



SUOMI—FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU** 57258
UTLÄGGNINGSSKRIFT

C (45) Patentti myönnetty 10.07.1980
Patent meddelat

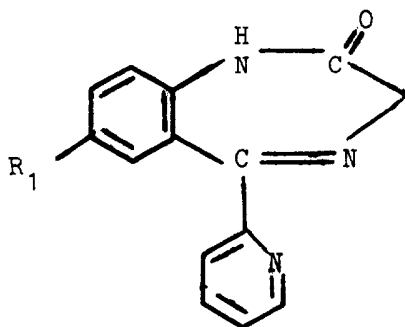
(51) Kv.kk.³/Int.Cl.³ C 07 D 401/04 // C 07 D 243/28

(21) Patentihakemus — Patentansöknung	1932/72
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	07.07.72
(23) Alkuperä — Giltighetsdag	07.07.72
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	09.01.73
(44) Nähtäväksi panon ja kuul.julkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.03.80
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	08.07.71

Englanti-England(GB) 32107, 07.10.71 USA(US)
187500

- (71) F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft, Basel, Sveitsi-Schweiz(CH)
(72) George Oswald Chase, Hawthorne, N.J., USA(US), Nathan Chadwick Hindley, Welwyn Garden City, Herts, Thomas McDonald McClymont, Letchworth, Herts, Englanti-England(GB)
(74) Oy Kolster Ab
(54) Menetelmä 1,3-dihydro-5-pyridiyl-2H-1,4-bentsodiatsepiini-johdannaisten valmistamiseksi - Förfarande för framställning av 1,3-dihydro-5-pyridyl-2H-1,4-bensodiazepinderivat

Esillä olevan keksinnön kohteena on menetelmä 1,3-dihydro-5-pyridiyl-2H-1,4-bentsodiatsepiinijohdannaisten valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava



jossa R₁ on vety tai halogeeni.

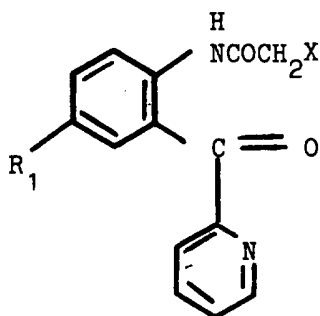
Julkaisusta J. Org. Chem. 27 (1962), s. 3788-3796 tunnetaan 2-(2-halogeeni-N-metyyliasetamido)-5-klooribentsofenonin syklisointi ammoniakkin avulla 73-%:isella

saannolla 7-kloori-1,3-dihydro-1-metyyli-5-fenyyli-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oniksi (ks. taulukko III s. 3791, yhdiste V-4). Saksalaisessa hakemusjulkaisussa 2 016 084 kuvattiin sittemmin parannettu menetelmä, jossa ammoniakki oli korvattu heksametyleenitetramiinilla, jolloin lopputuote saatiin puhtaampana ja 80-90 %:n saannolla. Tarkkaa puhtausasteen vertailua ei kuitenkaan voida suorittaa, koska J. Org. Chem. artikkelissa ei ole mainittu sulamispistettä. Saanto parani kuitenkin 73 %:sta 80-90 %:iin.

Edellämainitun saksalaisen hakemusjulkaisun 2 016 084 mukaisen menetelmän, mukaan 7-kloori-1-metyyli-5-fenyyli-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-onia valmistetaan saattamalla vastaava 2-halogeeniasetamidobentsofenoni reagoimaan heksametyleenitetramiinin kanssa joko emäksisissä tai vahvasti happamissa reaktio-olosuhteissa. Tässä saksalaisessa hakemusjulkaisussa ei siten ole ehdotettu erikoisesti heikosti happamia reaktio-olosuhteita. Lisäksi tätä ennestään tunnettua menetelmää voidaan käyttää ainoastaan sellaisten yhdisteiden valmistamiseen, joissa on substituentti 1-asemassa, sillä 1-asemassa substituioimattomia yhdisteitä saadaan tällä menetelmällä niin alhaisilla saannoilla, ettei sitä voida soveltaa käytäntöön.

