

NORGE



**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

Utlekningsskrift nr. 127349

Int. Cl. C 07 d 53/06 Kl. 12p-10/01

Patentsøknad nr. 3021/71 Inngitt 12.8.1971

Løpedag 17.11.1969

Søknaden alment tilgjengelig fra 20.5.1970

Søknaden utlagt og utlegningsskrift utgitt 12.6.1973

Prioritet begjært fra: 18.11.1968 USA,
nr. 776775

Avdelt fra søknad nr. 4554/69

F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft,
Grenzacherstrasse 124-184, Basel, Sveits.

Oppfinnere: George Francis Field; 33 McKinley Avenue,
West Caldwell, N.J. og Leo Henryk Sternbach,
10 Woodmont Road, Upper Montclair, N.J., USA.

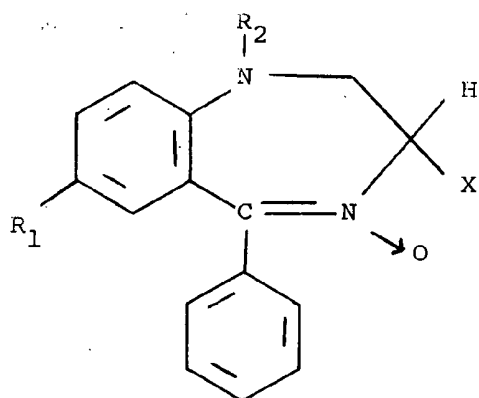
Fullmektig: A/S Oslo Patentkontor Dr. ing. K. O. Berg.

Forbindelser for anvendelse som mellomprodukter ved fremstillingen av terapeutisk virksomme 1,4-benzodiazepiner.

Nærværende oppfinnelse vedrører nye forbindelser med den generelle formel

127349

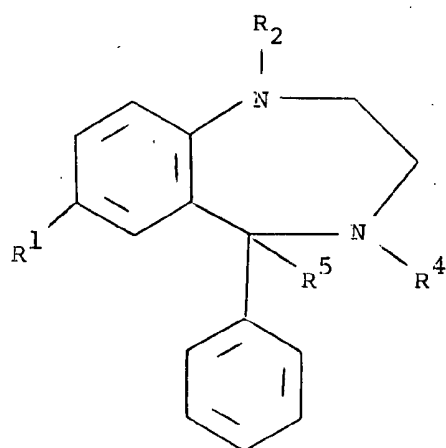
2



II

hvor R_1 betyr halogen,
 R_2 hydrogen eller metyl, og
 X lavere alkoksy eller lavere acyloksy.

De nye forbindelser kan anvendes som mellomprodukter. F.eks.
 får man terapeutisk verdifulle forbindelser med den generelle
 formel

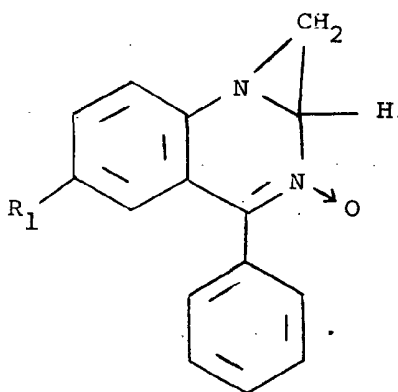


I

hvor R_1 og R_2 har de foran angitte betydninger,
 R_4 betyr hydroksy og
 R_5 hydrogen eller

R_4 og R_5 betyr sammen en ytterligere C-N-binding, idet man behandler en forbindelse med den generelle formel II med et komplekst metallhydrid som litiumaluminiumhydrid eller diisobutylaluminiumhydrid og, hvis ønsket, dehydratiserer en oppnådd forbindelse.

Forbindelser med formel II lar seg fremstille ved ringåpning av en aziridinoforbindelse med den generelle formel



III

hvor R_1 har den under formel II angitte betydning,

idet man som middel for åpning av ringen anvender en forbindelse med den generelle formel

BX

hvor B betyr hydrogen eller et alkalimetallatom, f.eks. natrium og

X har foran angitte betydning.

