

(19) **DANMARK**



(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) **150513 B**



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(21) Patentansøgning nr.: **4967/78**

(51) Int.Cl.⁴: **C 07 D 498/04**
C 07 D 513/04

(22) Indleveringsdag: **08 nov 1978**

(24) Løbedag: **23 okt 1969**

(41) Alm. tilgængelig: **08 nov 1978**

(44) Fremlagt: **16 mar 1987**

(86) International ansøgning nr.: -

(62) Stamansøgning nr.: **5618/69**

(30) Prioritet: **24 okt 1968 JP 77500/68**

(71) Ansøger: ***SANKYO COMPANY LIMITED; Tokyo, JP.**

(72) Opfinder: **Ryuji *Tachikawa; JP, Hiromu *Takagi; JP, Tetsuo *Miyadera; JP, Toshiharu *Kamioka; JP,**
Mitsunobu *Fukunaga; JP, Yoichi *Kawano; JP.

(74) Fuldmægtig: **Internationalt Patent-Bureau**

(54) **Fremgangsmåde til fremstilling af benzodiazepin-**
forbindelser

DK 150513 B

Opfindelsen angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af benzodiazepinforbindelser med den almene formel I (se patentkravet), hvori R^1 , R^2 og R^3 kan være ens eller forskellige og hver betegner et hydrogenatom, 5 en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer, en alkoxygruppe med 1-4 carbonatomer, et halogenatom, en hydroxygruppe, en nitrogruppe, en cyangruppe, en trifluormethylgruppe, en aminogruppe, en N-monoalkylaminogruppe med 1-4 carbonatomer i alkyl delen, en N-dialkylaminogruppe med 1-4 carbonatomer i hver alkylgruppe, en carboxylgruppe, en alkoxy-carbonylgruppe med 1-4 carbonatomer i alkyl delen, en carbamoylgruppe, en N-monoalkylcarbamoylgruppe med 1-4 carbonatomer i alkyl delen, en N-dialkylcarbamoylgruppe med 1-4 carbonatomer i hver alkyl del, en alkylthiogruppe med 15 1-4 carbonatomer, en alkylsulfinylgruppe med 1-4 carbonatomer eller en alkylsulfonylgruppe med 1-4 carbonatomer, R^4 betegner et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer, en cycloalkylgruppe med 3-6 carbonatomer, eller en benzyl-, phenethyl-, phenyl- eller 20 naphthylgruppe, R^5 betegner et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer, A betegner en lige eller forgrenet alkylengruppe med 2-4 carbonatomer, og Y betegner et oxygenatom eller et svovlatom.

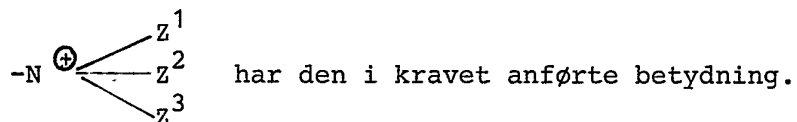
Benzodiazepinforbindelserne med ovenstående 25 formel I har, som det fremgår af dansk fremlæggelses-skrift nr. 141780, en udpræget psykosedativ virkning. Mere specielt udøver de såvel en beroligende som en antidepressiv virkning på det centrale nervesystem og frembringer ro og afslapning. Samtidig med at de har 30 sådanne værdifulde psykoleptiske egenskaber, udviser de omhandlede forbindelser en ekstremt lav toxicitet ved human applikation og har ringe tendens til at fremkalde bivirkninger.

Således er de omhandlede benzodiazepiner egnede 35 som blide beroligelsesmidler til lindring af forskellige psykoneurotiske depressioner.

