NORGE
[NO]

STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 134158

(51) Int. Cl² C 07 D 243/32

(21) Patentsøknad nr. 1059/71
(22) Inngitt 18.03.71
(23) Løpedag 18.03.71

(41) Alment tilgjengelig fra 21.09.71
(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 18.05.76

(30) Prioritet begjært 20.03.70, Storbritannia, nr. 13636/70

(54) Oppfinnelsens benevnelse Fremgangsmåte til fremstilling av 7-amino-1,4-benzodiazepin-2-on.

(71)(73) Søker/Patenthaver A/S DUMEX (DUMEX LTD.),
37, Prags Boulevard,
København,
Danmark.

(72) Oppfinner SVEND ÅGE CHRISTENSEN,
Helsingør,
Danmark.

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

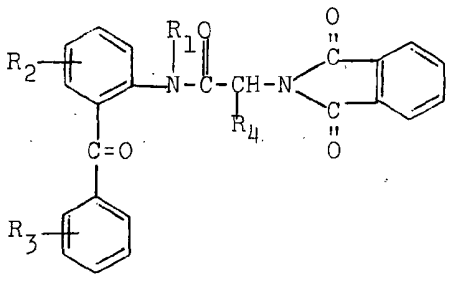
(56) Anførte publikasjoner Norsk patent nr. 119797

134158

Oppfinnelsen vedrører en ny fremgangsmåte til fremstilling av 7-amino-5-fenyl-1 4-3H-benzodiazepin-2-(1H)-on.

Denne forbindelse er tidligere fremstilt ved katalytisk reduksjon av den tilsvarende nitroforbindelse. Det har nå overraskende vist seg at forbindelsen kan fremstilles og også i bedre utbytte ved en direkte ringslutning, idet man ifølge oppfinnelsen omsetter det hittil ukjente 2-ftaliminoacetamido-5-ftaliminobenzofenon med i det vesentlige ekvimolar mengde hydrazin.

Fra norsk patent nr. 119.797 er det kjent en fremgangsmåte til fremstilling av 5-fenyl-1,4 3H-benzodiazepin-2(1H)-oner. Ifølge dette patent skal det til avspaltning av ftaliminogruppen i forbindelsen II med formel



II

anvendes minst to og helst tre molekvivalenter hydrazinhydrat, slik det fremgår av side 3 i patentet, idet det uttrykkelig angis at det ved anvendelse av en ekvimolar mengde ikke foregår omsetning av betydning.

Det skal altså ifølge dette patent anvendes et meget betydelig overskudd av det forholdsvis kostbare hydrazinhydrat og dette overskudd går tapt. I patentet forklares at det primært foregår en hydrazondannelse som forbruker det

første molekyl hydrazinhydrat og at dette er grunnen til at det skal anvendes overskudd.

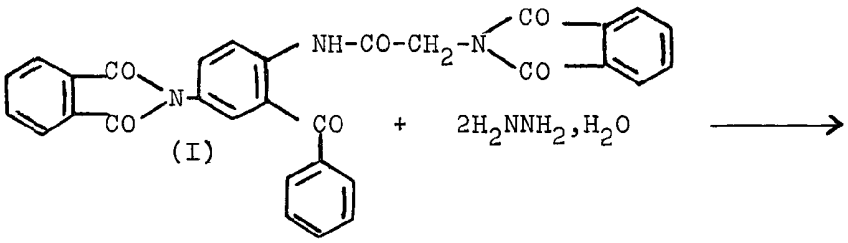
Bortsett fra tapet av overskytende hydrazinhydrat har videre anvendelsen av et slikt overskudd den ulempe å gi anledning til tjæredannelse, jfr. at det ifølge patentets eksempel 1 fåes en "blakket" reaksjonsblanding som nødvendiggjør en filtrering.

Videre skal ifølge samme eksempel i dette patent foregå en syrebehandling med etterfølgende nøytralisering. Denne syrebehandling har antagelig til formål å spalte den dannede hydrazongruppe som ville blokkere ringslutningen som forutsetter at ketogruppen er fri.

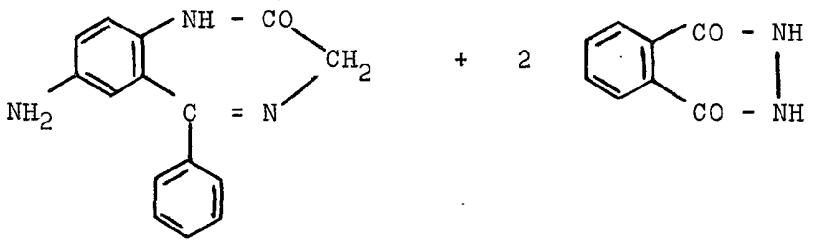
På denne bakgrunn må det anses meget overraskende at fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen kan gjennomføres direkte ved behandling av et hittil ukjent utgangsprodukt inneholdende dels den kjente alifatisk bundede ftaliminogruppe under anvendelse av en ekvimolar mengde hydrazinhydrat og et meget høyt utbytte. Man unngår hydrazondannelse og tap av hydrazin samt prosesstrinnene til spaltning av hydrazonet, hvilket må betegnes som et vesentlig teknisk fremskritt i forhold til de kjente.

