



NORGE

(19) [NO]

[B] (12) UTLEGNINGSSKRIFT (11) Nr. 164238

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

(51) Int. Cl.⁸ C 07 D 471/04

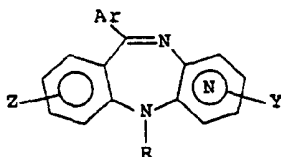
(21) Patentsøknad nr.	851351	(86) Internasjonal søknad nr.	-
(22) Inngivelsesdag	02.04.85	(86) Internasjonal inngivelsesdag	-
(24) Løpedag	02.04.85	(85) Videreforingsdag	-
(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.		(41) Alment tilgjengelig fra	07.10.85
		(44) Utlegningsdag	05.06.90
(71)(73) Søker/Patenthaver	A.H. ROBINS COMPANY INCORPORATED, 1405 Cummings Drive, Richmond, VA 23261-6609, US.	(72) Oppfinner	YOUNG SEK LO, Richmond, VA, US.

(74) Fullmektig Tandbergs Patentkontor A-S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 06.04.84, US, nr. 597413.

(54) Oppfinnelsens benevnelse FREMGANGSMÅTE FOR FREMSTILLING AV
PYRIDØBENZODIAZEPINFORBINDELSER.

(57) Sammendrag Fremgangsmåte for fremstilling av pyrido[1,4]benzo-
diazepin med antidepressiv aktivitet av generell formel:



hvor Ar er pyridinyl, thienyl eller fenyl; R er et alkali-
metallion, hydrogen, lavere alkyl eller et amin eller en
aminforløper på enden av en hydrocarbonkjede, i hvilken
fremgangsmåte det utføres en kondensasjon av et amino-klor-
pyridin med aryl(aminofenyl)methanon ved hjelp av en sterk
ikke-nucleofil base i omrørbar blanding med en inert væske-
bærer. Alternativt utføres kondensasjonen i rekkefølge
under anvendelse først av titantetraklorid etterfulgt av
ikke-nucleofil base. Fremstilling av forbindelsen er be-
skrevet.

(56) Anførte publikasjoner Norsk (NO) utl.skrift nr. 141894,
Europeisk (EP) patentsøknad, publ. nr. 76017.

Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte for fremstilling av visse kjente pyridobenzodiazepinforbindelser.

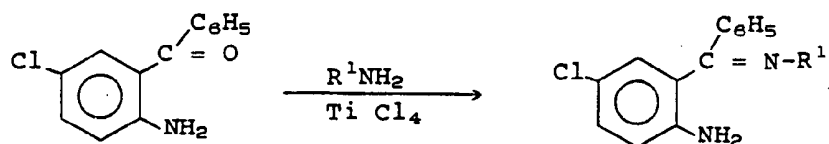
Et viktig trekk ved fremgangsmåten er anvendelse av en sterk ikke-nucleofil alkalimetallbase slik som natriumhydrid for å utføre kondensasjon av et aminoklorpyridin og et aryl(aminofenyl)methanon i blanding med en mobil inert væskebærer for å fremstille pyrido[1,4]benzodiazepiner.

Arylsubstituerte pyrido[1,4]benzodiazepiner fremstilt ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er beskrevet i syd-afrikansk patent 81/7866, og er gjenstand for et tilsvarende US patent nr. 4.447.361. Ved den fremstillingsmetode som er beskrevet i disse publikasjoner, oppvarmes amino-halogenpyridiner og aminoarylfenoner uten løsningsmidler under dannelse av pyrido[1,4]benzodiazepiner.

US patent 4.480.100 beskriver fremstilling av [2-[(nitropyridinyl)amino]fenyl]arylmethanoner som er anvendbare for fremstilling av pyrido[1,4]benzodiazepiner ved oppvarming av et ufortynnet halonitropyridin med et aminoarylfenon.

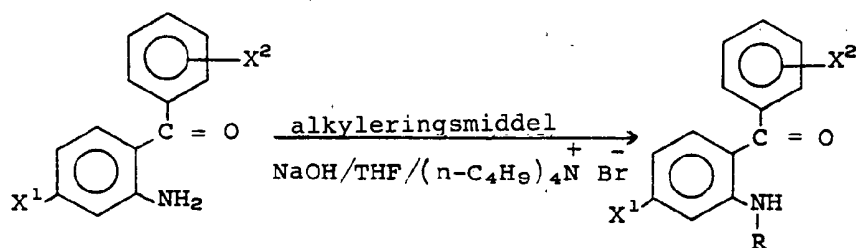
Oppvarming og omsetning av slike blandinger som beskrevet i de foregående publikasjoner innbefatter vanskelig håndtering av viskøse, klebrige reaktanter på reaksjonsprodukter som kleber til reaksjonskaret. Ifølge oppfinnelsen dannes derimot diazepinringen av en sterk ikke-nucleofil alkalimetallbase, slik som natriumhydrid, i et løsningsmiddel eller væskebærer som gir høy mobilitet, enkel drift og øket utbytte, og direkte dannelselse av natriumsaltene av pyrido[1,4]benzodiazepiner.