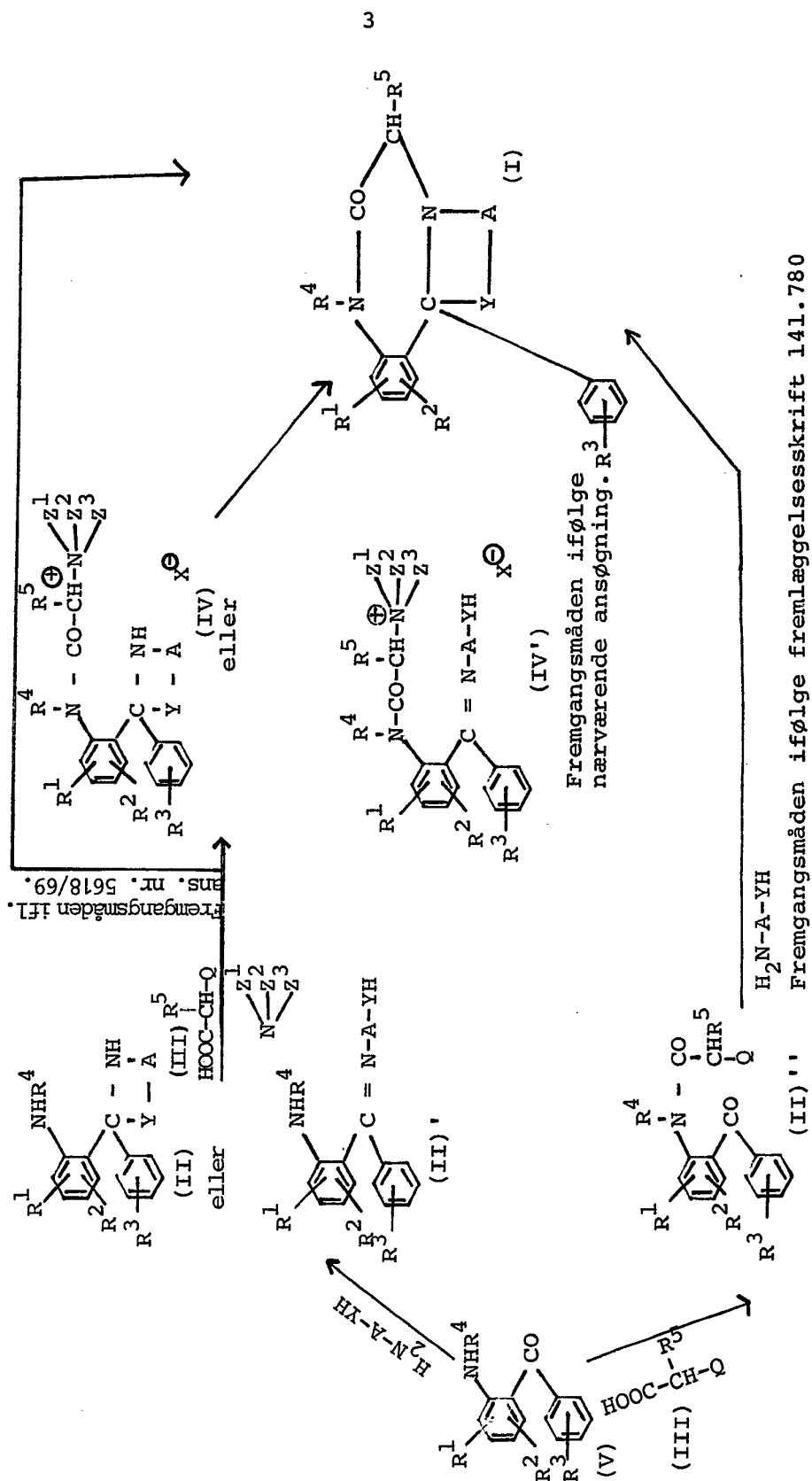
Fremgangsmåder til fremstilling af forbindelser med formlen I eller hermed beslægtede forbindelser ken-

des f.eks. fra dansk fremlæggeskrift nr. 141780. De kendte fremgangsmåder har imidlertid, som det vil blive forklaret nedenfor, visse ulemper, og det er ved opfindelsen tilsigtet at afhjælpe disse.

- 5 Det tilsigtede opnås ved en fremgangsmåde, som ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at man ved opvarmning ringslutter en forbindelse med formlen IV (se patentkravet) eller IV' (se patentkravet), hvori R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Y og A har den ovenfor anførte betydning,
- 10 X $\ominus$ betegner en anion, og gruppen



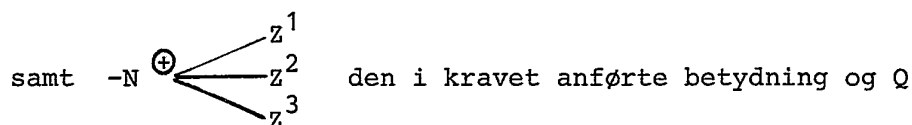
- 15 Denne fremgangsmåde har væsentlige fordele i forhold til de kendte. Til belysning af forskellene mellem denne fremgangsmåde og fremgangsmåden ifølge dansk fremlæggeskrift nr. 141780 anføres omstående skema:



Fremgangsmåden ifølge fremlæggesesskrift 141.780

4

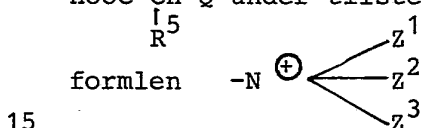
I dette skema har symbolerne R^1-R^5 , Y, A, X -



5

betegner et halogenatom eller en alkanoylsulfonyloxy-gruppe.

Som det fremgår af skemaet, kan udgangsmateria-
lerne for fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremkomme
10 som et biprodukt ved omsætning af en forbindelse med
formlen II eller II' med en forbindelse med formlen
HOOC-CH-Q under tilstedeværelse af en tertiær amin med



15

efter fremgangsmåden ifølge dansk patentansøgning nr.
5618/69.

