



**NORGE**

**[NO]**

**STYRET  
FOR DET INDUSTRIELLE  
RETTSVERN**

**[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 132637**

(51) Int. Cl.<sup>2</sup> C 07 D 243/16

(21) Patentsøknad nr. 3830/69

(22) Inngitt 25.09.69

(23) Løpedag 25.09.69

(41) Alment tilgjengelig fra

31.03.70

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt

01.09.75

(30) Prioritet begjært

26.09.68, 25.04.69, USA, nr. 763004, 819410

(54) Oppfinnelsens benevnelse

Fremgangsmåte for fremstilling av 2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-derivater.

(71)(73) Søker/Patenthaver

HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AKTIENGESELLSCHAFT, F.,  
Grenzacherstrasse 124-184,  
CH-4002 Basel, Sveits.

(72) Oppfinner

ARCHER, Giles Allan, Essex Fells,  
STERNBACH, Leo Henryk, Upper Montclair,  
N.J., USA.

(74) Fullmektig

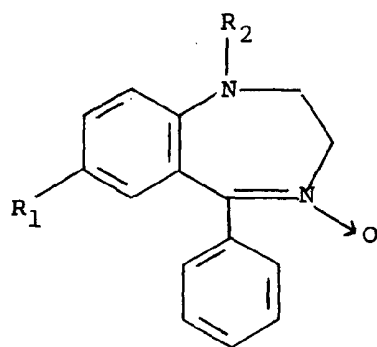
Dr.ing. K.O. Berg,  
A/S Oslo Patentkontor Dr.ing. K.O. Berg, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner

J. Org. Chem. 26, 1111-18, 4936-41 (1961)  
Chem. Rev. 68, 756, 767 (1968).

132637

Oppfinnelsen vedrører en fremgangsmåte for fremstilling av 2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-derivater av den generelle formel



I

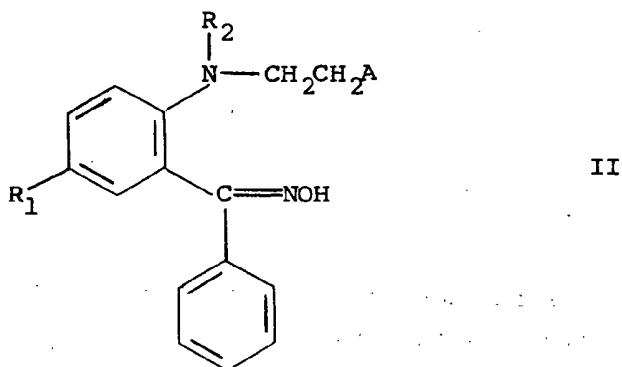
132637

hvor  $R_1$  betyr hydrogen, halogen eller nitro, og  
 $R_2$  hydrogen eller metyl,  
 og 4-desoksy-derivater av disse.

En utførelsesform som er foretrukket på grunn av ved denne oppnådde utbytter, vedrører fremstillingen av forbindelser av formel I, hvor  $R_1$  betyr halogen, fortrinnsvis klor, og  $R_2$  metyl. I denne henseende er fremstillingen av 7-klor-2,3-dihydro-1-metyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin ganske særlig foretrukket.

Uttrykket "halogen" omfatter alle fire halogener, d.v.s. fluor, klor, brom og jod.

Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er karakterisert ved at man cycliserer en forbindelse av den generelle formel



hvor  $R_1$  og  $R_2$  har foran angitte betydninger, og  
 A betyr klor, brom, jod, en mesyloksy- eller tosyl-  
 oksygruppe,

i nærvær av en base og hvis ønsket desoksyderer en erholdt forbindelse på i og for seg kjent måte.

Den med A betegnede uttredende gruppe er i en foretrukken utførelsesform et av de foran angitte halogenatomer, fortrinnsvis klor.

