



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 133895

(51) Int. Cl.² C 07 D 243/20

(21) Patensøknad nr. 4234/71

(22) Inngitt 16.11.71

(23) Løpedag 04.11.69

(62) Avdelt fra søknad nr. 4368/69
(Patent nr. 126325)

(41) Alment tilgjengelig fra 06.05.70

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 05.04.76

(30) Prioritet begjært 05.11.68, 17.12.68, 25.12.68, 13.02.69, Japan,
nr. 80813/68, 92928/68, 92929/68, 92930/68, 92931/68, 95187/68,
10702/69

(54) Oppfinnelsens benevnelse 2-hydrazinobenzodiazepinderivater for anvendelse som
mellomprodukter ved fremstilling av terapeutisk
virksomme 4-H-s-triazolo(4,3-a)(1,4)benzodiazepiner.

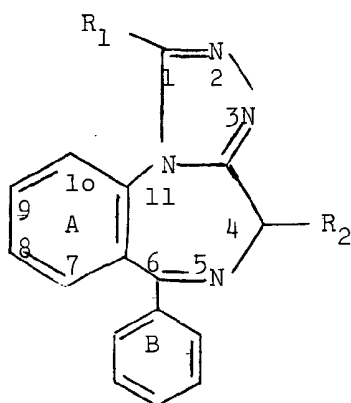
(71)(73) Søker/Patenthaver TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED,
27 Doshomachi 2-chome, Higashi-ku, Osaka,
Japan.

(72) Oppfinner KANJI MEGURO, Nishinomiya, Hyogo,
YUTAKA KUWADA, Ashiya, Hyogo,
Japan.

(74) Fullmektig Bryns Patentkontor A/S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner J. Munch-Petersen og G. Østrup, Organisk Kemisk
Syntese, København 1964, s. 171

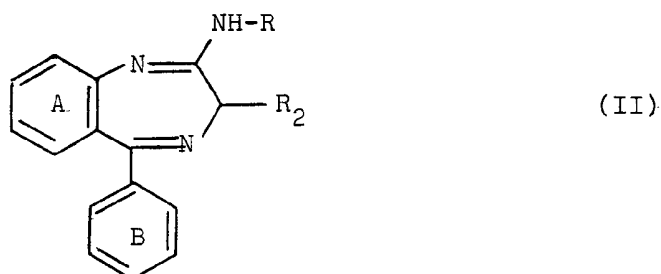
Foreliggende oppfinnelse angår nye 2-hydrazino-benzodiazepinderivater som er egnet for bruk som mellomprodukter ved fremstilling av nye, terapeutisk virksomme 4-H-s-triazolo-(4,3-a)(1,4)benzodiazepiner med den generelle formel:



(I)

hvor R_1 er hydrogen, alkyl, aryl eller aralkyl, R_2 er hydrogen eller lavere alkyl og hvor ringene A og/eller B er usubstituert eller substituert med en eller flere, som kan være de samme eller forskjellige, nitro, trifluormetyl, halogen, alkyl og alk-
 oksy, idet nitrogenatomer i 5-stillingen kan være i form av N-
 oksydet.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer således nye mellomprodukter som er kjennetegnet ved den generelle formel:



hvor R er $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCOR}_1$ eller $-\text{N}=\text{C} \begin{smallmatrix} \text{R}_1 \\ \text{NH}_2 \end{smallmatrix}$ hvor R_1 er hydrogen, alkyl, aryl eller aralkyl, R_2 er hydrogen eller lavere alkyl og ringene A og/eller B er usubstituert eller substituert med en eller flere av gruppene, som kan være like eller forskjellige, nitro, trifluormetyl, halogen, alkyl eller alkoksy, inkludert det tilfelle hvor nitrogenatomet i 4-stillingen har et oksygenatom.

Benzodiazepinderivatene med formel I kan fremstilles ved at de nye 2-hydrazinobenzodiazepinderivatene med formel II ifølge foreliggende oppfinnelse omsettes med karboksylsyrer med den generelle formel:



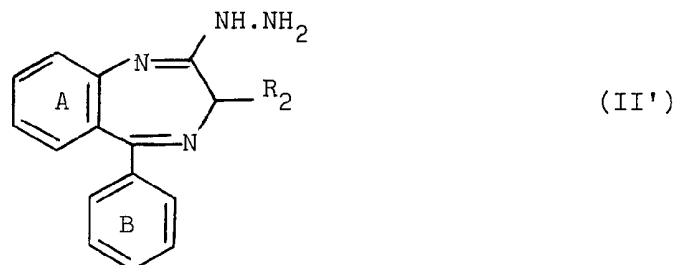
hvor R_1 har samme betydning som angitt ovenfor eller deres reaktive derivater. Med reaktive derivater av nevnte karboksylsyrer (III) forstås estere, anhydrider, halogenider, amider og amidiner.