Ved at ringslutte forbindelserne med formlen IV
eller IV' ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fås der
20 et øget udbytte af den totale syntese til fremstilling
af forbindelserne med formlen I udfra forbindelsen med
formlen V (se nævnte skema). Herved opnås, at der ved
den totale syntese af forbindelsen I ud fra formlen V
over mellemprodukterne II eller II' og anvendelse af
25 fremgangsmåden ifølge ansøgning nr. 5618/69 og frem-
gangsmåden ifølge opfindelsen fås et væsentligt bedre
udbytte, end hvad der opnås ved den tilsvarende syntese
over forbindelsen II" efter fremgangsmåden ifølge fremlæg-
gelsesskrift 141780. Dette gælder specielt, når symbolet A
30 betegner en forgrenet alkylengruppe.

Hertil kommer, at man ved at benytte den syntese-
vej, som inkorporerer anvendelse af fremgangsmåden i-
følge opfindelsen, undgår den besværlige isolering og
rensning af mellemproduktet II", som kræves i forbin-
35 delse med udøvelse af fremgangsmåden ifølge fremlæg-
gelsesskrift nr. 141780, og som skyldes, at
et overskud af reaktanten HOOC-CH-Q skal fjernes fuld-

R^5

stændigt før omsætningen med $H_2N-A-YH$.

Eksempler på anionen der gengives med $X^{\ominus}$ omfatter en uorganisk anion, såsom en chlorid-, bromid- eller sulfation, eller en organisk ion, såsom en acetat-, picrat-, benzoat- eller p-toluen-sulfonat-ion.

- 5 De kvaternære ammoniumsalte med formlen IV eller IV', der anvendes som udgangsmaterialer, fås i store mængder, når forbindelserne II eller II' omsættes med III ved en lav temperatur og under tilstedeværelse af et overskud af en aliphatisk, aromatisk eller heterocyclisk
- 10 tertiær amin. De kvaternære ammoniumsalte med formlerne IV eller IV' er tungt opløselige i vand, benzen, toluen og ether, således at de kan isoleres som et uopløseligt produkt ved ovennævnte ekstraktion, og de kan renses ved omkrystallisation fra et egnet organisk opløsningsmiddel,
- 15 såsom ethanol.

- De kvaternære ammoniumsalte omdannes let til benzodiazepinforbindelserne I ved opvarmning under fravær eller tilstedeværelse af et opløsningsmiddel. Når reaktionen udføres under fravær af et opløsningsmiddel
- 20 opvarmes krystaller af de kvaternære ammoniumsalte IV eller IV' til en temperatur i nærheden af deres smelte- eller sønderdelingstemperatur. Når reaktionen udføres under tilstedeværelse af et opløsningsmiddel, kan der med tilfredsstillende resultat anvendes et vilkårligt
- 25 organisk opløsningsmiddel, der ikke på skadelig måde påvirker reaktionen, og hvori udgangsmaterialet er opløseligt. Fortrinsvis anvendes højt kogende opløsningsmidler såsom p-cymen, dimethylformamid eller dimethylsulfoxid.

- 30 De kvaternære ammoniumsalte IV eller IV' opløses i ovennævnte opløsningsmiddel og opvarmes under atmosfærisk tryk eller under overtryk til en temperatur i nærheden af deres smelte- eller sønderdelingstemperatur. Opvarmningsperioden kan variere afhængigt af de
- 35 anvendte udgangsmaterialer. Efter afslutning af reaktionen kan det ønskede produkt I let udvindes fra reaktionsblandingen på sædvanlig måde. F.eks. kan, i til-

fælde af at der anvendes opløsningsmiddel, dette afdestilleres fra reaktionsblandingen. Reaktionsblandingen der fås ved at gennemføre reaktionen under fravær af opløsningsmidlet ekstraheres med dichlormethan eller chloroform. Ekstrakten tørres og opløsningsmidlet afdestilleres. Remanensen omkrystalliseres fra et passende opløsningsmiddel såsom ethanol, eller om ønsket anvendes silicagelchromatografi før omkrystallisationen.

Forbindelserne med formlen II og II' eller blandingen heraf kan fremstilles som angivet i dansk patentansøgning nr. 5618/69.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere ved hjælp af nedenstående udførelseseksempler.

15 Eksempel 1

7-Chlor-5-phenyl-[5,4-b]-oxazolidino-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on.