Hollantilaisen patenttijulkaisun 122 319 esimerkissä 4 on ilmoitettu, että 2-(2-amino-5-bromibentsoyyli)pyridiinistä, bromiasetyyli-bromidista ja ammoniakista voidaan valmistaa 7-bromi-1,3-dihydro-5-(2-pyridyyli)-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-onia, sp. 238-240°C, 12,3 %:n saannolla. Esillä olevan keksinnön mukaisella menetelmällä voidaan samaa yhdistettä kuitenkin valmistaa 2-(2-halogeeniasetamido-5-bromibentsoyyli)pyridiinistä ja heksametyleenitetramiinista 86 %:n saannolla, jolloin yhdisteen sulamispiste on 249-251°C. 2-(2-amino-5-bromibentsoyyli)pyridiinin halogeeni-asylointi 2-(2-halogeeniasetamido-5-bromibentsoyyli)pyridiiniksi tapahtuu 84-94 %:n saannolla, joten molempien vaiheiden kokonaissaannoksi tulee 73-81,5 %. Hollantilaisen patenttijulkaisun 122 319 esimerkin 4 saantoon verrattuna keksinnön mukaisella menetelmällä saadaan siis 6-7-kertainen saanto.

Keksinnön mukainen menetelmä on tunnettu siitä, että 2-(2-halogeeniasetamido-bentsoyyli)pyridiinijohdannainen, jolla on yleinen kaava



II

jossa R_1 merkitsee samaa kuin edellä ja X on kloori, bromi tai jodi, saatetaan reagoimaan kuumentamalla palautusjäähdyttäen, heikosti happamissa olosuhteissa pH-välillä 4,5-6,0 vesipitoisen, hydroksyyliiryhmiä sisältävän liuottimen, kuten metanolin tai etanolin läsnäollessa heksametyleenitetramiinin kanssa.

Ilmaisu halogeeni käsittää kloorin, bromin ja jodin. Jos R_1 on halogeeni, se on edullisesti kloori tai bromi, jolloin bromi on erityisen edullinen. Edullisin valmistettava yhdiste on 7-bromi-1,3-dihydro-5-(2-pyridyyl)-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni.

Kaavan II mukaisen yhdisteen reaktiossa heksametyleenitetramiinin kanssa eivät lämpötila ja paine ole kriittisiä. Reaktio suoritetaan kuitenkin edullisesti lämpötilassa, joka on huoneen lämpötilan ja reaktioseoksen palautusjäähdytyslämpötilan välillä. Erittäin edullisena pidetään kohotettujen lämpötilojen käyttöä. Erittäin soveltuva on suunnilleen reaktioseoksen palautusjäähdytyslämpötila.

Kaavan II mukaisen yhdisteen muuttamiseksi vastaavaksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi käytetään kaavan II mukaista yhdistettä suolana totunnaisten ei-hapettavan hapon kanssa, esimerkiksi ei-hapettavan mineraalihapon, kuten halogeenivetyhapon (bromivetyhappo, kloorivetyhappo, jodivetyhappo) tai ei-hapettavan orgaanisen hapon kanssa kuten $C_1 - C_4$ -alempien alkaamien karbonihapon (etikkahappo, propionihappo, voi-happo ja sellaiset), toluolisulfonihapon ja sellaisten kanssa.

Kuten edellä kuvattiin, suoritetaan keksinnön mukaisen kaavan II mukaisen yhdisteen reaktio heksametyleenitetramiinin kanssa heikosti happamissa olosuhteissa ja vesipitoisen hydroksyyliiryhmiä sisältävän liuottimen läsnäollessa. Heikosti happamat reaktio-olosuhteet voidaan saavuttaa siten, että reaktio suoritetaan orgaanisen hapon kuten muurahaishapon, etikkahapon, pivaliinihapon, kloorietikkahapon tai trifluoretikkahapon läsnäollessa, tai edullisesti vahvan epäorgaanisen hapon, edullisesti kloorivetyhapon läsnäollessa. Vesipitoinen hydroksyyliiryhmiä sisältävä liuotin on edullisesti vesipitoinen alkoholi, varsinkin vesipitoinen metanoli tai etanoli. Liuottimessa oleva vesiosa valitaan edullisesti siten, että palautusjäähdytysolosuhteissa saadaan homogeeninen reaktioseos. Jos reaktio suoritetaan palautusjäähdytyslämpötilassa, niin reaktioaika voi olla kulloinkin käytetystä liuottimesta riippuen 2 - noin 20 tuntia. Jos liuottimena käytetään vesipitoista metanolia tai vesipitoista etanolia niin reaktio tapahtuu edullisesti noin 7 - 16 tunnin sisällä palautusjäähdytyslämpötilassa.