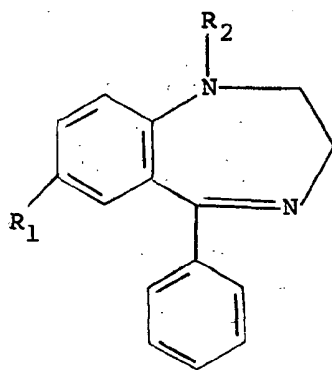
Cykliseringen av en forbindelse av formel II kan gjennomføres i nærvær av en base som et karbonat, f.eks. kalium- eller

132637

natriumkarbonat eller et alkali- eller jordalkalihydroksyd og lignende. Som oppløsningsmiddelsystemer egner seg vandige lavere alkanoler som vandig etanol. Dessuten kan reaksjonsmediet inneholde en organisk base som pyridin eller trietylamin, hvilket tjener såvel som oppløsningsmiddel som også som baser.

Den foran nevnte reaksjon for fremstilling av forbindelser av formel I gjennomføres generelt i et temperaturområde fra  $0^{\circ}$  til tilbakeløpstemperaturen for oppløsningsmiddelmediet. I en foretrukken utførelsesform arbeider man ved en temperatur i området fra værelsestemperatur til tilbakeløpstemperaturen for oppløsningsmidlet. Trykket er ingen kritisk faktor. Det kan variere innenfor de vanlige laboratorieområder.

Desoksydasjonen av forbindelser av formel I under dannelse av forbindelser av den generelle formel



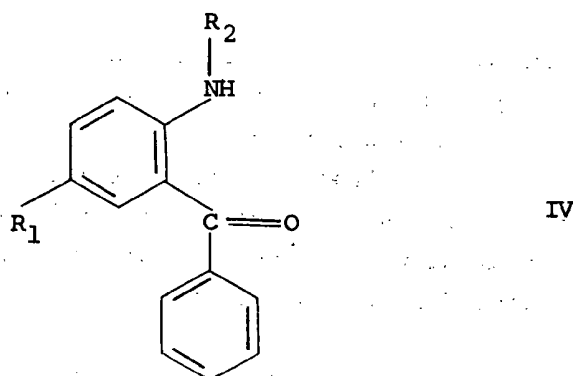
III

hvor  $R_1$  og  $R_2$  har foran angitte betydninger, kan finne sted ved et reduksjonstrinn, idet oksygenatomet i 4-stilling reduktivt fjernes. Denne reduksjon kan finne sted katalytisk i nærvær av hydrogen med en vanlig hydrogeneringskatalysator som Raney-nikkel. I en foretrukken utførelsesform, spesielt når  $R_1$  er en nitrogruppe, anvender man kjemisk reduksjonsmiddel som fosfortriklorid. Den sistnevnte reaksjon gjennomføres i et temperaturområde på  $0^{\circ}$  til tilbakeløpstemperaturen for reaksjonsmediet. Ethvert vanlig inert organisk oppløsningsmiddel kan herved anvendes. Egnede oppløsningsmidler

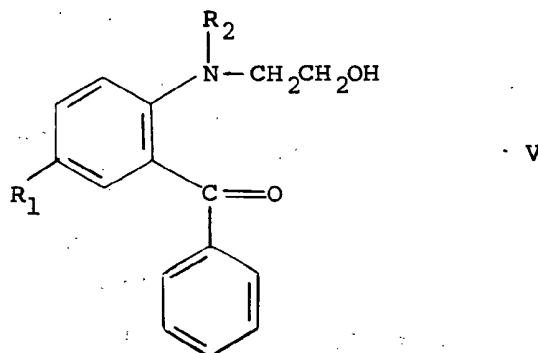
132637

er f.eks. halogenerte hydrokarboner, som metylenklorid, kloroform og lignende eller aromatiske hydrokarboner som benzen, toluen, xylene og lignende.

Forbindelser av formel II kan fremstilles fra forbindelser av den generelle formel



hvor  $R_1$  og  $R_2$  har foran angitte betydninger, via et mellomprodukt av den generelle formel

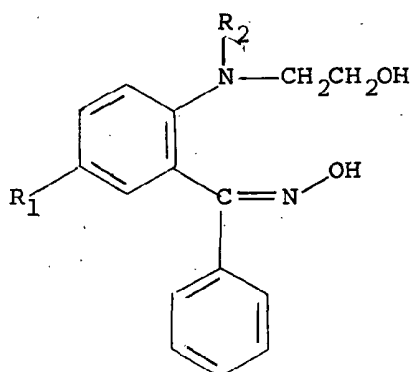


hvor  $R_1$  og  $R_2$  har foran angitte betydninger.