5,3 g N-[4-chlor-2-(2'-phenyl-2'-oxazolidinyl)-phenyl]-carbamoylmethyl-triethylammoniumbromid i 40 ml dimethylformamid blev opvarmet under tilbagesvaling i 24 timer. Opløsningsmidlet blev afdestilleret fra reaktionsblandingen, og remanensen ekstraheret med dichlormethan. Dichlormethanekstrakten blev vasket med vand og tørret over vandfri natriumsulfat, hvorpå opløsningsmidlet blev afdestilleret. Remanensen blev omkrystalliseret 2 gange fra ethanol til opnåelse af krystaller af det ønskede produkt med smeltepunkt 174-176° C.

Eksempel 2

30 7-Chlor-5-phenyl-[5,4-b]-5'methyloxazolidino-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on.

3,1 g N-[4-chlor-2-(2'-phenyl-5'methyl-2'oxazolidinyl)-phenyl]-carbamoyl-methyl-pyridiniumbromid blev opvarmet til 180-200 C i 1 time. Efter afslutning af reaktionen blev reaktionsblandingen ekstraheret med chloroform. Chloroformekstrakten blev vasket med vand og tørret over vandfrit natriumsulfat, hvorpå opløsningsmidlet blev afdestilleret. Remanensen blev omkrystalliseret fra

ethanol til opnåelse af krystaller af det ønskede produkt med smp. 186,5-188°C.

Eksempel 3

5 7-Nitro-5-phenyl-[5,4-b]-5'-methyloxazolidino-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on.

På lignende måde som beskrevet i eksempel 2, men ved anvendelse af N-[4-nitro-2-(2'-phenyl-5'-methyl-2'-oxazolidinyl)-phenyl]-carbomoylmethyl-dimethylanilinium-
10 bromid i stedet for N-[4-chlor-2-(2'-phenyl-5'-methyl-2'-oxazolidinyl)-phenyl]-carbomoylmethyl-pyridiniumbromid, fremstilles den i overskriften nævnte forbindelse med smeltepunkt 208-209°C.

Eksempel 4

15 7-Chlor-5-(2"-fluorphenyl)-[5,4-b]-oxazolidino-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on.

På lignende måde som beskrevet i eksempel 1, men ved anvendelse af N-[4-chlor-2-(2'-o-fluorphenyl-2'-oxazolidinyl)-phenyl]-carbomoylmethyl-pyridiniumbromid og
20 p-cymen i stedet for N-[4-chlor-2-(2'-phenyl-2'-oxazolidinyl)-phenyl]-carbomoyl-methyl-triethylammoniumbromid og dimethylformamid, fremstilles den i overskriften nævnte forbindelse med smeltepunkt 181-183°C.

25

Eksempel 5

7-Brom-5-(2"-chlorphenyl)-[5,4-b]-5'-methyloxazolidino-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on.

På lignende måde som beskrevet i eksempel 2, men
30 ved anvendelse af N-[4-brom-2-(2'-o-chlorphenyl-5'-methyl-2'-oxazolidinyl)-phenyl]-carbomoylmethyl-dimethylaniliniumbromid i stedet for N-[4-chlor-2-(2'-phenyl-5'-methyl-2'-oxazolidinyl)-phenyl]-carbomoylmethyl-pyridiniumbromid, fremstilles den i overskriften nævnte forbindelse
35 delse med smeltepunkt 196-198°C under sønderdeling.

Eksempel 6

7-Chlor-5-(4"-nitrophenyl)-[5,4-b]-5'-methyloxazolidino-

2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on.

På lignende måde som beskrevet i eksempel 2, men ved anvendelse af N-[4-chlor-2-(2'-p-nitrophenyl-5'-methyl-2'-oxazolidinyl)-phenyl]-carbamoylmethyl-pyridinium-5 p-toluensulfonat i stedet for N-[4-chlor-2-(2'-phenyl-5'-methyl-2'-oxazolidinyl)-phenyl]-carbamoylmethyl-pyridiniumbromid, fremstilles den i overskriften nævnte forbindelse med smeltepunkt 193-195°C.

10 Eksempel 7

7-Chlor-5-(2"-chlorphenyl)-[5,4-b]-oxazolidino-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on.

På lignende måde som beskrevet i eksempel 2, men ved anvendelse af N-[4-chlor-2-(2'-o-chlorphenyl-2'-oxazolidinyl)-phenyl]-carbamoylmethyl-pyridiniumbromid i 15 stedet for N-[4-chlor-2-(2'-phenyl-5'-methyl-2'-oxazolidinyl)-phenyl]-carbamoyl-methyl-pyridiniumbromid, fremstilles den i overskriften nævnte forbindelse med smeltepunkt 201-204°C under sønderdeling.

20

Eksempel 8

7-Chlor-5-(2"-chlorphenyl)-[5,4-b]-5'methyloxazolidinyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on.