Når det gjelder fremstilling av visse kjemiske mellomprodukter anvendt ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen beskriver Yamamoto, M. og Yamamoto, H. i Chem. Pharm. Bull. 29 (8), 2135-2156 (1981) omsetning av 2-amino-4-klorbenzofenon og et amin i nærvær av titantetraklorid som representert ved følgende ligning:

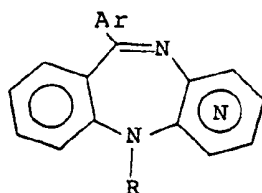


hvori R¹=alkyl, cycloalkyl, fenylalkyl, dialkylaminoalkyl og 4-morfolinoalkyl.

Også når det gjelder fremstilling av visse andre mellomprodukter anvendt ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er det beskrevet faseoverføringskatalysert N-monoalkylering av 2-aminobenzofenoner av Mouzin, G. et al, i Synthesis Communications Georg. Thieme Verlag 1981, s. 448-449 som representert ved følgende ligning:



Pyridobenzodiazepinforbindelsene som fremstilles direkte ved den nye fremgangsmåte ifølge oppfinnelsen har formel



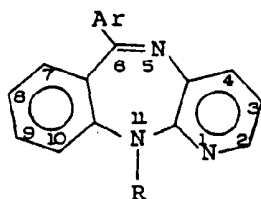
hvor R er $-(CH_2)_3-Q$, hvor Q er hydrogen, $-NR^1R^2$

eller $-O-CHCH_2CH_2CH_2CH_2-$; R^1 og R^2 er C_1 - C_4 -alkyl, og Ar er fenyl, og syreaddisjonssalter derav.

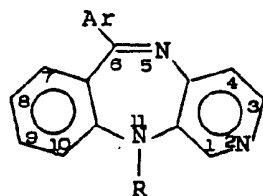
Forbindelsene av formel I kan anvendes som anti-depressive farmasøytika eller som mellomprodukter ved fremstilling av andre forbindelser av formel I og formel I_p som beskrevet i det etterfølgende.

Syreaddisjonssalter er de salter som dannes med pyridobenzodiazepinene fremstilt ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen med en hvilken som helst syre, enten sterke eller svake syrer. Eksempler på sterke syrer er saltsyre, svovelsyre og fosforsyre. Eksempler på svake syrer er fumarsyre, maleinsyre, ravsyre, oxalsyre og cyclohexansyre.

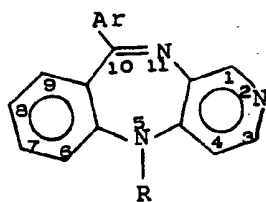
6-fenyl-11H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepinene omfattet av formel I har formel:

I_w

6-fenyl-11H-pyrido[3,4-b][1,4]benzodiazepiner omfattet av formel I har formel:

I_x

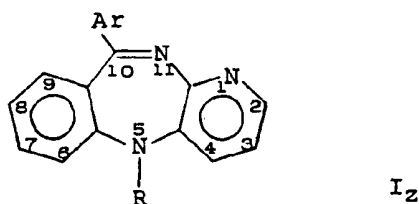
10-aryl-5H-pyrido[4,3-b][1,4]benzodiazepiner og 10,11-dihydroderivatene derav omfattet av formel I har formel:

I_y

164238

4

10-fenyl-5H-pyrido[3,2-b][1,4]benzodiazepiner omfattet av formel I har formel:

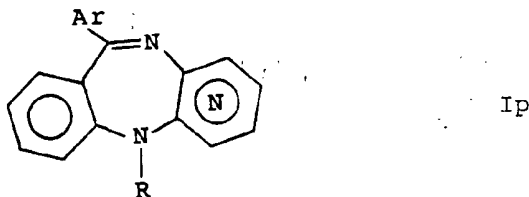


I alle de ovenfor angitte formler I_w til I_z har symbolene R og Ar de betydninger som er angitt under formel I.

Med det formål å teste den antidepressive aktivitet av forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen ble prosedyren beskrevet av Englehardt, E.L. et al, J. Med. Chem. 11 (2) : 325 (1968) som har vært en god indikasjon på anvendeligheten av forbindelser når det gjelder behandling av human depresjon anvendt som følger:

20 mg/kg av den forbindelse som skulle testes ble administrert til fem voksne hunnmus (ICR-DUB stamme) intraperitonealt 30 minutter før administrering av en ptotisk dose (32 mg/kg IP) av tetrabenazin (som methansulfonatsalt). 30 minutter senere ble nærvær eller fravær av fullstendig øyelokklukning (ptosis) bestemt i hvert dyr. En ED_{50} (midlere effektiv dose) kan fastslås for hver testet forbindelse ved blokkering av tetrabenazin-fremkalt ptosis i mus etter den prosedyre som er angitt av Litchfield et al, J. Pharmacol. Exp. Therap. 96: 99-113 (1949).