Reaktio voidaan suorittaa myös siten, että käytetään yhtä osaa heksametyleenitetramiinia sen happoadditiosuolana. Edullisesti käytetään hydrokloridia. Esimerkiksi kaavan II mukaisen yhdisteen moolia kohti voidaan käyttää 1 mooli heksametyleenitetramiinia ja 0,2 - 1,0 moolia heksametyleenitetramiinihydrokloridia, jolloin näissä reaktio-olosuhteissa reaktioseoksen pH-arvo on noin 4,5-6,0.

Toisessa menetelmävaihtoehdossa voidaan heksametyleenitetramiini muodostaa myös formaldehydistä ja ammoniakista. Voidaan esim. valmistaa seos kaavan II mukaisesta yhdisteestä ja hydroksyyliiryhmiä sisältävästä liuottimesta, lisätä seokseen laskettu määrä formaldehydiä ja ammoniakia ja lisätä sitten kloorivetyhappoa.

Halutut kaavan I mukaiset bentsodiatsepin-2-oni-johdannaiset voidaan yksinkertaisesti jäädyttämällä reaktioseos eristää kiteisinä ja erittäin puhtaina.

Kaavan II mukaisia lähtöaineita voidaan helposti valmistaa antamalla vastaa-
van substituoidun 2-(2-aminobentsoyyli)-pyridiinin reagoida sopivan halogeeniasetyylihalogenidin, kuten klooriasetyylikloridin tai bromiasetyylibromidin kanssa. Edullisena pidettyjä kaavan II mukaisia yhdisteitä ovat sellaiset, joissa X on klooriatomi. Esimerkkejä kaavan II mukaisista yhdisteistä ovat 2-(2-klooriasetamido-5-bromibentsoyyli)pyridiini ja vastaavat 2-bromi-yhdisteet.

Kaavan I mukaiset bentsodiatsepin-2-oni-johdannaiset ovat tunnettuja ja niillä on arvokkaita rauhoittavia, lihasjännitystä laukaisevia ja kouristuksia ehkäiseviä ominaisuuksia. Edullisena pidetty kaavan I mukainen bentsodiatsepin-2-oni-johdannainen on 7-bromi-1,3-dihydro-5-(2-pyridyyli)-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-oni.

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksinnön mukaista menetelmää. Kaikki lämpötilat on ilmoitettu °C:na.

Esimerkki 1

69,3 g:n 2-(2-amino-5-bromibentsoyyli)pyridiiniä 200 ml:ssa toluolia annetaan reagoida 23,3 ml:n bromiasetyylibromidia kanssa. Tällöin muodostunut 2-(2-bromiasetamido-5-bromibentsoyyli)-pyridiinin hydrobromidi erotetaan liuottimesta, ja lisätään ilman kuivattamista 78 g:aan heksametyleenitetramiinia 1,8 litrassa etanolia. Reaktioseosta kuumennetaan 10 tuntia palautinjäädytyksellä. Sen jälkeen tislataan liuotin höyryhauteella alennetussa paineessa. Saatua jäänöstä hierretään 250 ml:n kanssa vettä, joka sisältää niin paljon vesipitoista ammoniakia, että pH-arvo on 7-8. Kiteinen suspensio suodatetaan ja tuote pestään vedellä ja kuivataan, jolloin saadaan 70-80-%:isella saannolla 7-bromi-1,3-dihydro-5-(2-pyridyyli)-2H-1,4-bentsodiatsepiini-2-onia, sp. 225 - 235°. (Hajoten, korjaamaton). Kiteyttämällä dimetyyliformamidi/etanolista saadaan tuote, jonka sp. on 243 - 245° (hajoten, korjaamaton).