På lignende måde som beskrevet i eksempel 2, men 25 ved anvendelse af N-[4-chlor-2-(2'-o-chlorphenyl-5'-methyl-2'-oxazolidinyl)-phenyl]-carbamoylmethyl-pyridiniumbromid i stedet for N-[4-chlor-2-(2'-phenyl-5'-methyl-2'-oxazolidinyl)-phenyl]-carbamoylmethyl-pyridiniumbromid, fremstilles den i overskriften nævnte forbindelse med 30 smeltepunkt 190-192°C.

Eksempel 9

7-Chlor-1-methyl-5-(2"-chlorphenyl)-[5,4-b]-oxazolidino-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on.

35 På lignende måde som beskrevet i eksempel 2, men ved anvendelse af N-[4-chlor-2-(2'-o-chlorphenyl-2'-oxazolidinyl)-phenyl]-N-methyl-carbamoylmethyl-dimethyl-aniliniumchlorid i stedet for N-[4-chlor-2-(2'-phenyl-5'-me-

thyl-2'-oxazolidinyl)-phenyl]-carbamoylmethyl-pyridinium-bromid, fremstilles den i overskriften nævnte forbindelse med smeltepunkt 155-158°C.

5 Eksempel 10

7-Chlor-5-(2"-tolyl)-[5,4-b]-5'-methyloxazolidino-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on.

På lignende måde som beskrevet i eksempel 2, men ved anvendelse af N-[4-chlor-2-(2'-o-tolyl-5'-methyl-2'-oxazolidinyl)-phenyl]-carbamoylmethyl-pyridinium-bromid i
10 stedet for N-[4-chlor-2-(2'-phenyl-5'-methyl-2'-oxazolidinyl)-phenyl]-carbamoylmethyl-pyridiniumbromid, fremstilles den i overskriften nævnte forbindelse med smeltepunkt 203-205°C.

15

Eksempel 11

7-Chlor-5-phenyl-[5,4-b]-tetrahydro-2H-1,3-oxazino-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzo-diazepin-2-on.

På lignende måde som beskrevet i eksempel 2, men
20 ved anvendelse af N-[4-chlor-2-(2'-phenyl-2'-tetrahydro-2H-1,3-oxazinyl)-phenyl]-carbamoylmethyl-pyridiniumbromid i stedet for N-[4-chlor-2-(2'-phenyl-5'-methyl-2'-oxazolidinyl)-phenyl]-carbamoylmethyl-pyridiniumbromid, fremstilles den i overskriften nævnte forbindelse med
25 smeltepunkt 220,5-223°C.

Eksempel 12

7,9-Dimethyl-5-phenyl-[5,4-b]-5'-methyloxazolidino-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on.

På lignende måde som beskrevet i eksempel 1, men ved anvendelse af N-[4,6-dimethyl-2-(2'phenyl-5'methyl-2'-oxazolidinyl)-phenyl]-carbamoylmethyl-pyridiniumchlorid i stedet for N-[4-chlor-2-(2'-phenyl-2'-oxazolidinyl)-phenyl]-carbamoyl-methyl-triethylammoniumbromid, fremstil-
35 les den i overskriften nævnte forbindelse med smeltepunkt 271-273°C.

Eksempel 13

9-Methyl-7-chlor-5-phenyl-[5,4-b]-5'-methyloxazolidino-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on.

5 På lignende måde som beskrevet i eksempel 2, men ved anvendelse af N-[4-chlor-6-methyl-2-(2'-phenyl-5'-methyl-2'-oxazolidinyl)-phenyl]-carbamoylmethyl-di-methylaniliniumbromid i stedet for N-[4-chlor-2-(2'-phenyl-5'-methyl-2'-oxazolidinyl)-phenyl]-carbamoylmethyl-pyridiniumbromid, fremstilles den i overskriften nævnte forbindelse med smeltepunkt 252-253°C.

Eksempel 14

7-Chlor-5-phenyl-[5,4-b]-thiazolidino-2,3,4,5-tetrahydro-15 1H-1,4-benzodiazepin-2-on.

På lignende måde som beskrevet i eksempel 2, men ved anvendelse af N-[4-chlor-2-(2'-phenyl-2'-thiazolidinyl)-phenyl]-carbamoylmethyl-pyridiniumbromid i stedet for N-[4-chlor-2-(2'-phenyl-5'-methyl-2'-oxazolidinyl)-20 phenyl]-carbamoyl-methyl-pyridiniumbromid, fremstilles den i overskriften nævnte forbindelse med smeltepunkt 241-243°C.

Eksempel 15

25 7-Chlor-1-ethyl-5-phenyl[5,4-b]-5'-methyloxazolidino-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on.