Forbindelser fremstilt ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen eller fra mellomproduktene derav som har antidepressiv aktivitet ved den ovenfor angitte antidepressive testprosedyre har formel I_p



hvor R er $-(CH_2)_3-Q$, hvor Q er hydrogen eller $-N-R^1R^2$;
 R^1 og R^2 er C_1-C_4 -alkyl,
 og farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter derav.

Forbindelsen av formel I_p , hvor Q er $-NR^1R^2$ og R^1 og
 R^2 er C_1-C_4 -alkyl, har vist små tegn på antihistamin-, anti-
 kolinerge og kardiotoxiske bivirkninger når de ble testet
 i dyr.

I foretrukne pyridobenzodiazepiner ved behandling av
 depresjon er som følger: forbindelse som aktiv bestanddel
 (fri base) N,N -dimetyl-6-fenyl-11H-pyrido[2,3-b][1,4]
 benzodiazepin-11-propanamin.

6-(4-fluorfenyl)- N,N -dimetyl-11H-pyrido[2,3-b][1,4]benzo-
 diazepin-11-propanamin.

6-fenyl-11H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-11-propanamin.

N -metyl-6-fenyl-11H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-11-
 propanamin.

6-(2-klorfenyl)- N,N -dimetyl-11H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodia-
 zepin-11-propanamin.

6-(2-fluorfenyl)- N,N -dimetyl-11H-pyrido[2,3-b][1,4]benzo-
 diazepin-11-propanamin.

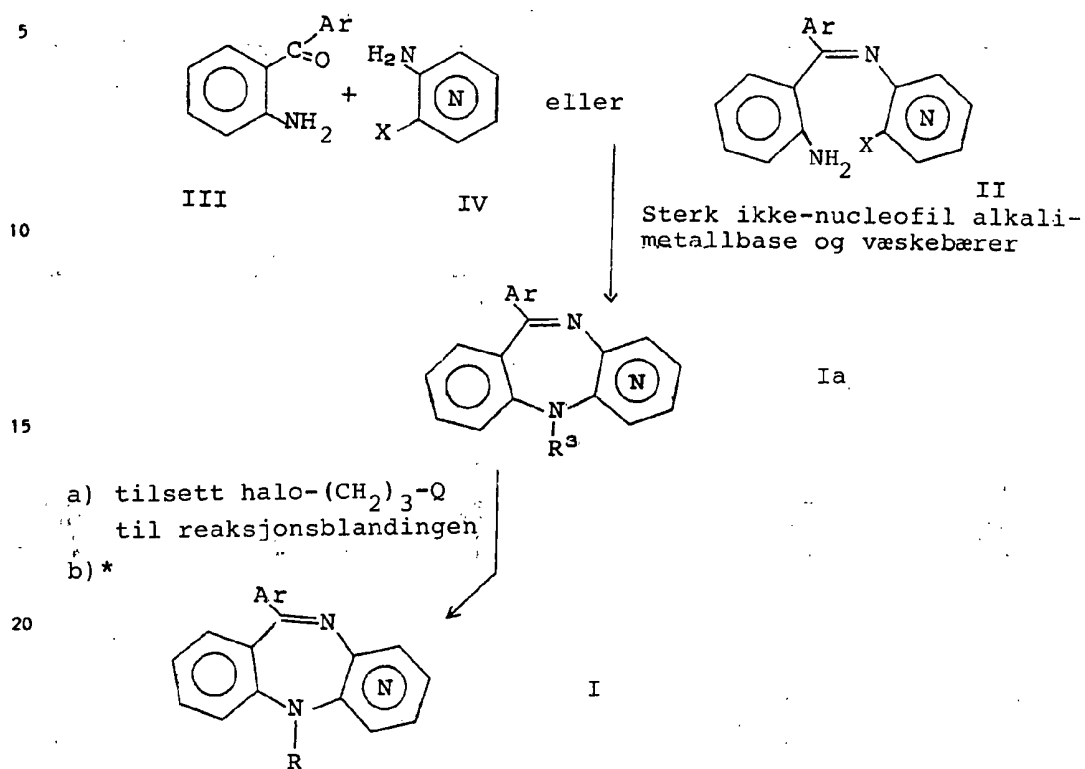
Ved fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse opp-
 nås vesentlig høyere utbytter sammenlignet med kjente frem-
 gangsmåter. Utbyttet i eksempel 4 i foreliggende beskrivelse,
 er således ca. 95%. Utbyttet ved den 2-trinnsprosess som er
 beskrevet i US patentskrift 4.447.361, er beregnet til ca. 12%,
 hvilket fremkommer ved å kombinere det 30%-ige utbytte som opp-
 nås i eksempel 1 i patentet, med utbyttet på 43% som oppnås i
 eksempel 9. På lignende måte er totalutbyttet oppnådd ved
 fremgangsmåten kjent fra US patentskrift 4.480.100, 37,5%.
 Dette fremkommer ved å kombinere utbyttet på 81,5% i eksempel
 8c og utbyttet på 46% i eksempel 33.