Forbindelser som omfattes av den generelle formel BX er enten syrer som eddiksyre, hvor B betyr hydrogen og X en acetoksygruppe, eller propionylloxy eller andre lavere alkanoyloxy-

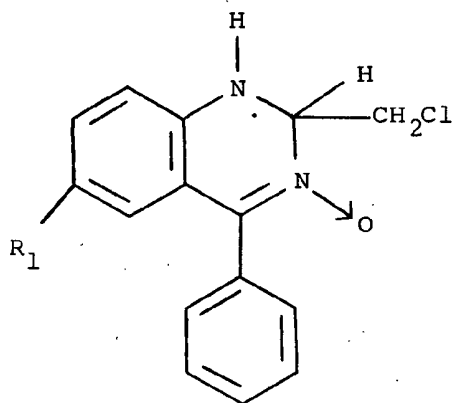
127349

4

grupper, hvor B tilsvarende betyr hydrogen og X en propionyl-
oksy- eller en tilsvarende lavere alkanoyloksygruppe, eller en
base, hvor B f.eks. betyr natrium og X f.eks. etoksy.

Denne reaksjon gjennomføres hensiktsmessig i nærvær av et opp-
løsningsmiddel som f.eks. en lavere alkanol som etanol eller
en eter som etyleter eller andre inerte oppløsningsmidler som
hydrokarboner eller halogenerte hydrokarboner som benzen eller
kloroform. Temperaturen er intet kritisk aspekt ved gjennom-
føringen av denne reaksjon, dog er det generelt å tilstrebe og
arbeide i et temperaturområde mellom ca. -70 og 80°C , særlig
foretrukket mellom 10 og 30°C .

Forbindelser med formel II, hvor X betyr en alkoksygruppe, lar
seg fremstille etter en annen fremgangsmåte. Ved denne frem-
gangsmåte omsettes en forbindelse med den generelle formel



IV

hvor R_1 har den under formel II angitte
betydning,

med en sterk base, f.eks. natriumalkoksyd, fortrinnsvis natrium-
etylal i nærvær av en lavere alkanol, f.eks. etanol, og man får
de foran beskrevne forbindelser med formel II. Denne reaksjon
gjennomføres i et inert oppløsningsmiddel som en eter, f.eks.
tetrahydrofuran, i et temperaturområde mellom omtrent -70 og
 80°C , særlig foretrukket ved romtemperatur.

For det tilfelle at i en forbindelse med den generelle formel

II R_2 skal bety en metylgruppe, kan en tilsvarende forbindelse med formel II, hvor R_2 betyr hydrogen, underkastes en metylering, idet man overfører denne forbindelse med formel II enten i nærvær av et inert organisk oppløsningsmiddel med et alkaliamid (f.eks. litiumamid), et alkalihydrid (f.eks. natriumhydrid) eller et alkalialkoholat (f.eks. natriummetylal) i løsting til et alkalisalt, hvorved toluen, dimetylformamid osv. kan finne anvendelse som inert oppløsningsmiddel, og deretter behandles dette alkalimetallderivat med et metyleringsmiddel. Egnede metyleringsmidler er f.eks. dimetylsulfat eller metylhalogenider som metyljodid.

Uttrykket "lavere alkoksy" omfatter rettkjededde og forgrenede hydrokarbongrupper med 1 - 7, fortrinnsvis 1 - 4 karbonatomer, som inneholder en oksygenfunksjon slik som metoksy, etoksy osv. Uttrykket "halogen" omfatter alle 4 halogenatomer dvs. klor, brom, fluor og jod, når intet annet uttrykkelig er angitt, idet klor er et foretrukket halogenatom. Uttrykket "lavere acyloksy" omfatter grupper som

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-O-C-} \end{array}$$
 lavere alkyl. En foretrukket lavere acyloksygruppe er acetoksygruppen.

De følgende eksempler illustrerer oppfinnelsen. Alle temperaturer er angitt i Celsiusgrader.

EKSEMPEL 1

Under omrøring tilsettes til en suspensjon av 13,4 g (49,6 mmol) 7-klor-1,3-dihydro-5-fenyl-2H-azirino[1,2-a]kinazolin-4-oksyd i 300 ml eter 3 ml (50 mmol) eddiksyre. Blandingen omrøres ytterligere 3 timer og deretter filtreres det gule bunnfall fra. Man får 3-acetoksy-7-klor-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-4-oksyd som smelter ved 99 - 100° under spaltning. Omkrystallisering fra metylenklorid/heksan gir gule nåler med et smeltepunkt på 98 - 100° (spaltning).