Vastaavalla tavalla kuten edellä kuvattiin, voidaan valmistaa seuraavia yhdisteitä: 1,3-dihydro-5-(2-pyridyyli)-2H-1,4-bentsodiatsepiini-2-oni, sp. 230 - 231^o (hajoten) 2-(2-bromiasetamido-bentsoyyli)pyridiinistä; 7-kloori-1,3-dihydro-5-(2-pyridyyli)-2H-1,4-bentsodiatsepiini-2-oni, sp. 224 - 225^o (hajoten) 2-(2-bromiasetamido-5-klooribentsoyyli)-pyridiinistä; 7-bromi-1,3-dihydro-5-(2-pyridyyli)-2H-1,4-bentsodiatsepiini-2-oni 2-(2-klooriasetamido-5-bromibentsoyyli)pyridiinistä tai 2-(2-jodiasetamido-5-bromibentsoyyli)pyridiinistä.

Esimerkki 2

69,3 g 2-(2-amino-5-bromibentsoyyli)pyridiiniä muutetaan kuten esimerkissä 1 kuvattiin 2-(2-bromiasetamido-5-bromibentsoyyli)pyridiinihydrobromidiksi. Hydrobromidi erotetaan liuottimesta ja ilman kuivattamista lisätään 101,1 g:aan heksametyleenitetramiinia 1,8 litrassa metanolia. Reaktioseosta sekoitetaan 6 tunnin ajan palautusjäähdyttäen ja sen jälkeen liuotin tislataan höyryhauteella alennetussa paineessa. Kiteinen jäännös suspendoidaan 250 ml:aan vettä, suodatetaan, pestään ja kuivataan, jolloin saadaan 85-%:isella saannolla 7-bromi-1,3-dihydro-5-(2-pyridyyli)-2H-1,4-bentsodiatsepiini-2-onia, sp. 225 - 235^o (hajoten, korjaamaton). Kiteyttämällä dimetyyliformamidi/etanolista saadaan puhdas aine jonka sp. on 243 - 245^o (hajoten, korjaamaton).

Esimerkki 3

Seosta, jossa on 99,5 g 2-(2-bromiasetamido-5-bromibentsoyyli)-pyridiiniä ja 78 g heksametyleenitetramiinia 1,2 litrassa etanolia kuumennetaan 10 tunnin ajan palautusjäähdyttäen. Liuotin tislataan sen jälkeen alennetussa paineessa höyryhauteella. Jaannos suspendoidaan sekoittaen 500 ml:aan vettä, eristetään suodattamalla ja kuivataan, jolloin saadaan 60-80-%:isella saannolla 7-bromi-1,3-dihydro-5-(2-pyridyyli)-2H-1,4-bentsodiatsepiini-2-onia, sp. 225 - 235^o (hajoten). Kiteyttämällä dimetyyliformamidi/etanolista sulaa tuote 243-245^oC:ssa (hajoten, korjaamaton).

Esimerkki 4

Seosta, jossa on 99,5 g 2-(2-bromiasetamido-5-bromibentsoyyli)pyridiiniä ja 78 g heksametyleenitetramiinia kuumennetaan seoksessa, jossa on metanolia ja vettä (70/30 v/v %) 10 tunnin ajan palautusjäähdyttäen. Reaktioseos jäähdytetään kiteyttämiseksi ja tuote eristetään suodattamalla, pestään ja kuivataan. Raaka 7-bromi-1,3-dihydro-5-(2-pyridyyli)-2H-1,4-bentsodiatsepiini-2-oni saanto 60-80 % sulaa 220-235°:ssa (hajoten, korjaamaton). Kiteyttämällä dimetyyliformamidi/etanolista saadaan tuote, jonka sp. on 243 - 245° (hajoten, korjaamaton).

Esimerkki 5

Seosta, jossa on 10,0 g 2-(2-klooriasetamido-5-bromibentsoyyli)pyridiiniä, 8,1 g heksametyleenitetramiinia, 12,75 ml 2-N vesipitoista suolahappoa, 55 ml metanolia ja 5,2 ml vettä kuumennetaan 7 tuntia palautusjäähdyttäen. Reaktioseos jäähdytetään ja sitä sekoitetaan 1 tunnin ajan 0°:ssa. Tällöin saastuvat kiteet suodatetaan ja pestään 20 ml:lla vesipitoista metanolia. 60°:ssa alennetussa paineessa kuivattamisen jälkeen saadaan 7,15 g (80 %) kiteistä 7-bromi-1,3-dihydro-5-(2-pyridyyli)-2H-1,4-bentsodiatsepiini-2-onia, jonka sp. on 249 - 251°. Ohutlevykromatografialla voidaan osoittaa emäliuoksen sisältävän vielä 3-4 % lopputuotetta.