Forbindelser av formelen IV kan overføres til forbindelser av formel V best ved reaksjon med etylenoksyd i nærvær av en aprotisk Lewis-syre, som f.eks. en Friedel-Kraft katalysator, som bortrifluorid, tinnklorid, titantetraklorid og aluminiumklorid. En spesielt foretrukket katalysator er aluminiumklorid. Ethvert vanlig for Friedel-Kraft-reaksjoner egnet oppløsningsmiddel

kan anvendes. Foretrukne oppløsningsmidler er aromatiske hydrokarboner, som f.eks. benzen, xylen, toluen og lignende. Reaksjonen kan gjennomføres ved temperaturer innen området fra 0 - 45°C, fortrinnsvis mellom 30 - 40°C. Det kan dog også anvendes høyere temperaturer, forutsatt at man arbeider under trykk for å unngå tap av flyktig etylenoksyd.

Forbindelser av formel V kan hensiktsmessig overføres ved reaksjon av hydroksylamin eller et syresalt av dette, f.eks. hydroksylamin-hydroklorid, til et oksim av den generelle formel



VI

hvor  $R_1$  og  $R_2$  har foran angitte betydninger.

Overføringen av forbindelser av formel VI til forbindelser av formel II kan finne sted på forskjellige måter avhengig av den uttredende gruppe. I tilfelle denne uttredende gruppe er et av de tre nevnte halogener, kan et halogeneringsmiddel anvendes i denne reaksjon. Egnede halogeneringsmidler er tionylklorid, fosfortriklorid, fosforpentaklorid og lignende, i tilfelle "A" betyr klor. For innføring av brom kan hydrogenbromid og fosfortribromid anvendes, mens hydrogenjodid er det foretrukne middel for innføring av jod. Tosyl- og mesylhalogenidene er foretrukket for innføringen av tosyloksy- eller metyloksygrupper. Ved reaksjonen av en forbindelse av formel VI med et reagens for innføring av den uttredende gruppe kan ethvert inert organisk oppløsningsmiddel anvendes. Egnede oppløsningsmidler er f.eks. halogenerte hydrokarboner, som metylenklorid, kloroform og lignende, aromatiske hydrokarboner,

## 132637

som benzen, toluen, xylen og lignende. Et egnet temperaturområde er mellom 0 og 200°C, fortrinnsvis mellom 0° og kokepunktet for reaksjonsblandingen. Det er også mulig å anvende reagenset, som gir den uttredende gruppe, i overskudd som oppløsningsmiddel. I dette tilfelle kan temperaturer anvendes i området fra 0 til 150°C.

Omdannelsen av en forbindelse av formel VI til en forbindelse av formel II kan for den foretrukne variant, hvor A betyr klor, finne sted ved anvendelse av tionylklorid og tilbakesløpskoking i et halogenert oppløsningsmiddel som metylenklorid.

Forbindelser av formel III er kjente terapeutisk verdifulle muskelrelaksantier, sedativa og antikonvulsiva.

Det følgende eksempel anskueliggjør oppfinnelsen. Alle smeltepunkter er korrigert, og alle temperaturer er angitt i Celsiusgrader.

### EKSEMPEL

En oppløsning av 2-(2-benzoyl-4-klor-N-metylanilino)-etanoloksim (25 g, 180,3 mmol) og pyridin (2 dråper) i metylenklorid (200 ml) røres og tilsettes dråpevis i løpet av 1,5 timer en oppløsning av tionylklorid (14,4 ml, 23,8 g, 200 mmol) i metylenklorid og oppvarmes derpå under utelukkelse av luftfuktighet i 2 timer under tilbakesløpskjøling. Derpå inndampes i vakuum og det overskytende tionylklorid fjernes ved destillasjon med metylenklorid. Det tilsettes isvann (200 ml) og 3-natriumhydroksydoppløsning (100 ml), og det rå 2-(2-benzoyl-4-klor-N-metylanilino)etyl-klorid-oksim ekstraheres i metylenklorid. Ekstraktet vaskes med mettet vandig natriumkloridoppløsning, tørkes over natriumsulfat og konsentreres i vakuum. Resten oppløses i benzen og renses ved filtrering via en kolon-

ne av nøytralt aluminiumoksyd (230 g Woelm aktivitetsgrad I). Etter avdampningen av benzenet oppnår man rent kloroksim.