Nevnte amidiner har den generelle formel:



hvor R_1 har den ovenfor angitte betydning.

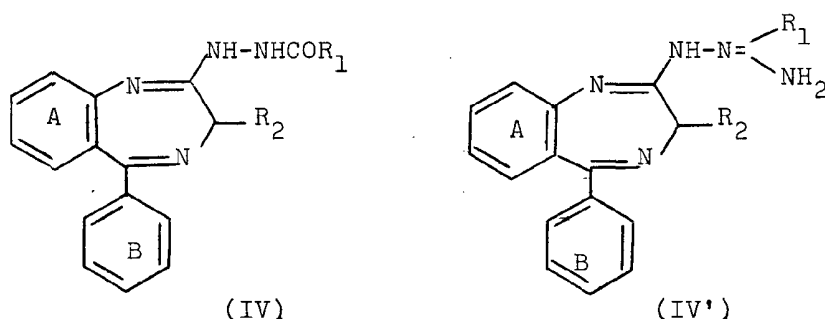
Mer spesielt kan således benzodiazepinderivater med generell formel (I) fremstilles ut fra 2-hydrazinobenzodiazepiner med formel:



d.v.s. en forbindelse med formel (II) hvor $R = -NH_2$, ved omsetning med nevnte karboksylsyre (III) eller dets reaktive derivat.

For fremstilling av forbindelser (I) ved omsetning av forbindelsen (II') og (III) eller dets syrederivat blir karboksylsyrene (III) eller deres reaktive derivater vanligvis anvendt i mengder på 1 - 10 mol, i praksis i mengder på 2-5 mol pr. mol tilstedeværende 2-hydrazinobenzodiazepinderivat (II). Reaksjonen utføres fortrinnsvis i nærvær av et oppløsningsmiddel og en syrekatalysator ved en temperatur mellom 0 og $300^{\circ}C$, og de eksakte betingelser vil variere med de anvendte reagenser. Med nevnte oppløsningsmiddel kan angis metanol, etanol, kloroform, metylenklorid, dimetylformamid samt blandinger av disse. Syrekatalysatoren kan eksemplifiseres ved uorganiske syrer, organiske karboksylsyrer og organiske sulfonsyrer. Mengden av syrekatalysatoren er vanligvis 2-10 mol pr. mol av nevnte 2-hydrazinobenzodiazepinderivat (II).

I denne reaksjon vil acylhydrazinoforbindelser (IV) eller deres α -aminoalkyliden (eller aralkyliden)-forbindelser (IV') med følgende generelle formel: (omfattes også av forbindelsene (II)),



hvor R_1 , R_2 , R_3 , A og B har den ovenfor angitte betydning, inkludert det tilfelle hvor nitrogenatomet i 4-stillingen har et

133895

4

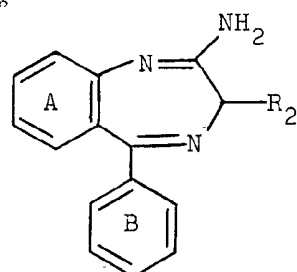
oksygenatom, bli fremstilt som mellomprodukter. Disse mellomprodukter kan ringsluttet til forbindelsene (I) under temmelig drastiske betingelser.

Hvis man ønsker å isolere de aktuelle mellomprodukter (IV) og (IV'), må reaksjonen ovenfor forut for ringslutningen skje under milde betingelser.

Når man f.eks. anvender amidinene under milde betingelser, f.eks. i et oppløsningsmiddel og omtrent ved romtemperatur, så oppnås mellomproduktene (IV'). Dette mellomprodukt kan ringsluttet ved oppvarming til 140 - 250°C til en forbindelse med formel I under utvikling av ammoniakk. For en en-trinns syntese av forbindelser med formel (I) kan 2-hydrazinobenzodiazepinderivatet (II) og amidiner (III') omsettes med hverandre ved relativt høye temperaturer, f.eks. fra 140 - 250°C. Denne reaksjon kan skje i et nærvær eller fravær av et oppløsningsmiddel. Spesielt gir en nedsmeltningsmetode, og da i nærvær av 2-metylimidazol, meget gode resultater.