Esimerkki 6

Seosta, jossa on 10,0 g 2-(5-bromi-2-klooriasetamidobentsoyyli)pyridiiniä, 8,1 g heksametyleenitetramiinia, 0,7 g 98-%:ista muurahaishappoa, 55 ml metanolia ja 18 ml vettä, keitetään palautusjäähdyttäen 18 tuntia. Reaktioseos jäähdytetään ja sitä sekoitetaan 0°:ssa tunnin ajan, sitten se suodatetaan. Kiinteä sakka pestään 20 ml:lla vesipitoista metanolia (75 %) ja kuivataan 60°:ssa/10⁻³ Torr, jolloin saadaan 7,45 g (82 %) 7-bromi-1,3-dihydro-5-(2-pyridyyli)-2H-1,4-bentsodiatsepiini-2-onia, sp. 243-246°.

Esimerkki 7

Lämmitettyyn seokseen, jossa on 10,4 g paraformaldehydiä, 40 ml ammoniakkin metanoliliuosta (10 % paino/tilav.) ja 30 ml vesipitoista metanolia (75 %), lisätään 10,0 g 2-(5-bromi-2-klooriasetamidobentsoyyli)pyridiiniä ja 6,4 ml 2-n kloorivetyhappoa vedessä. Seosta keitetään palautusjäähdyttäen 18 tuntia, se jäähdytetään ja sitä sekoitetaan 0°:ssa tunnin ajan, sitten se suodatetaan. Saatu kiinteä sakka pestään 20 ml:lla vesipitoista metanolia (75 %) ja kuivataan 60°:ssa/10⁻³ Torr, jolloin saadaan 6,85 g (77 %) 7-bromi-1,3-dihydro-5-(2-pyridyyli)-2H-1,4-bentsodiatsepiini-2-onia, sp. 244 - 247°.

Esimerkki 8

Seosta, jossa on 10,0 g 2-(5-bromi-2-klooriasetamidobentsoyyli)pyridiiniä, 6,06 g heksametyleenitetramiinia, 2,56 g heksametyleenitetramiinihydrokloridia, 55 ml metanolia ja 18 ml vettä, keitetään palautusjähdyttämällä 16 tuntia. Seos jähdytetään ja sitä sekoitetaan tunnin ajan 0°:ssa, sitten se suodatetaan. Saatua kiinteää sakkaa pestään 10 ml:lla vesipitoista metanolia (75 %) ja kuivataan 60°:ssa/10⁻³ Torr, jolloin saadaan 7,69 g (86 %) 7-bromi-1,3-dihydro-5-(2-pyridyyli)-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-onia, sp. 248 - 250°.

Esimerkki 9

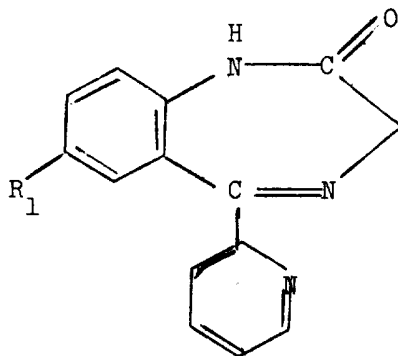
Seosta, jossa on 10,0 g (0,028 moolia 2-(5-bromi-2-klooriasetamidobentsoyyli)pyridiiniä, 4,91 g (0,035 moolia) heksametyleenitetramiinia, 3,72 g (0,021 moolia) heksametyleenitetramiinihydrokloridia, 55 ml metanolia ja 18 ml vettä, kuumennetaan palautusjähdyttämällä 13 tuntia. Seos jähdytetään ja sitä sekoitetaan 0°:ssa tunnin ajan, sitten se suodatetaan. Saatua kiinteää sakkaa pestään 6 ml:lla vesipitoista metanolia (75 %) ja kuivataan 60°:ssa/10⁻³ Torr, jolloin saadaan 7,69 g (86 %) 7-bromi-1,3-dihydro-5-(2-pyridyyli)-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-onia, sp. 249 - 251°.