Med den klare uttalelse i dette patent om at det skal anvendes minst 2 og helst 3 molekyler hydrazinhydrat bare til avspaltning av den alifatisk bundede ftaliminogruppe måtte det antas at et ennu større overskudd ville være nødvendig hvis ennu en ftaliminogruppe skulle avspaltes. Det er derfor meget overraskende at det overhodet ikke skal anvendes overskudd, men kun en i det vesentlig ekvimolar mengde hydrazinhydrat.

Omsetningen ifølge oppfinnelsen skjer etter følgende reaksjonsskjema:



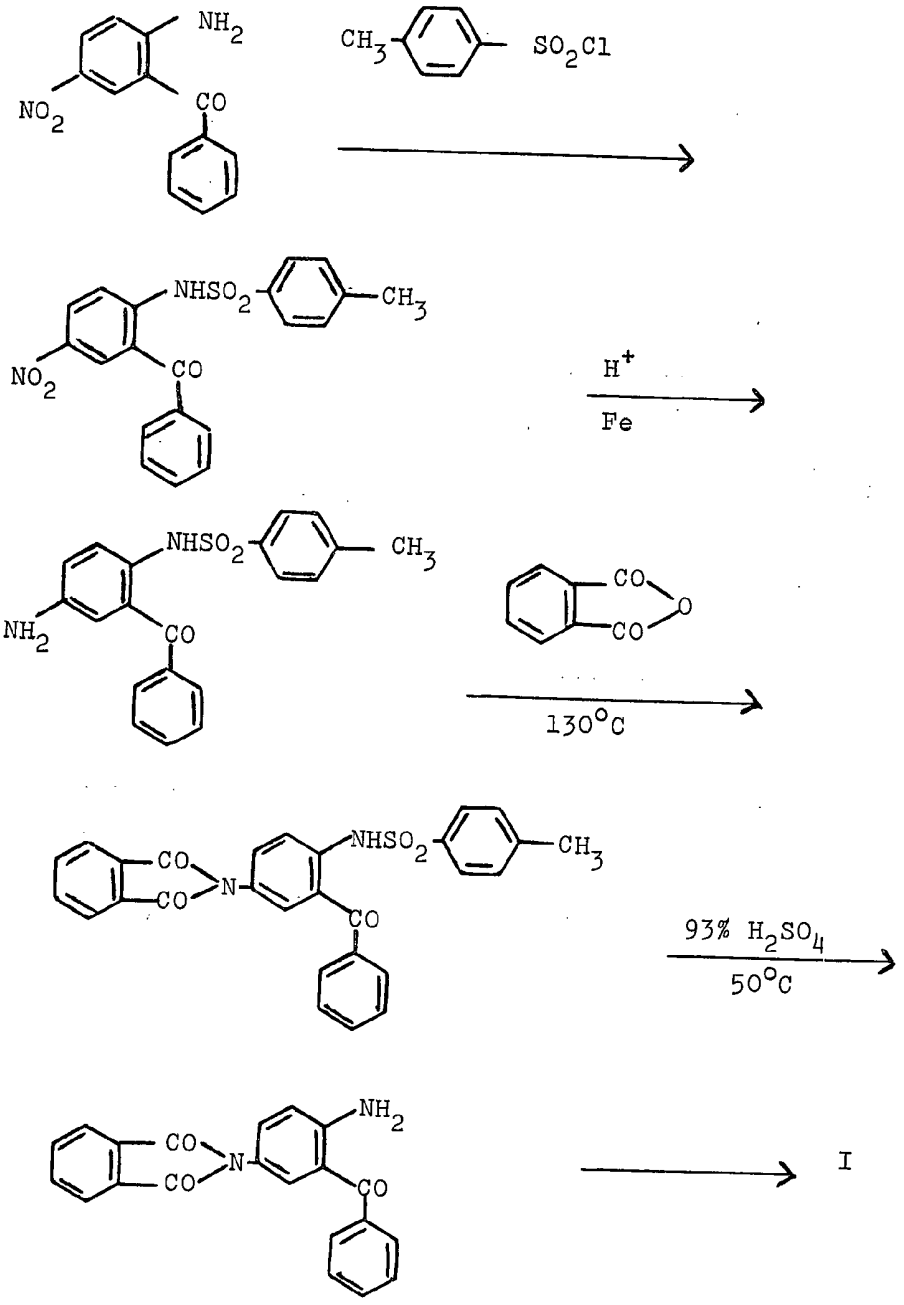
(I)



(II)

Det resulterende produkt med formel II har særlig betydning som mellomprodukt ved fremstilling av den tilsvarende 7-nitroforbindelse, nitrazepam.

