



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 132961

(51) Int. cl.² C 07 D 243/28

(21) Patentsøknad nr. 2997/71

(22) Inngitt 11.08.71

(23) Løpedag 11.08.71

(41) Alment tilgjengelig fra 15.02.73

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 03.11.75

(30) Prioritet begjært 13.08.70, Japan, nr. 70408/70

(54) Oppfinnelsens benevnelse Fremgangsmåte for fremstilling av 7-kloro-1,3-dihydro-1-metyl-5-fenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on.

(71)(73) Søker/Patenthaver CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA,
No. 5-1, 5-chome, Ukima, Kita-ku,
Tokyo, Japan.

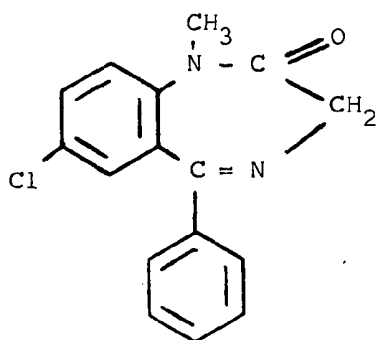
(72) Oppfinner SHINDO, Minoru, Tokyo,
MORO, Kanji, Saitama-ken, Japan.

(74) Fullmektig Siv.ing. Audun Kristensen,
J.K. Thorsens Patentbureau, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Alment tilgjengelig norsk søknad nr. 3125/68
BRD utl. skrift nr. 1074047

132961

Foreliggende oppfinnelse angår en ny fremgangsmåte for fremstilling av 7-klor-1,3-dihydro-1-metyl-5-fenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on. Denne forbindelse har strukturformelen (I).



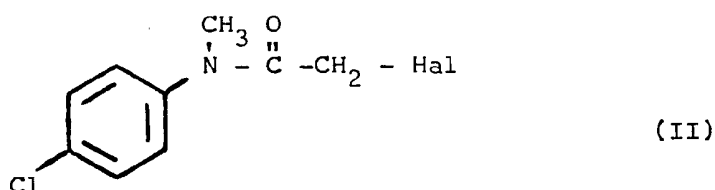
(I)

Behovet for den nevnte forbindelse (I) har i den senere tid øket på grunn av forbindelsens utmerkete farmakologiske virkning på psykonevrotiske forstyrrelser. Selv om en lang rekke forskjellige metoder for fremstilling av forbindelsen med formel (I) er kjent så kan bare noen få av disse kjente prosesser anvendes praktisk, således f.eks. en fremgangsmåte som går ut på å fremstille 5-kloro-2-metylaminobenzofenon fra p-kloranilin og omdanne 5-kloro-2-metylaminobenzofenonet til den ovennevnte forbindelse med formel (I), samt en fremgangsmåte som går ut på å fremstille 2-aminometyl-5-kloro-3-fenyl-1-metyllindol fra p-klorofenyl-hydrazin og omdanne 2-aminometyl-5-kloro-3-fenyl-1-metyllindolet til den ovennevnte forbindelse med formel (I), idet disse prosesser kan tilpasses for industriell produksjon av forbindelsen med formel (I), men de krever mange trinn og kan derfor ikke sies å være økonomiske og hensiktsmessige fremgangsmåter for fremstilling av forbindelsen med formel (I).

132961

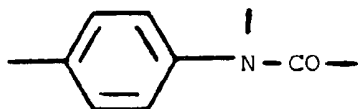
Manglene ved de kjente prosesser har gjort behovet for en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsen med formel (I) ved hjelp av en fremgangsmåte med så få trinn som mulig sterkt ønskelig, ved å gå ut fra et utgangsmaterial med relativ enkel kjemisk struktur og lett tilgjengelighet, og ved den foreliggende fremgangsmåte lykkes da også fremstilling av den ønskede forbindelse med formel (I) direkte fra et N-derivat av p-kloranilin.

Oppfinnelsen angår således en ny og enkel fremgangsmåte for fremstilling av 7-kloro-1,3-dihydro-1-metyl-5-fenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on.(I), og det særegne ved fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen er at et N-halogeno-acetyl-p-kloro-N-metylanilin (II)



omsettes med benzonitril i nærvær av et titan-tetrahalogenid.