På lignende måde som beskrevet i eksempel 2, men ved anvendelse af N-[4-chlor-2-(2'-phenyl-5'-methyl-2'-oxazolidinyl)-phenyl]-N-ethylcarbamoylmethyl-pyridinium-30 chlorid i stedet for N-[4-chlor-2-(2'-phenyl-5'-methyl-2'-oxazolidinyl)-phenyl]-carbamoylmethyl-pyridiniumbromid, fremstilles den i overskriften nævnte forbindelse med smeltepunkt 158-160°C.

35 Eksempel 16

7-Chlor-3-methyl-5-phenyl-[5,4-b]-5'-methyloxazolidino-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4benzodiazepin-2-on.

På lignende måde som beskrevet i eksempel 2, men

ved anvendelse af α -methyl-N-[4-chlor-2-(2'-phenyl-5'-methyl-2'-oxazolidinyl)-phenyl]-carbamoylmethyl-pyridiniumbromid i stedet for N-[4-chlor-2-(2'-phenyl-5'-methyl-2'-oxazolidinyl)-phenyl]-carbamoylmethyl-pyridiniumbromid, fremstilles den i overskriften nævnte forbindelse med smeltepunkt 216-217°C.

Eksempel 17

7-Chlor-3-ethyl-5-phenyl-[5,4,b]-oxazolidino-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on.

På lignende måde som beskrevet i eksempel 2, men ved anvendelse af α -ethyl-N-[4-chlor-2-(2'-phenyl-2'-oxazolidinyl)-phenyl]-carbamoylmethyl-pyridiniumbromid i stedet for N-[4-chlor-2-(2'-phenyl-5'-methyl-2'-oxazolidinyl)-phenyl]-carbamoylmethyl-pyridiniumbromid, fremstilles den i overskriften nævnte forbindelse med smeltepunkt 183-184°C.

Eksempel 18

7-Chlor-1-benzyl-5-phenyl-[5,4-b]-5'-methyloxazolidino-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on.

På lignende måde som beskrevet i eksempel 2, men ved anvendelse af N-[4-chlor-2-(2'-phenyl-5'-methyl-2'-oxazolidinyl)-phenyl]-N-benzylcarbamoylmethyl-pyridiniumbromid i stedet for N-[4-chlor-2-(2'-phenyl-5'-methyl-2'-oxazolidinyl)-phenyl]-carbamoylmethyl-pyridiniumbromid, fremstilles den i overskriften nævnte forbindelse med smeltepunkt 154-157°C.

Eksempel 19

7-Chlor-5-phenyl-[5,4-b]-5'-methyloxazolidino-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on.

En blanding af 11,8 g 5-chlor-2-aminobenzophenon og 12,0 g isopropanolamin blev opvarmet til 170-180°C i 4 timer. Efter fjernelse af overskydende isopropanolamin ved destillation under reduceret tryk blev 150 ml dioxan og 8,0 g pyridin sat til den olieagtige remanens der hovedsageligt indeholdt 2-(5-chlor-2-aminophenyl)-2-phenyl-

methyloxazolidin. Til den resulterende opløsning sættes under køling i isvand 12,2 g bromacetylbromid dråbe for dråbe under omrøring. Under tilsætningen af dette reagens blev temperaturen af reaktionsblandingen holdt under 20°

- 5 C. Blandingen blev omrørt ved stuetemperatur i yderligere 3 timer. Ved afslutningen af dette tidsrum blev der tilsat 300 ml toluen og 250 ml vand, hvorpå blandingen blev omrystet og henstillet. Blandingen adskilte sig i 3 lag, nemlig et øvre organisk lag, et herunder liggende vandigt
- 10 lag og et lag af et udfældet olieagtigt stof. Det øvre organiske lag blev isoleret og tørret over vandfri natriumsulfat, hvorpå opløsningsmidlet blev afdestilleret. Remanensen blev omkrystalliseret fra ethanol til opnåelse af det ønskede produkt med smeltepunkt 186,5-188°C.
- 15 Det olieagtige lag der blev adskilt fra reaktionsblandingen blev vasket med en ringe mængde toluen og vand, tilsat ethanol til opnåelse af et mikrokrySTALLINSK stof. Efter filtrering, vaskning med ethanol og tørring, blev der opnået mikrokrySTALLER af N-[4-chlor-2-(2'-phenyl-5'-
- 20 methyl-2'-oxazolidinyl)-phenyl]-carbamoyl-methyl-pyridiniumbromid.

3,1 g af dette pyridiniumsalt blev opvarmet til 180-200° C i ca. 1 time. Efter afslutning af reaktionen blev reaktionsblandingen ekstraheret med chloroform.

- 25 Chloroformekstrakten blev vasket med vand og tørret over vandfri natriumsulfat, hvorpå opløsningsmidlet blev afdestilleret. Remanensen blev omkrystalliseret fra ethanol til opnåelse af det ønskede produkt.

30 Eksempel 20

7-Chlor-5-(2"-chlorphenyl)-[5,4-b]-5'methyloxazolidino-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on.