Utgangsstoffet av formel I fremstilles lett av 2-amino-5-nitro-benzofenon i henhold til følgende reaksjonsskjema:


NH2
NO2
CO
CH3
SO2Cl
NHSO2
CH3
NO2
CO
H+
Fe
NHSO2
CH3
NH2
CO
CO
CO
O
130°C
CO
CO
N
NHSO2
CH3
CO
93% H2SO4
50°C
NH2
CO
CO
N
CO
I

De enkelte reaksjonstrinn er gjennomført på følgende måte.

2-toluensulfonamido-5-nitrobenzofenon.

24,2 g 2-amino-5-nitrobenzofenon ble oppløst i 200 ml tørr pyridin og satt til 19,1 g p-toluensulfonylklorid ved 0°C. Blandingen ble omrørt ved værelsetemperatur i 3 timer og deretter kokt under tilbakeløp i 1 time, hvoretter den ble avkjølt til 20°C og hellt over en blanding av is og vann. Krystallene ble suget fra og tørket. Utbyttet var 34 g, og en prøve hadde etter omkrystallisering fra etanol et smeltepunkt på 124-126°C.

2-toluensulfonamido-5-aminobenzofenon.

Til en omrørt blanding av 1600 ml vann, 135 ml iseddik og 170 g jernpulver ble det satt 170 g 2-toluensulfonamido-5-nitrobenzofenon porsjonsvis ved tilbakeløpstemperatur. Blandingen ble kokt i 10 timer under tilbakeløp og omrørt kraftig, avkjølt og filtrert. Bunnfallet ble vasket med vann og ekstrahert deretter med 3 x 1 liter varm xylen. Xylenoppløsningen ble tørket og kunne etter inndampning til ca. 1500 ml umiddelbart anvendes i den etterfølgende prosess. Innholdet av 2-toluensulfonamido-5-aminobenzofenon i oppløsningen vil normalt være 140 g. Stoffet har etter omkrystallisering av en blanding av dioksan og etanol smeltepunkt 183-185°C.

2-toluensulfonamido-5-ftaliminobenzofenon.

1,5 liter av ovennevnte xylenoppløsning, som inneholdt 140 g 2-toluensulfonamido-5-aminobenzofenon, ble anbragt i en beholder med omrører og vannutskiller. Det ble tilsatt 60 g ftalsyreanhydrid, og det ved reaksjonen dannede vann ble fjernet. Oppløsningen ble deretter inndampet i vakuum til tørrhet og inndampningsresten omkrystallisert fra etanol. Utbyttet var 158 g med smeltepunkt 187-189°C.

2-amino-5-ftaliminobenzofenon.

Til en blanding av 308 ml konsentrert svovelsyre og 21,5 ml vann ved 20°C ble det satt 154 g 2-toluensulfonamido-5-ftaliminobenzofenon under kraftig omrøring. Under vedvarende kraftig omrøring ble oppløsningen oppvarmet til 55°C i 40 min. og deretter hellt ut på en blanding av 1 kg knust is og 3 liter vann. De utskilte krystaller ble suget fra og vasket med vann. Utbyttet var 101 g. Ved omkrystallisering fra dioksan hadde forbindelsen et smeltepunkt på 210-211,5°C.

2-ftaliminoacetamido-5-ftaliminobenzofenon.

101 g 2-amino-5-ftaliminobenzofenon og 68 g ftalylglycylklorid i 1200 ml tørr etylenklorid ble kokt under tilbakeløp og omrøring i 10 timer, hvoretter reaksjonsblandingen ble avkjølt til 0°C, og de utskilte krystaller suget fra. Krystallene ble vasket med etylenklorid og tørket. Utbyttet var 152 g. Ved omkrystallisering av dioksan fremkom ovennevnte stoff som hvite krystaller med smeltepunkt på 261,4 - 265°C.

Analyse: N beregnet: 7,94%
N funnet: 7,93%.

Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen skal forklares ved hjelp av følgende eksempel.

Eksempel.

159 g (0,3 mol) 2-ftaliminoacetamido-5-ftaliminobenzofenon ble kokt under tilbakeløp med 36 g (0,72 mol) 100% hydrazinhydrat oppløst i 6000 ml etanol i 48 timer under tilbakeløp. Etter avkjøling til 10°C ble det suget fra ca. 84 g ftalsyrehydrazin, og den alkoholiske oppløsning inndampet til tørrhet. Inndampningsresten ble oppløst i 750 ml 80% eddiksyre ved 5°C, oppløsningen filtrert, og krystaller av 7-amino-5-fenyl-1,4-3H-benzodiazepin-2-(1H)-on ble utfelt ved tilsetning av ammoniakkvann til en pH-verdi på 7,2. Utbyttet var 68 g. Ved omkrystallisering fra n-butanol fremkom et rent, hvitt produkt med smeltepunkt 228 - 231°C.

P a t e n t k r a v :

Fremgangsmåte til fremstilling av 7-amino-5-fenyl-1,4-3H-benzodiazepin-2-(1H)-on, k a r a k t e r i s e r t v e d at 2-ftaliminoacetamido-5-ftaliminobenzofenon omsettes med i det vesentlige ekvimolar mengde hydrazin.