Under anvendelse av estere, amider, anhydrider og halogenider isoleres mellomproduktene, d.v.s. acylhydrazinobenzodiazepinderivatet (IV) når reaksjonen utføres under svake betingelser, d.v.s. i et oppløsningsmiddel og ved romtemperatur. De fremstilte og utskilte acylhydrazinobenzodiazepinderivater (IV) kan så lett ringsluttet til forbindelsene (I) ved en oppvarming til en temperatur fra 130 - 250°C. Ringslutningen kan hvis dette er nødvendig, aksellereres ved å bruke en katalysator slik som polyfosforsyre. Ringslutningen kan utføres enten i nærvær eller i fravær av et oppløsningsmiddel. Som oppløsningsmiddel kan man f.eks. anvende pyridin, dimetylformamid, xylen eller tetralin.

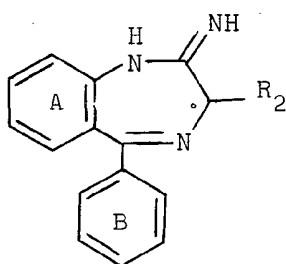
2-hydrazinobenzodiazepinderivatene (II') ifølge oppfinnelsen som anvendes som utgangsforbindelser eller mellomprodukter for fremstilling av forbindelser med formel I, er nye forbindelser, og de kan fremstilles ved en fremgangsmåte som består i at et 2-aminobenzodiazepin med den generelle formel:



(VI)

hvor symbolene har samme betydning som angitt ovenfor (inkludert det tilfelle hvor N-atomet i 4-stillingen har et oksygenatom), omsettes med hydrazin.

Ovennevnte 2-aminobenzodiazepinderivater (VI) kan også ha følgende isomere form:



som også kan brukes i nevnte fremgangsmåte.

Forbindelsene med formel (VI) kan f.eks. fremstilles på den måte som er beskrevet i Journal of Organic Chemistry 26, 1111 (1961), eller ved en fremgangsmåte som består i at 2-aminobenzofenonderivater omsettes med et alkylamin, hvorved man får fremstilt 2-amino- α -fenylbenzyliden-alkylaminderivater, hvorefter dette omsettes med et aminoacetonitrilderivat, hvorpå man så til slutt underkaster de fremstilte 2-amino- α -fenylbenzyliden-aminoacetonitrilderivater en ringslutning i nærvær av en syre eller alkali.

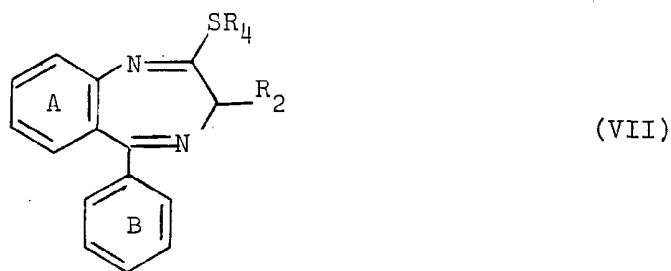
Omsetningen mellom 2-aminobenzodiazepinderivatet (VI) og hydrazin utføres fortrinnsvis i nærvær av et egnet oppløsningsmiddel og en syre ved en passende temperatur mellom 0 og 150°C.

Som oppløsningsmiddel kan man f.eks. anvende metanol, etanol, pyridin, dimetylformamid, en blanding av disse, eller vandige blandinger av nevnte oppløsningsmidler. De anvendte

syre kan f.eks. være uorganiske syrer (f.eks. saltsyre, svovelsyre, fosforsyre, etc.) samt organiske syrer (f.eks. eddiksyre, p-toluensulfonsyre, etc.). Syrene kan tilsettes i form av salter med aminer, og av nevnte aminer kan man f.eks. anvende pyridin, trialkylaminer, 2-metylimidazol, etc. Det kan bemerkes at en eller begge av de nevnte hydraziner og 2-aminobenzodiazepinderivater (VI) kan brukes i form av sine syresalter, og i slike tilfeller er det ikke alltid nødvendig å tilsette ytterligere syre til reaksjonssystemet. Mengden av hydrazinet og syren er vanligvis ca. 1 - ca. 5 mol pr. mol av nevnte 2-aminobenzodiazepinderivat (VI), men dette forhold kan endres alt etter ønske.