Det er et uventet og overraskende trekk ved fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen at forbindelsen (I) kan fremstilles uten brudd av anilidbindingen, idet det som utgangsmaterial anvendes en forbindelse med anilidbinding med delstrukturen



i nærvær av TiCl_4 som katalysator. Denne anilidbinding vil vanlig brytes ved innvirkning av en Friedel-Crafts-katalysator som f.eks. AlCl_3 , ZnCl_2 , TiCl_4 eller polyfosforsyre.

Omsetningen i henhold til oppfinnelsen går lett ved enkel oppvarming av utgangsforsbindelsene (II) og benzonitril i nærvær av et titan-tetrahalogenid. Ved gjennomføring av omsetningen oppnås gode resultater ved oppvarming av en blanding av utgangsforsbindelsene og et titan-tetrahalogenid under omrøring, eller ved forhåndsoppvarming av en blanding av benzonitril og et titan-tetrahalogenid og påfølgende tilsetning av forbindelsen (II) til den ovennevnte forhåndsoppvarmede blanding etterfulgt av oppvarming for fullstendig omsetning.

Omsetningen kan gjennomføres i nærvær av et løsningsmiddel, men den gjennomføres fortrinnsvis ved å anvende et overskudd av benzonitril og titanhalogenid tilstrekkelig til å tjene som et reaksjons-løsningsmiddel.

Omsetningen kan gjennomføres under normalt trykk, men i enkelte tilfeller gjennomføres den foretrukket under et overtrykk for å forhindre avdamping og sublimering av reaksjonskomponentene. I de fleste tilfeller vil imidlertid bruken av et overskudd av benzonitril og titan-tetrahalogenid ved omsetningen ikke bevirke noen særlig nedsettelse i produktutbyttet selv når omsetningen gjennomføres under normalt trykk.

Det N-halogenoacetyl-N-metyl-p-kloranilin som anvendes som utgangsmaterial kan lett oppnås, f.eks. ved å omsette N-metyl-p-kloranilin med et halogenoacetyl-halogenid, som illustrert i det følgende:

Metode 1.

18.2 g (0.13 mol) p-kloro-N-metylanilin og 13.2 g (0.17 mol) pyridin ble tilsatt til 100 ml tørr eter, og til den resulterende blanding ble det dråpevis tilsatt en løsning av 16.7 g (0.15 mol) kloroacetyl-klorid i 30 ml tørr eter. Den således oppnådde hvite suspensjon ble omrørt og omsatt i 3 timer ved en temperatur på fra -5°C til -10°C og helt ut i 300 ml is-blandet vann under omrøring. Det blekgule organiske skikt ble fraskilt, vasket en gang med fortynnet saltsyre for å fjerne restpyridin, deretter vasket flere ganger med vann, tørret over natriumsulfat og konsentrert under

132961

4

redusert trykk ved en temperatur på fra 20°C til 25°C. Det resterende blekgule oljeaktige material krystalliserte ved henstand og krystallene ble knust og omkrystallisert fra en blanding av n-heksan-benzen og ga hvite krystaller av N-kloroacetyl-p-kloro-N-metylanilin. Utbyttet var 27.0 g (96.4%) og smeltepunktet 54.0 - 54.5°C.

Analyse:

Beregnet for $C_9H_9ONCl_2$: C, 49.57; H, 4.16; N, 6.42(%)

Funnet: C, 49.61; H, 4.23; N, 6.62(%)

Metode 2.

4.2 g (0.03 mol) p-kloro-N-metylanilin og 3.0 g (0.04 mol) pyridin ble tilsatt i 25 ml tørr eter, og til den resulterende blanding ble dråpevis tilsatt en løsning av 6.6 g (0.03 mol) bromacetylbromid i 10 ml tørr eter under avkjøling under -5°C. Den således oppnådde hvite suspensjon ble omrørt i 4 timer ved en temperatur på fra -5°C til -10°C og hellt ut i 200 ml is-blandet vann under røring. Det farveløse til blekgule organiske skikt ble fraskilt, vasket en gang med fortynnet saltsyre for å fjerne restpyridin, så vasket flere ganger med vann, tørret over natriumsulfat og konsentrert under redusert trykk ved en temperatur på fra 30 til 40°C. Det resulterende lysebrune oljeaktige material krystalliserte ved henstand til svakt brune krystaller som ble knust og omkrystallisert fra en blanding av n-heksan-benzen og ga blekgule til lysebrune krystaller av N-bromo-acetyl-p-kloro-N-metylanilin. Utbyttet var 5.5 g (70.5%) og smeltepunktet var 69.5 - 72.0°C. Omkrystallisering fra det samme løsningsmiddel-system som ovenfor ble gjentatt flere ganger og ga hvite krystaller med et smeltepunkt 71.5 - 72.5°C.