Esimerkki 10

Seosta, jossa on 10,0 g (0,028 moolia) 2-(5-bromi-2-klooriasetamidobentsoyyli)pyridiiniä, 3,23 g (0,023 moolia) heksametyleenitetramiinia, 4,95 g (0,023 moolia) heksametyleenitetramiinihydrokloridia, 55 ml metanolia ja 18 ml vettä, kuumennetaan palautusjähdyttämällä 7 tuntia. Jatkokäsittely suoritetaan esimerkiksi 2 kuvatusalla tavalla, jolloin saadaan 7,15 g (80 %) 7-bromi-1,3-dihydro-5-(2-pyridyyli)-2H-1,4-bentsodiatsepin-2-onia, sp. 249-251°.

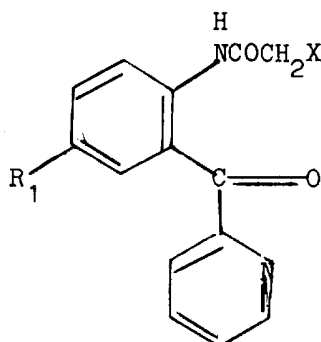
Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä 1,3-dihydro-5-pyridyyli-2H-1,4-bentsodiatsepiinijohdannaisten valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava



I

jossa R_1 on vety tai halogeeni, t u n n e t t u siitä, että 2-(2-halogeenasetamidobentsoyyli)pyridiinijohdannainen, jolla on yleinen kaava



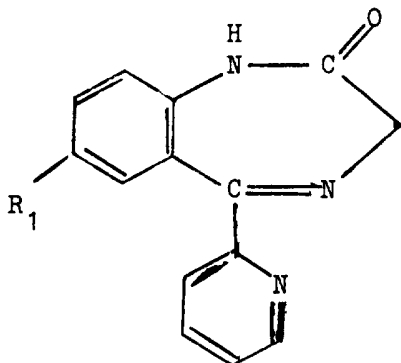
II

jossa R_1 merkitsee samaa kuin edellä ja X on kloori, bromi tai jodi, saatetaan reagoimaan kuumentamalla palautusjäähdyttäen, heikosti happamissa olosuhteissa pH välillä 4,5-6,0 vesipitoisen, hydroksyyli-ryhmiä sisältävän liuottimen, kuten metanolin tai etanolin läsnäollessa heksametyleenitetramiinin kanssa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että heikosti happamet reaktio-olosuhteet saavutetaan siten, että reaktio suoritetaan kloorivetyhapon läsnäollessa.

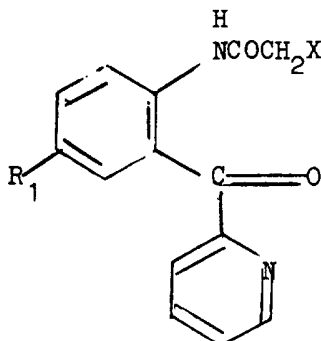
Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av 1,3-dihydro-5-pyridyl-2H-1,4-bentso-diazepinderivat med den allmänna formeln



I

vari R_1 är väte eller halogen, k ä n n e t e c k n a t därav, att man omsätter genom upphettning under återflöde i svagt sura förhållanden vid ett pH mellan 4,5 och 6,0 och i närvaro av ett vattenhaltigt, hydroxygrupper innehållande lösningsmedel, såsom metanol eller etanol ett 2-(2-halogenacetamidobensoyl)pyridinderivat med den allmänna formeln



II

vari R_1 har ovan angivna betydelse och X är klor, brom eller jod, med hexametylen-tetramin.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att de svagt sura reaktionsförhållande uppnås så, att omsättningen genomförs i närvaro av klorvätesyra.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Suomi-Finland(FI) 49 831 (C 07 D 243/28), 49 167 (C 07 d 53/06). Alankomaat-Nederländerna(NL) 122 319 (C 07 d). Iso-Britannia-Storbritannien(GB) 1 197 138 (C 07 d 53/06). Ruotsi-Sverige(SE) 303 752 (C 07 d 53/06). Saksan Demokraattinen Tasavalta-Demokratiska Republiken Tyskland(DD) 68 909 (12 p 10/01). Saksan Liittotasavalta-Förbundsrepubliken Tyskland(DE) 2 016 084 (C 07 d 53/04), 2 001 276 (C 07 d 53/06). Sveitsi-Schweiz(CH) 445 501 (C 07 d 53/06).
Muita julkaisuja:-Andra publikationer: Journal of heterocyclic chemistry 7 (1970) p. 1173-4, 8 (1971) p. 845.