Til en oppløsning av 2-(2-benzoyl-4-klor-N-metyl-anilino)-etyl-klorid-oksim (2,14 g, 6,5 mmol) i etanol (20 ml) tilsettes en oppløsning av kaliumkarbonat (4,14 g, 30 mmol) i vann (10 ml). Blandingen røres og oppvarmes i 24 timer under tilbakesløp, inndampes derpå i vakuum og fortynnes med vann. Blandingen innstilles deretter basisk med natriumhydroksyduppløsning, og råproduktet ekstraheres med metylenklorid. Den etter avdampningen av oppløsningsmidlet tilbakeblivende rest oppløses i benzen og renses ved filtrering via nøytralt aluminiumoksyd (Woelm aktivitetsgrad III 18 g). Etter konsentrering av benzeneluatene oppnår man nesten rent, gult, delvis krystallinsk gummilignende produkt, som krystalliserer fullstendig ved rivning med eter eller eter-heksan, idet man oppnår svakt gule prismer av 7-klor-2,3-dihydro-1-metyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-4-oksyd med smeltepunkt 165-167°C.

Utgangsmaterialet kan fremstilles som følger:

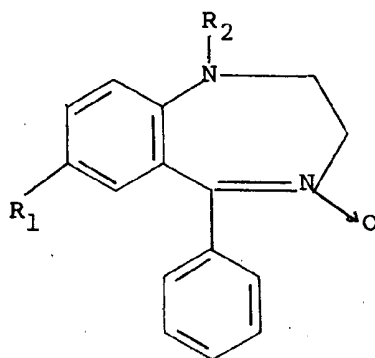
En oppløsning av 5,9 g (20,4 mmol) 5-klor-2-(2-hydroksyetyl-metylamino)benzofenon, 2,8 g (41 mmol) hydroksylamin-hydroklorid og 45 ml pyridin oppvarmes under utelukkelse av fuktighet i 22 timer under tilbakesløpskjøling. Etter avkjølingen fjernes den største delen av pyridinet i vakuum, resten helles i vann og ekstraheres med metylenklorid. Metylenkloridekstraktene vaskes med vann, tørkes over magnesiumsulfat, inndampes og står til henstand ved 0°C for å innlede krystallisasjon. Det rå 2-[2-benzoyl-4-klor-N-metylanilino]-etanol-oksim omkrystalliseres fra benzen-pentan, idet man oppnår 3,3 g (53 %) lysebrune krystaller med smeltepunkt 109,5 - 111,5°C. Analytisk rent materiale med smeltepunkt 113 - 114°C oppnår man ved omkrystallisasjon fra det samme oppløsningsmiddel.



132637

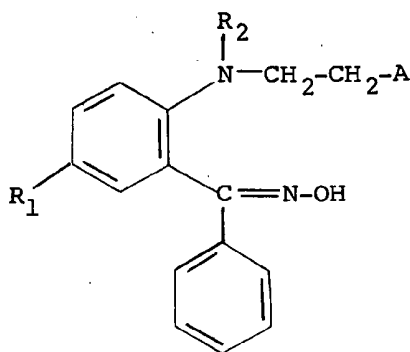
## P a t e n t k r a v

Fremgangsmåte for fremstilling av 2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-derivater av den generelle formel



i I

hvor  $R_1$  betyr hydrogen, halogen eller nitro, og  $R_2$  betyr hydrogen eller metyl, og 4-desoksyderivater av disse, k a r a k t e r i s e r t v e d at man cykliserer en forbindelse av den generelle formel



II

hvor  $R_1$  og  $R_2$  har foran angitte betydninger, og A betyr klor, brom, jod, en mesyloksy- eller tosyl-oksgruppe, i nærvær av en base, og hvis ønsket desoksyderer en erholdt forbindelse på i og for seg kjent måte.