- På lignende måde som beskrevet i eksempel 19, men ved at anvende 5-chlor-2-amino-o-chlorbenzophenon i
- 35 det for 5-chlor-2-aminobenzophenon, blev pyridiniumsaltet, dvs. N-[4-chlor-2-(2'-o-chlorphenyl-5'-methyl-2'-oxazolidinyl)-phenyl]-carbamoylmethyl-pyridiniumbromid, samt det ønskede produkt med smeltepunkt 190-192°C, op-

nået.

Eksempel 21

7-Chlor-1-ethyl-5-phenyl-[5,4-b]-5'-methyloxazolidino-
5 2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on.

På lignende måde som beskrevet i eksempel 19, men ved at anvende 5-chlor-2-ethylaminobenzophenon og triethylamin i stedet for 5-chlor-2-aminobenzophenon og pyridin, blev det kvarternære ammoniumsalt, d.v.s. [N- 4-
10 chlor-2-(2'-phenyl-5'-methyl-2'-oxazolidinyl)-phenyl]-N-ethylcarbonylmethyl-triethylammoniumbromid, og det ønskede produkt med smeltepunkt 158-160°C, opnået.

Eksempel 22

15 7-Chlor-5-phenyl-[5,4-b]-oxazolidino-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on.

På lignende måde som beskrevet i eksempel 19, men ved at anvende 2-amino-ethanol og triethylamin i stedet for isopropanolamin og pyridin, blev fremstillet det
20 kvarternære ammoniumsalt, d.v.s. N-[4-chlor-2(2'-phenyl-2'-oxazolidinyl)-phenyl]-carbamoylemethyl-triethylammoniumbromid, og det ønskede produkt med smeltepunkt 174 - 176°C.

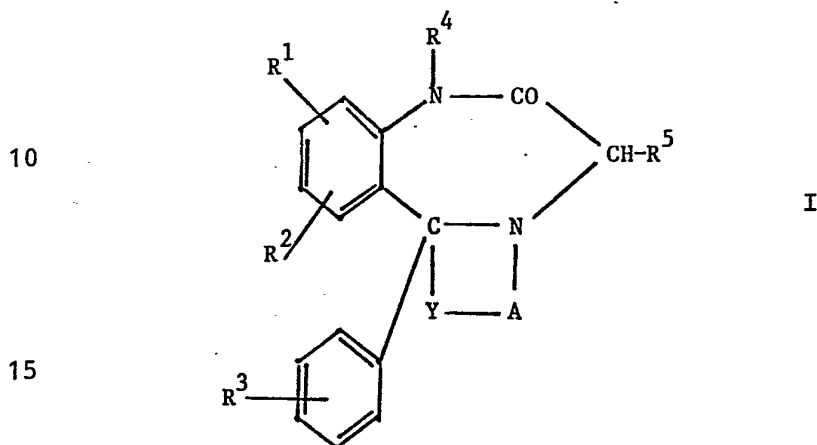
25 Eksempel 23

7-Chlor-3-ethyl-5-phenyl-[5,4-b]-oxazolidino-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on.

På lignende måde som beskrevet i eksempel 19, men ved at anvende 2-aminoethanol og α -brom-n-butyrylchlorid
30 i stedet for isopropanolamin og bromacetylbromid, blev fremstillet pyridiniumsaltet, d.v.s. α -ethyl-N-[4-chlor-2-(2'-phenyl-2'-oxazolidinyl)-phenyl]-carbamoylemethyl-pyridiniumbromid, samt det ønskede produkt med smeltepunkt 183-184°C.

P A T E N T K R A V

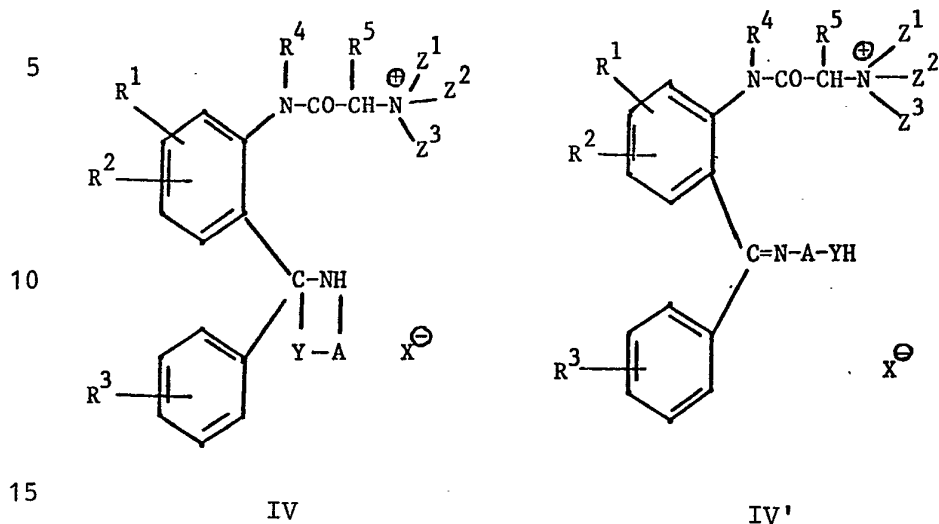
Fremgangsmåde til fremstilling af benzodiazepin-
5 forbindelser med den almene formel I