Analyse:

Beregnet for $C_9H_9ONClBr$: C, 41.17; H, 3.46; N, 5.34 (%)

Funnet: C, 41.30; H, 3.37; N, 5.25 (%)

Fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen skal nå illustreres ved hjelp av følgende utførelseseksempler.

Eksempel 1

28.7 g (0.15 mol) titan-tetraklorid ble dråpevis tilsatt sakte til 41.7 g (0.40 mol) benzonitril under avkjøling med is-blandet vann. Den resulterende blanding ble gul og stivnet så. Ved oppvarming på et oljebad myknnet blandingen ved omtrent 130°C og smeltet ved 180 - 185°C og ga en gjennomsiktig rød-brun løsning som så ble omrørt i omtrent 5 minutter og deretter avkjølt.

Til den ovennevnte oppløsning ble tilsatt 2.2 g (0.10 mol) N-kloroacetyl-p-kloro-N-metylanilin, og blandingen ble oppvarmet på et oljebad til den smeltet ved omtrent 160°C og ga en brun løsning som så i sin tur ble sort etter som temperaturen steg. Oppløsningen ble omrørt ved en temperatur på fra 186 til 188°C i 1½ time.

Etter at reaksjonsblandingene var avkjølt ble den spaltet med en blanding av is og fortynnet saltsyre og et vandig skikt ble fraskilt. Det organiske skikt ble ekstrahert flere ganger med fortynnet saltsyre ved rysting, og ekstraktene ble kombinert med det ovennevnte vandige skikt. Den kombinerte vandige fase ble så vasket med metylenklorid ved rysting og innstilt nøytralt med fortynnet vandig natriumhydroksyd. Den resulterende nøytrale vandige løsning ble ekstrahert med metylenklorid og ekstrakten ble vasket med vann, tørret over vannfritt natriumsulfat og konsentrert under redusert trykk og ga et sort sirupaktig material som en rest. Resten ble oppløst i en blanding av metylenklorid og benzen og kromatografert på en silikagel-kolonne. Utstrømningen fra kolonnen ble konsentrert under redusert trykk for å fjerne løsningsmidlet og ga et sirupaktig material.

Eter ble tilsatt til det således oppnådde sirupaktige material etterfulgt av henstand hvilket ga 0.8 g krystaller av 7-klor-1,3-dihydro-1-metyl-5-fenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on med et smeltepunkt 126.0 - 128.5°C. Utbyttet var 28.1%.

Produktet viste ingen smeltepunkt-depresjon ved blanding med et autentisk preparat og var også identisk med hensyn til I.R.-spektrum.

132961

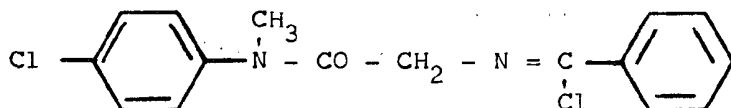
Elementær-analyseverdiene for produktet tilsvarte de teoretiske verdier.

Eksempel 2.

19.0 g (0.10 mol) titan-tetraklorid ble tilsatt dråpevis til 10.4 g (0.10 mol) benzonitril under avkjøling. Det utfelte gule faststoff ble så smeltet ved oppvarming på et oljebad ved en temperatur på fra 220 til 225°C i fra 5 til 10 minutter. Etter at reaksjonsblandingen var avkjølt til romtemperatur ble den tilsatt 2.6 g (0.1 mol) N-bromacetyl-p-kloro-N-metylanilin og den resulterende blanding ble smeltet i varmen under omrøring. Den resulterende sorte reaksjonsløsning ble så omrørt på et oljebad ved en temperatur på fra 185 til 188°C i 1½ time.