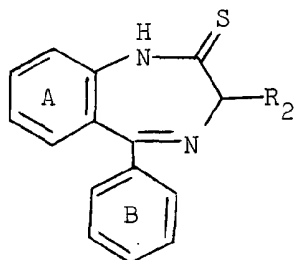
Isolasjonen av 2-hydrazinobenzodiazepinderivatene (II) kan utføres på vanlig måte, f.eks. ved at reaksjonsblandingen tilsettes vann og det hele ekstraheres med et egnet oppløsningsmiddel (f.eks. metylenklorid, kloroform, etc.), hvorefter oppløsningsmidlet fradestilleres.

2-hydrazinobenzodiazepinderivatet (II) hvor nitrogenatomet i 4-stillingen ikke har noe oksygenatom, kan også fremstilles ved en fremgangsmåte som består i at en forbindelse med den generelle formel:



hvor R_4 betyr hydrogen, alkyl eller aralkyl og hvor de andre symbolene har samme betydning som angitt ovenfor, omsettes med hydrazin.

Med hensyn til den ovenstående generelle formel (VII), så kan disse forbindelser når R_4 er hydrogen, ha følgende isomere form:



som også kan anvendes i ovennevnte fremgangsmåte.

Forbindelsen med formel (VII) kan fremstilles f.eks. ifølge den fremgangsmåte som er beskrevet i Journal of Organic Chemistry 29, 231 (1964).

Alkylgruppen representert ved symbolet R_4 er fortrinnsvis lavere-alkylgruppe med opp til 6 karbonatomer, f.eks. metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, sek-butyl, tert-butyl, amyl, heksyl, etc. Aralkylgruppen representert ved symbolet R_4 er fortrinnsvis benzyl, fenetyl, etc.

Reaksjonen utføres vanligvis i nærvær av et oppløsningsmiddel (f.eks. metanol, etanol, vandige blandinger av disse, etc.), rundt romtemperatur eller under oppvarming hvis dette er nødvendig, opp til kokepunktet for det anvendte oppløsningsmiddel. Mengden av hydrazin er vanligvis fra 1 - ca. 10 mol pr. mol av forbindelsene med formel (VII).

De fremstilte 2-hydrazinobenzodiazepinderivater (II') kan isoleres på vanlig måte f.eks. ved at man fordamper oppløsningsmidlet fra reaksjonsblandingen.

Følgende eksempler illustrerer oppfinnelsen og anvendelsen av foreliggende mellomprodukter. Med betegnelsen "del eller deler" forstås vektdeler hvis intet annet er angitt, og ved forholdet mellom deler og volumdeler tilsvarende forholdet mellom gram og ml.

Eksempel 1

En suspensjon av 3,4 deler 2-amino-7-klor-5-fenyl-3H-1,4-benzodiazepin-dihydroklorid i 60 deler metanol ble tilsatt 1,25 deler 80 % hydrazinhydrat. Suspensjonen ble omrørt i 40 min., fortynnet med vann og ekstrahert med metylenklorid. Ekstraktet ble vasket med vann og tørket over vannfri natriumsulfat, fulgt av en fordampning av oppløsningsmidlet. Resten ble omkrystallisert fra en blanding av metylenklorid og benzen,

133895

8

hvorved man fikk 7-klor-2-hydrazino-5-fenyl-3H-1,3-benzodiazepin som fargeløse prizmer. Sm.p. ca. 170°C (bruning), 202 - 204°C (dekomponering).

Elementæranalyse for $C_{15}H_{13}ClN_4$

beregnet: C 63,27, H 4,60, N 19,68

funnet: C 63,43, H 4,48, N 19,27

Eksempel 2

En suspensjon av 3 deler 2-amino-7-klor-5-(p-metoksyfenyl)-3H-1,4-benzodiazepin i en blanding av 50 volumdeler metanol og 0,6 volumdeler iseddik ble under omrøring dråpevis tilsatt 1,5 volumdeler 100 % hydrazinhydrat. Blandingen ble omrørt i 30 min. og helt over i isvann, fulgt av en ekstraksjon med kloroform. Kloroformlaget ble vasket med vann, tørket over natriumsulfat, hvorefter kloroformen ble fordampet. Behandling av resten med benzen gir 7-klor-2-hydrazino-5-(p-metoksyfenyl)-3H-1,4-benzodiazepin som fargeløse krystaller som smelter ved 214 - 220°C.

