) kondenserer en forbindelse med den almene formel



II

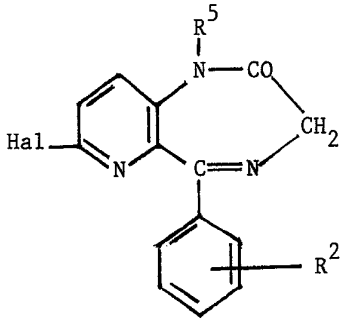
hvori R^1, R^2 og R^5 har den ovennævnte betydning, og W betegner et oxygenatom eller gruppen =NH eller =NOH, med en forbindelse med den almene formel

$$R^7 - CO- CH_2 — X \qquad III$$

hvori R^7 betegner en hydroxygruppe, et halogenatom, en lavmolekylær alkoxygruppe eller en lavmolekylær alkylmercaptogruppe, og X betegner en eventuelt beskyttet aminogruppe eller et halogenatom, hvorhos aminogruppen altid indeholder en beskyttelsesgruppe, såfremt R^7 er en hydroxygruppe, eventuelt i nærværelse af et syrebindende middel, idet der arbejdes i nærværelse af ammoniak eller et ammoniakderivat, såfremt W betegner et oxygenatom, og X betegner et halogenatom, og eventuelt derefter behandler reaktionsproduktet i et alkalisk medium,

eller

b) omsætter en forbindelse med den almene formel



IA

hvori Hal betegner et halogenatom, og de øvrige symboler har den ovenfor angivne betydning, med en dialkylamin med 1-4 carbonatomer i hver alkylgruppe eller med morpholin eller pyrrolidin,

eller

c) til fremstilling af forbindelser med formlen I, hvori R^5 ikke er hydrogen, omsætter en forbindelse med formlen I, hvori R^5 betegner et hydrogenatom, med en forbindelse med formlen $ArSO_2$ OR', $SO(OR')_2$ eller ZR', hvori Ar betegner en aromatisk gruppe, R' betegner en alkenylgruppe med 3-4 carbonatomer eller en ved nitrogenatomet med to alkylgrupper med hver 1-4 carbonatomer substitueret aminoalkylgruppe med 2-4 carbonatomer, og Z betegner et chlor-, brom- eller iodatom, ved temperaturer mellem 0 og 200°C, eventuelt i nærværelse af syrebindende stoffer,

hvorefter man eventuelt omsætter de opnåede forbindelser med alkylhalogenider, hvis alkylgrupper indeholder 1-4 carbonatomer, og eventuelt overfører de opnåede forbindelser i syreadditionssalte heraf.

Fremdragne publikationer:

Dansk patentansøgning nr. 6151/72 (patent nr. 138425)
Østrigsk patent nr. 272351.