Etter at reaksjonsblandingen var avkjølt ble det resulterende sorte faststoff spaltet med fortynnet saltsyre-is-metylenklorid og et vandig skikt ble fraskilt. Det organiske skikt ble ekstrahert flere ganger med fortynnet saltsyre og ekstraktene ble kombinert med det ovennevnte vandige skikt. Den kombinerte vandige fase ble vasket med metylenklorid ved rysting og gjort nøytral med vandig natriumhydroksyd. Den resulterende nøytrale vandige løsning ble vasket med vann, tørret over natriumsulfat og konsentrert under redusert trykk og ga et sirupaktig material. Det således oppnådde sirupaktige material ble oppløst i en blanding av metylenklorid og benzen og kromatografert på en silikagel-kolonne. Utstrømningen fra kolonnen ble konsentrert for å fjerne løsningsmidlet. Etter ble tilsatt til det tilbakeblivende sirupaktige material og ga 0.5 g krystaller av 7-kloro-1,3-dihydro-1-metyl-5-fenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on med et smeltepunkt 125 - 128°C Utbyttet var 17.6%.

Ved undersøkelser av reaksjonsmekanismen har oppfinnerne ved forsøk fått bekreftet at reaksjonen ved fremgangsmåten i henhold til den foreliggende oppfinnelse foregår via forbindelsen med strukturformelen



at denne forbindelse dannes under fremgangsmåten bekreftes ved følgende forsøk:

En del av den blanding som ble oppnådd ved fremgangsmåten i henhold til eksempel 2 ble etter tilsetning av N-bromacetyl-p-kloro-N-metylanilin underkastet tynnskikt-kromatografering på silikagel med en fremkaller (kloroform:benzen:eter = 1:1:1) for oppnåelse av en flekk ved R_f omtrent 7. Denne flekk ble vasket fra laget og renses ved kromatografering på pH kiselgel 60 (levert av Merck A.G.) i en kolonne med kloroform som fremkallingsmiddel. Den rensede prøve ble så identifisert ved I.R. spektrum. Karakteristisk absorpsjon ble iaktatt ved 1680 cm^{-1} ($-\text{CO}-$) og 1675 cm^{-1} ($-\text{C}=\text{N}-$). Videre svarte elementæranalysen til den forbindelse som representeres ved den ovenstående formel. På denne bakgrunn er en sammenligning med den tidligere kjente Bischler-Napieralski-reaksjon berettiget.

Eksempel 3.

2.2 g (0.01 mol) N-kloroacetyl-p-kloro-N-metylanilin ble oppløst i 10.4 g (0.10 mol) benzonitril, og til den resulterende blekgule løsning ble det dråpevis tilsatt 19.0 g (0.10 mol) titantetraklorid under avkjøling med is-blandet vann. Det resulterende gulorange faststoff ble så oppvarmet sakte på et oljebad og omrørt i $1\frac{1}{2}$ time ved en temperatur på omtrent 190°C for å smelte faststoffet. Etter avkjøling ble reaksjonsblandingen spaltet med fortynnet saltsyre-is-metylenklorid. Det vandige skikt ble fraskilt og det organiske skikt ble ekstrahert flere ganger med saltsyre. De kombinerte ekstrakter og det vandige skikt ble vasket med metylenklorid, innstilt nøytralt med vandig natriumhydroksyd, og ekstrahert med metylenklorid. Metylenekstrakten ble vasket med vann, tørret over vannfritt natriumsulfat og konsentrert under redusert trykk og ga et sirupaktig material som en rest. Resten ble oppløst i en blanding av metylenklorid og benzen og kromatografert på en silikagelkolonne. Eter ble tilsatt til det rensede harpiksaktige material oppnådd ved avdamping av løsningsmidlet fra kolonneutstrømningen hvilket ga 0.6 g (21.1% utbytte) av krystaller av det ønskede produkt. Smeltepunktet var $126 - 129^{\circ}\text{C}$.

132961Eksempel 4.