Elementæranalyse: $C_{16}H_{15}ClN_4O$

beregnet: C 61,05, H 4,80, N 17,80

funnet: C 60,93, H 4,67, N 17,83

Eksempel 3

En blanding av 2,35 deler 2-amino-5-fenyl-3H-1,4-benzodiazepin, 50 volumdeler etanol og 1,2 volumdeler iseddik ble tilsatt 1,5 volumdeler 100 % hydrazinhydrat, og blandingen ble omrørt i 1 time ved romtemperatur. Behandlingen av blandingen var på samme måte som i eksempel 2, noe som ga 2-hydrazino-5-fenyl-3H-1,4-benzodiazepin som hvite krystaller. Omkrystallisasjon fra en blanding av metylenklorid og benzen ga hvite krystaller som smeltet ved 116 - 118°C (brusing).

Elementæranalyse: $C_{15}H_{14}N_4 \cdot 1/3 C_6H_6$

beregnet: C 73,89, H 5,84, N 20,28

funnet: C 73,86, H 5,47, N 20,44

Eksempel 4

En blanding av 9,1 deler 2-amino-5-fenyl-7-trifluormetyl-3H-1,4-benzodiazepin, 150 volumdeler etanol og 3,6 volumdeler iseddik ble tilsatt 4,5 volumdeler 100 % hydrazinhydrat. Blandingen ble omrørt i 30 min. ved romtemperatur og behandlet

som beskrevet i eksempel 1, hvorved man fikk 2-hydrazin-5-fenyl-7-trifluormetyl-3H-1,4-benzodiazepin som et krystallinsk pulver. Sm.p.: 127°C (sintring), 133 - 135°C (brusing).

Elementæranalyse: $C_{16}H_{13}F_3N_4$

beregnet: C 60,37, H 4,12, N 17,60

funnet: C 60,05, H 3,96, N 17,40

Eksempel 5

En blanding av 2,5 deler 2-amino-7-metyl-5-fenyl-3H-1,4-benzodiazepin, 100 volumdeler metanol og 1,2 deler iseddik ble tilsatt 2,5 deler 100 % hydrazinhydrat. Blandingen ble omrørt i 1 time ved romtemperatur og behandlet slik det er beskrevet i eksempel 1, hvorved man fikk 2-hydrazino-7-metyl-5-fenyl-3H-1,4-benzodiazepin som krystaller. Omkrystallisasjon fra en blanding av kloroform og dietyleter gir fargeløse krystaller med sm.p. 240 - 241°C (dekomponering).

Elementæranalyse: $C_{16}H_{16}N_4$

beregnet: C 72,70, H 6,10, N 21,20

funnet: C 72,70, H 6,08, N 21,31

Eksempel 6

En blanding av 26,5 deler 2-amino-7-metoksy-5-fenyl-3H-1,4-benzodiazepin, 500 volumdeler metanol og 1,2 deler iseddik ble tilsatt 25 deler 100 % hydrazinhydrat. Blandingen ble omrørt i 1 time ved romtemperatur og behandlet slik det er beskrevet i eksempel 1, hvorved man fikk 2-hydrazino-7-metoksy-5-fenyl-3H-1,4-benzodiazepin som krystaller med sm.p. fra 110 - 120°C.

Eksempel 7

En blanding av 5,6 deler 2-amino-7-nitro-5-fenyl-3H-1,4-benzodiazepin, 200 volumdeler etanol og 2,4 volumdeler iseddik ble tilsatt 5 volumdeler 80 % hydrazinhydrat. Blandingen ble omrørt i 30 min. ved romtemperatur og deretter behandlet slik det er beskrevet i eksempel 1, hvorved man fikk 2-hydrazino-7-nitro-5-fenyl-3H-1,4-benzodiazepin som et røddaktig, viskøst, oljeaktig stoff.