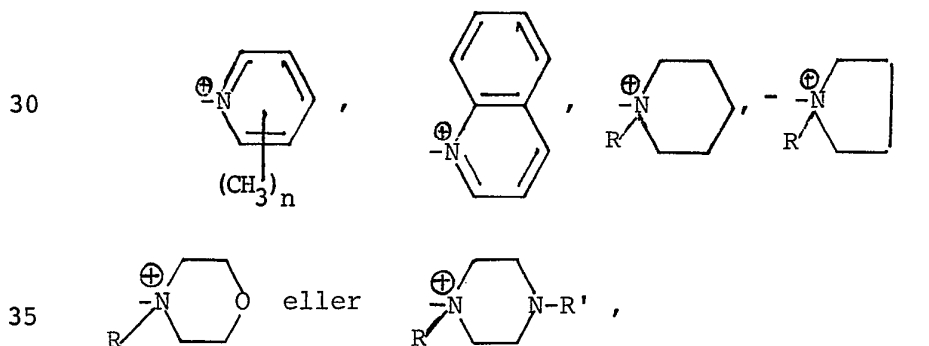
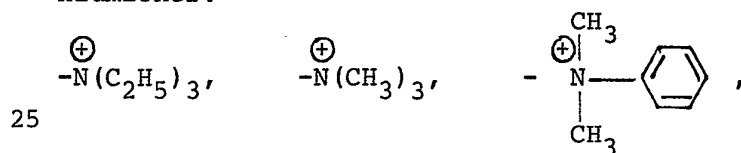
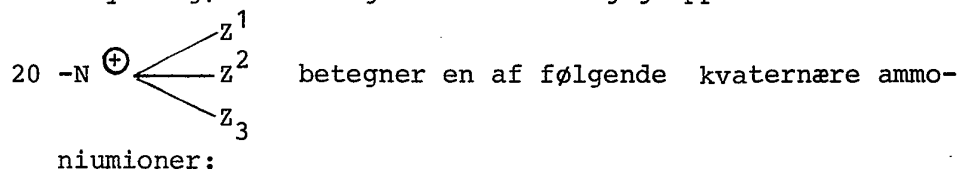
hvor R^1 , R^2 og R^3 kan være ens eller forskellige og
20 hver betegner et hydrogenatom, en alkylgruppe med 1-4
carbonatomer, en alkoxygruppe med 1-4 carbonatomer, et
halogenatom, en hydroxygruppe, en nitrogruppe, en cyan-
gruppe, en trifluormethylgruppe, en aminogruppe, en N-
monoalkylaminogruppe med 1-4 carbonatomer i alkyl-
25 den, en N-dialkylaminogruppe med 1-4 carbonatomer i hver al-
kylgruppe, en carboxylgruppe, en alkoxy-carbonylgruppe
med 1-4 carbonatomer i alkyl-
delen, en carbamoylgruppe,
en N-monoalkylcarbamoylgruppe med 1-4 carbonatomer i al-
kyl-
30 den, en N-dialkylcarbamoylgruppe med 1-4 carbonato-
mer i hver alkyl-
del, en alkylthiogruppe med 1-4 carbon-
atomer, en alkylsulfinylgruppe med 1-4 carbonatomer el-
ler en alkylsulfonylgruppe med 1-4 carbonatomer, R^4 be-
tegner et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1-4 car-
bonatomer, en cycloalkylgruppe med 3-6 carbonatomer, el-
35 ler en benzyl-, phenethyl-, phenyl- eller naphthylgruppe,
 R^5 betegner et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1-4
carbonatomer, A betegner en lige eller forgrenet alkyl-
gruppe med 2-4 carbonatomer, og Y betegner et oxygenatom

15

eller et svovlatom, k e n d e t e g n e t ved, at man ved opvarmning ringslutter en forbindelse med formelen IV eller IV'



hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Y og A har den ovenfor anførte betydning, $X^\ominus$ betegner en anion og gruppen



hvor R betegner en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer,
 R' betegner hydrogen eller en alkylgruppe med 1-4 carbon-
atomer og n betegner et helt tal fra 0 til 3.

Fremdragne publikationer:

DK ans. nr. 5768/68 (patent nr. 141780).