EKSEMPEL 2

En oppløsning av 2,16 g (8 mmol) 7-klor-1,3-dihydro-5-fenyl-2H-azirino[1,2-a]kinazolin-4-oksyd i 200 ml etanol og 8 ml 1-n natriumhydroksydoppløsning oppvarmes 2 timer under tilbakeløp. Reaksjonsblandingen avkjøles, nøytraliseres med 1-n saltsyre, helles i 800 ml vann og ekstraheres tre ganger med metylenklorid. Metylenkloridekstraktene vaskes tre ganger med vann og deretter med saltoppløsning og tørkes over natriumsulfat. Metylenkloridet trekkes av i vakuum, og resten omkrystalliseres fra benzen/heksan. Man får 7-klor-3-etoksy-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-4-oksyd, som etter omkrystallisering fra etanol faller ut i form av gule nåler som smelter ved 196 - 199° under spaltning.

EKSEMPEL 3

Til en oppløsning av 3,55 g (11,6 mmol) 6-klor-2-klor-metyl-1,2-dihydro-4-fenylkinazolin-3-oksyd i 100 ml tetrahydrofuran tilsettes 0,55 g av en 50 %'ig dispersjon av natriumhydrid i mineralolje og 5 ml etanol, og blandingen står til henstand 2 dager ved romtemperatur. Deretter nøytraliseres med eddiksyre, fortynnes med vann og tetrahydrofuranet destilleres av i vakuum. Den vandige fase dekanteres, og resten omkrystalliseres fra eter. Ytterligere omkrystallisasjon fra etylacetat gir 7-klor-3-etoksy-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-4-oksyd som smelter ved 185 - 190° under spaltning. Ytterligere omkrystallisering fra etylacetat gir et preparat som smelter ved 196 - 199°. Infrarødspektret av denne forbindelse er identisk med det av forbindelsen som fremstilles ifølge

eksempel 2.

EKSEMPEL 4

Til en oppløsning av 3,16 g (10 mmol) 7-klor-3-etoksy-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-4-oksyd i 100 ml tørt dimetylformamid tilsettes 0,58 g (12 mmol) av en 50 %'ig dispersjon av natriumhydrid i mineralolje, og blandingen røres deretter om 10 minutter ved romtemperatur. Deretter tilsettes 2 g (14 mmol) metyljodid og omrøres videre 3 timer. Reaksjonsblandingen fortynnes med 500 ml vann og ekstraheres så med metylenklorid. Metylenkloridekstraktene vaskes med vann, tørkes over natriumsulfat og dampes inn i vakuum. Det blir tilbake en gul olje.

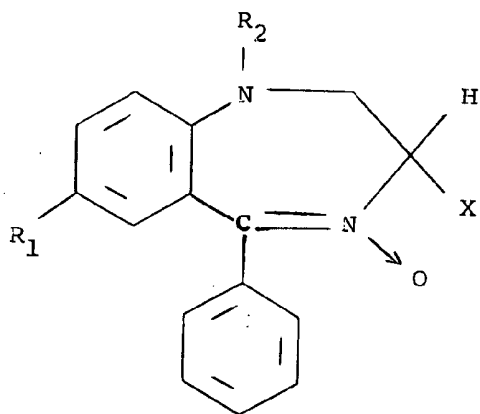
Til en oppløsning av 2,4 g av den ifølge forskriften i foran nevnte avsnitt oppnådde gule olje i 125 ml tørt tetrahydrofuran tilsettes 0,3 g litiumaluminiumhydrid, og blandingen omrøres 1 time ved romtemperatur. Det overskytende litiumaluminiumhydrid ødelegges ved tilsetning av etylacetat og mettet bikarbonatoppløsning. De utfelte uorganiske salter filtreres fra og vaskes ut med tetrahydrofuran. Det organiske skikt av filtratet skilles fra, tørkes over natriumsulfat og dampes inn i vakuum. Resten krystalliseres fra vandig metanol, og krystallisatet omkrystalliseres fra cykloheksan. Man får 7-klor-2,3,4,5-tetrahydro-4-hydroksy-1-metyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin med et smeltepunkt på 137 - 140°. Identifiseringen finner sted ved blandingssmeltepunkt og sammenligning av de infrarødspektrene med et autentisk preparat.

127349

8

P a t e n t k r a v

Forbindelser for anvendelse som mellomprodukter ved fremstillingen av terapeutisk virksomme 1,4-benzodiazepiner, karakterisert ved den generelle formel



hvor R_1 betyr halogen,
 R_2 hydrogen eller metyl, og
X lavere alkoksy eller lavere acyloksy.

Anførte publikasjoner: -