Eksempel 8

En oppløsning av 16 deler 2-amino-7-klor-3-isobutyl-5-fenyl-3H-1,4-benzodiazepin og 25 deler 100 % hydrazinhydrat i 400 volumdeler metanol ble tilsatt 6 deler iseddik under omrøring

og isavkjøling. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 5 timer. Vann ble tilsatt, fulgt av en ekstraksjon med kloroform. Kloroformlaget ble vasket med vann, tørket over natriumsulfat hvorefter oppløsningsmidlet ble fordampet. Behandling av resten med isopropyl gir 7-klor-2-hydrazino-3-isobutyl-5-fenyl-3H-1,4-benzodiazepin som fargeløse krystaller som smelter ved 165 - 168°C.

Det fremstilte produkt er identisk med produktet fra eksempel 11.

Eksempel 9

En oppløsning av 2 deler 7-klor-2-metylmerkaptto-5-fenyl-3H-1,4-benzodiazepin i 70 volumdeler etanol ble tilsatt 5 volumdeler 80 % hydrazinhydrat, og blandingen ble hensatt ved romtemperatur i 3 døgn. Etter fordampning av oppløsningsmidlet ble en mindre mengde vann tilsatt resten, hvorved man fikk 7-klor-2-hydrazino-5-fenyl-3H-1,4-benzodiazepin som krystaller. Omkrystallisasjon fra en blanding av metylenklorid og benzen ga krystaller. Sm.p. 175°C (bruning), 205-207°C (dekomponering).

Det oppnådde produkt er identisk med produktet fra eksempel 1.

Eksempel 10

En oppløsning av 2,9 deler 7-klor-1,3-dihydro-5-fenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-tion i en blanding av 2,5 volumdeler dimetylsulfoksyd og 100 volumdeler etanol ble tilsatt 5 volumdeler 80 % hydrazinhydrat, og blandingen ble hensatt i 24 timer. Etter fordampning av oppløsningsmidlet under redusert trykk ble resten fortynnet med vann fulgt av en ekstraksjon med metylenklorid. Metylenkloridlaget ble tørket over natriumsulfat, hvorefter oppløsningsmidlet ble fordampet. Behandling av resten med benzen ga 7-klor-2-hydrazino-5-fenyl-3H-1,4-benzodiazepin. Omkrystallisasjon fra en blanding av metylenklorid og benzen gir krystaller som smelter ved 205 - 207°C (dekomponering), og produktet var identisk med produktet fremstilt ifølge eksempel 1 og 9.

Eksempel 11

En oppløsning av 1,6 deler 7-klor-3-isobutyl-2-metylmerkaptto-5-fenyl-3H-1,4-benzodiazepin i 150 volumdeler metanol ble tilsatt 40 deler 100 % hydrazinhydrat. Blandingen ble tilbakesløpskokt i 4,5 time og helt over i vann fulgt av en

ekstraksjon med kloroform. Kloroformlaget ble vasket med vann, tørket over natriumsulfat, hvorefter oppløsningsmidlet ble fordampet. Behandling av resten med dietyleter ga 7-klor-2-hydrazino-3-isobutyl-5-fenyl-3H-1,4-benzodiazepin som krystaller. Omkrystallisasjon fra en blanding av kloroform og n-heksan ga fargeløse krystaller som smeltet ved 168-169°C.

Elementæranalyse: $C_{19}H_{21}ClN_4$

beregnet: C 66,95, H 6,21, N 16,44

funnet: C 67,21, H 6,19, N 16,70

Eksempel 12

En blanding av 2,8 deler 7-klor-2-hydrazino-5-fenyl-3H-1,4-benzodiazepin, 2,8 deler acetamidin-hydroklorid, 2,5 deler 2-metylimidazol og 100 volumdeler kloroform ble omrørt ved romtemperatur i 24 timer. Kloroformlaget ble vasket med vann, tørket over natriumsulfat, hvorefter oppløsningsmidlet ble fordampet. Etter behandling av resten med dietyleter ble de resulterende krystaller underkastet ekstraksjon med varm metanol. Fordampningen av metanol gir 2-(α -aminoetyliden)-hydrazino-7-klor-5-fenyl-3H-1,4-benzodiazepin som krystaller. Omkrystallisasjon fra aceton gir blekt gule nåler med sm.p. 203 - 205°C (brusing).