19.0 g (0.10 mol) titan-tetraklorid ble tilsatt dråpevis til 10.4 g (0.10 mol) benzonitril under avkjøling med is-blandet vann og det utfelte gule faststoff ble oppvarmet på et oljebad for å smelte faststoffet, og ble deretter holdt på 190°C i 5 minutter under grundig omrysting. Etter avkjøling ble 2.2 g (0.01 mol) N-kloro-acetyl-p-kloro-N-metylanilin tilsatt til reaksjonsblandingen og den resulterende blanding ble smeltet ved oppvarming på et oljebad og ble holdt ved en temperatur på 190°C i 2½ time under grundig omrysting. Etter henstand for avkjøling ble reaksjonsblandingen spaltet med fortynnet saltsyre-is-metylenklorid. Det vandige skikt ble fraskilt og det organiske skikt ble ekstrahert flere ganger med fortynnet saltsyre. De kombinerte ekstrakter og det vandige skikt ble vasket med metylenklorid, gjort nøytral med fortynnet vandig natriumhydroksyd og ekstrahert med metylenklorid. Metylenkloridekstrakten ble vasket med vann, tørret over vannfritt natriumsulfat og konsentrert under redusert trykk og ga et sirupaktig material som en rest. Resten ble oppløst i en blanding av metylenklorid og benzen og løsningen ble kromatografert på en silikagel-kolonne. Eter ble tilsatt til det rensete sirupaktige material oppnådd ved avdamping av løsningsmidlet fra kolonneutstrømningen hvilket ga 0.7 g (24.6% utbytte) av krystaller av det ønskede produkt. Smeltepunktet var 126 - 128°C.

Ovennevnte fremgangsmåte ble gjentatt ved å anvende aluminiumklorid eller tinntetraklorid istedet for titantetraklorid og ga omtrent ikke noe av det ønskede produkt.

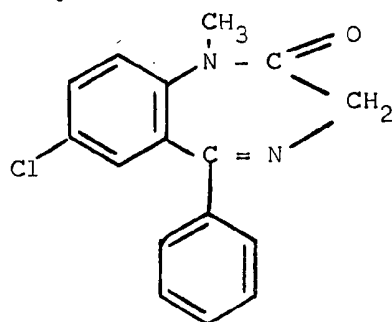
Eksempel 5.

1.9 g (0.01 mol) titan-tetraklorid ble tilsatt dråpevis til 1.0 g (0.01 mol) benzonitril under avkjøling, og det utfelte faststoff ble smeltet på et oljebad. Etter fem minutter ble det til den avkjølte smelte tilsatt 2.2 g (0.01 mol) N-kloroacetyl-p-kloro-N-metylanilin, og blandingen ble oppvarmet på et oljebad for å smelte blandingen ved en temperatur på 160 - 170°C, og rystet godt ved en temperatur på 195 - 200°C i 1½ time. Etter henstand for avkjøling ble reaksjonsblandingen spaltet med fortynnet saltsyre-

is-metylenklorid. Vannskiktet ble fraskilt og det organiske skikt ble ekstrahert flere ganger med fortynnet saltsyre. De kombinerte ekstrakter og det vandige skikt ble vasket en gang med metylenklorid, gjort nøytralt med fortynnet vandig natriumhydroksyd, og ekstrahert med metylenklorid. Metylenklorid-ekstrakten ble vasket med vann, tørret over vannfritt natriumsulfat og konsentrert under redusert trykk og ga et sirupaktig material som rest. Resten ble oppløst i en blanding av metylenklorid og benzen og kromatografert på en silikagelkolonne. Utstrømningen fra kolonnen ble konsentrert og eter ble tilsatt til den rensete sirupaktige rest og ga 0.5 g (17.5% utbytte) av krystaller av det ønskede produkt. Smeltepunktet var 125 - 128°C.

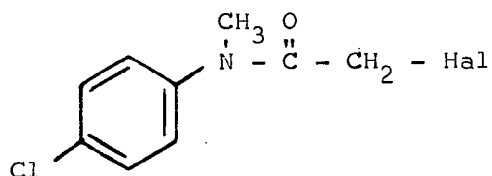
PATENTKRAV

1. Fremgangsmåte for fremstilling av 7-kloro-1,3-dihydro-1-metyl-5-fenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on med formel



(I)

karakterisert ved at et N-halogenoacetyl-p-kloro-N-metylanilin med formel



(II)

132961

10

omsettes med benzonitril i nærvær av et titanhalogenid.

2. Fremgangsmåte som angitt i krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at benzonitril og titan-
halogenid anvendes i en overskuddsmengde i forhold til N-halogeno-
acetyl-p-kloro-N-metylanilinet.
3. Fremgangsmåte som angitt i krav 1 eller 2,
k a r a k t e r i s e r t v e d at en blanding av benzonitril
og et titanhalogenid oppvarmes og til den resulterende blanding
tilsettes et N-halogenoacetyl-p-kloro-N-metylanilin etterfulgt
av oppvarming av blandingen.