Elementæranalyse: $C_{17}H_{16}ClN_5$

beregnet: C 62,67, H 4,95, N 21,50

funnet: C 62,99, H 4,84, N 21,53

Eksempel 13

En oppløsning av 1,4 deler 7-klor-2-hydrazino-5-fenyl-3H-1,4-benzodiazepin i 30 volumdeler kloroform ble tilsatt 0,47 volumdeler eddiksyreanhydrid under omrøring. Blandingen ble deretter omrørt i 1 time, så vasket med en mettet, vandig oppløsning av natriumbikarbonat og så med vann. Kloroformlaget ble tørket over natriumsulfat, hvorefter oppløsningsmidlet ble fordampet. Tilsetning av metanol gir 2-(2-acetylhydrazino)-7-klor-5-fenyl-3H-1,4-benzodiazepin som hvite krystaller. Omkrystallisasjon fra en blanding av kloroform og metanol gir pulveraktige krystaller med sm.p. 202 - 204°C (brusing).

Elementæranalyse: $C_{17}H_{15}ClN_4O$

beregnet: C 62,48, H 4,63, N 17,15

funnet: C 62,38, H 4,44, N 17,23

Eksempel 14

En oppløsning av 1,4 deler 7-klor-2-hydrazino-5-fenyl-3H-1,4-benzodiazepin fremstilt som beskrevet i eksempel 1, i 30 volumdeler kloroform ble under omrøring tilsatt 0,65 volumdeler propionsyreanhydrid. Blandingen ble omrørt i 1 time, vasket med en mettet, vandig oppløsning av natriumbikarbonat, så med vann, hvorefter det hele ble tørket over natriumsulfat. Etter fordampning av kloroform ble metanol tilsatt, hvorved man fikk utfelt 7-klor-5-fenyl-2-(2-propionylhydrazino)-3H-1,4-benzodiazepin som krystaller. Omkrystallisasjon fra en blanding av kloroform og metanol gir fargeløse prizmer med sm.p. 186 - 187°C (brusing).

Elementæranalyse: $C_{18}H_{17}ClN_4O$

beregnet: C 63,43, H 5,03, N 16,44

funnet: C 63,54, H 4,88, N 16,70

Eksempel 15

En blanding av 2,85 deler 7-klor-2-hydrazino-5-fenyl-3H-1,4-benzodiazepin, 50 volumdeler kloroform og 2 volumdeler trietylamin ble gradvis under isavkjøling tilsatt en oppløsning av 1,6 deler enantylklorid i 20 volumdeler dietyleter. Blandingen ble så omrørt i et lengre tidsrom for å fullføre reaksjonen. Etter fordampning av oppløsningsmidlet under redusert trykk, ble resten behandlet med metanol, hvorved man fikk 7-klor-2-(2-enantylhydrazino)-5-fenyl-3H-1,4-benzodiazepin som krystaller. Omkrystallisasjon fra en blanding av dimetylformamid og vann gir fargeløse nåler som smelter ved 205-206°C (brusing).

Elementæranalyse: $C_{22}H_{25}ClN_4O$

beregnet: C 66,57, H 6,35, N 14,12

funnet: C 66,43, H 6,24, N 14,29

Eksempel 16

En oppløsning av 1,4 deler 7-klor-2-hydrazino-5-fenyl-3H-1,4-benzodiazepin, fremstilt som beskrevet i eksempel 1, i 25 volumdeler tetrahydrofuran ble tilsatt 0,62 volumdeler benzoylklorid, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble nøytralisert med en mettet, vandig oppløsning av natriumbikarbonat. Det resulterende hvite bunnfall ble utskilt, vasket med vann og så med metanol, og så

tørket, hvorved man fikk 2,(2-benzoylhydrazino)-7-klor-5-fenyl-3H-1,4-benzodiazepin som krystaller. Omkrystallisasjon fra en blanding av kloroform og metanol gir hvite nåler som smelter ved 207 - 208°C (brusing).

Elementæranalyse: $C_{22}H_{17}ClN_4O$

beregnet: C 67,95, H 4,41, N 14,41

funnet: C 67,87, H 4,20, N 14,49

Eksempel 17

Som beskrevet i eksempel 15 ble en oppløsning av 0,85 deler fenylacetylklorid i 10 volumdeler dietyleter tilsatt en blanding av 1,4 deler 7-klor-2-hydrazino-5-fenyl-3H-1,4-benzodiazepin, 1 volumdel trietylamin og 25 volumdeler kloroform. Blandingen ble omrørt i 45 minutter, hvorved 7-klor-2-(2-fenylacetylhydrazino)-5-fenyl-3H-1,4-benzodiazepin ble utfelt som krystaller. Omkrystallisasjon fra en blanding av dimetylformamid og vann gir fargeløse, fine prismer som smelter ved 220 - 221°C (brusing).

Elementæranalyse: $C_{23}H_{19}ClN_4O$

beregnet: C 68,57, H 4,75, N 13,91

funnet: C 68,72, H 4,79, N 13,71

Eksempel 18

En suspensjon av 14,3 deler 2-amino-7-klor-5-fenyl-3H-1,4-benzodiazepin 4N-oksyd i 100 volumdeler metanol ble tilsatt 12,5 volumdeler 100 % hydrazinhydrat og 10 volumdeler metanol mettet med hydrogenklorid. Blandingen ble tilbakeløpskokt i 10 min., og den resulterende oppløsning konsentrert til halvparten av det opprinnelige volum. Konsentratet ble helt over i 500 volumdeler vann og det resulterende oljeaktige stoff ekstrahert med kloroform. Kloroformlaget ble tørket over natriumsulfat og fordampet. Behandling av resten med dietyleter gir 7-klor-2-hydrazino-5-fenyl-3H-1,4-benzodiazepin-4N-oksyd som blekgule pulveraktige krystaller, sm.p. 262 - 263°C.

Elementæranalyse: $C_{15}H_{13}ClN_4O$

beregnet: C 59,90, H 4,36, N 18,63

funnet: C 60,05, H 4,13, N 18,41

Eksempel 19

En blanding av 1,5 deler 7-klor-2-hydrazino-5-

133895

14

fenyl-3H-1,4-benzodiazepin-4N-oksyd, 50 volumdeler tetrahydrofuran og 1 volumdel trietylamin ble tilsatt 0,5 volumdeler eddiksyreanhydrid under omrøring. Blandingen ble omrørt i 1 time, deretter tilsatt vann, hvorved man fikk utfelt 2-(2-acetylhydrazino)-7-klor-5-fenyl-3H-1,4-benzodiazepin-4N-oksyd som krystaller. Omkrystallisasjon fra en blanding av dimetylformamid og vann gir meget fine nåler som smelter ved 256 - 258°C (dekomponering).

Elementæranalyse: $C_{17}H_{15}ClN_4O_2$

beregnet: C 59,56, H 4,41, N 16,35

funnet: C 59,38, H 4,55, N 16,30

Eksempel 20

En blanding av 3 deler 2-amino-7-nitro-5-fenyl-3H-1,4-benzodiazepin-4N-oksyd og 100 volumdeler etanol ble tilsatt 2,5 volumdeler 100 % hydrazinhydrat og 1,8 volumdeler eddiksyre. Blandingen ble svakt oppvarmet på et vannbad, hvorefter det hele ble omrørt ved romtemperatur i ca. 20 min. De utfelte krystaller ble oppsamlet og vasket med etanol og så med dietyleter, hvorved man fikk 2-hydrazino-7-nitro-5-fenyl-3H-1,4-benzodiazepin-4N-oksyd som gule nåler, sm.p. 176°C (sintring), 226°C (dekomponering).

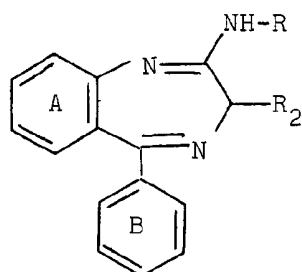
Elementæranalyse: $C_{15}H_{13}N_5O_3$

beregnet: C 57,87, H 4,21, N 22,50

funnet: C 57,98, H 4,01, N 22,26

P a t e n t k r a v

2-hydrazinobenzodiazepinderivater for anvendelse som mellomprodukter ved fremstilling av terapeutisk virksomme 4-H-s-triazolo(4,3-a)(1,4)benzodiazepiner, k a r a k t e r i s e r t v e d den generelle formel:



(II)

hvor R er $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCOR}_1$ eller $-\text{N}=\text{C} \begin{matrix} \text{R}_1 \\ \text{NH}_2 \end{matrix}$, hvor R_1 er hydrogen,

alkyl, aryl eller aralkyl,

R_2 er hydrogen eller lavere alkyl og ringene A og/eller B er usubstituert eller substituert med en eller flere av gruppene, som kan være like eller forskjellige, nitro, trifluormetyl, halogen, alkyl eller alkoksy, inkludert det tilfelle hvor nitrogenet i 4-stillingen har et oksygenatom.