Den generaliserte skjematiske ligning for fremstilling
 av pyridobenzodiazepinene ifølge fremgangsmåten ifølge opp-
 finnelsen er angitt i reaksjonsskjema I

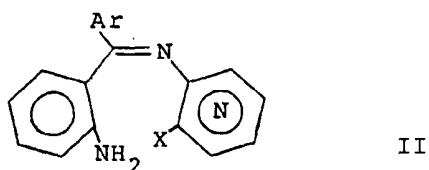
164238

6

Reaksjonsskjema I

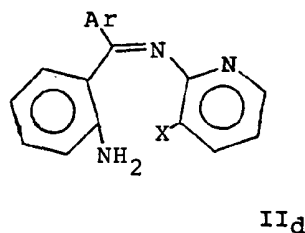
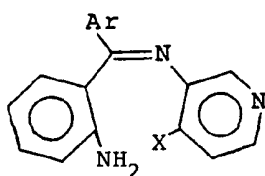
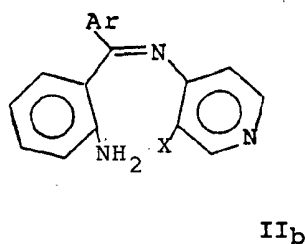
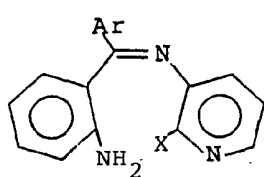


Nye mellomprodukter anvendbare ved fremstilling av pyridobenzodiazepinene av formel I har formel

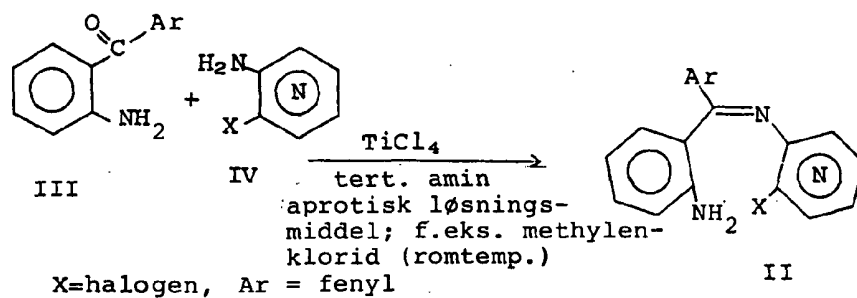


hvor Ar og X er som definert under formel I, og syreaddisjonssalter derav.

10 Alle stillinger på pyridinylnitrogenet omfattet av formel II er illustrert som følger:

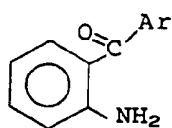


Forbindelser av formel II er nye forbindelser fremstilt etter følgende generaliserte reaksjonsblanding:



Forbindelser av formel II er nye. Forbindelser av formel IV er tilgjengelig kommersielt eller kan lett fremstilles etter kjente metoder.

Forbindelser av formel III

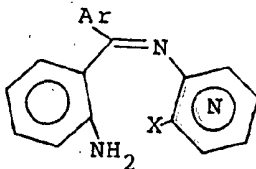


III

er tilgjengelig kommersielt eller kan fremstilles etter kjente metoder.

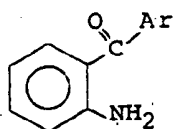
Et mål med foreliggende oppfinnelse er således å tilveiebringe en ny fremgangsmåte for fremstilling av fenyl-11H-pyrido[1,4]benzodiazepiner som enten er antidepressive, farmasøytiske midler eller som er anvendbare ved fremstilling av andre fenyl-11H-pyrido[1,4]benzodiazepinmidler som har antidepressiv aktivitet, som utnytter en sterk nucleofil alkalimetallbase ved kondensasjonen av (aminofenyl)aryl-methanoner og amino-klorpyridin eller delvis kondenserte mellomprodukter fra disse reaktanter, alle i omrørbar blanding med en inert væskebærer.

Den nye fremgangsmåte ifølge oppfinnelsen for fremstilling av forbindelser av formel I er kjennetegnet ved at en forbindelse av formel



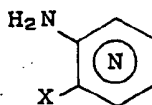
II

eller en blanding av forbindelser av formel



III

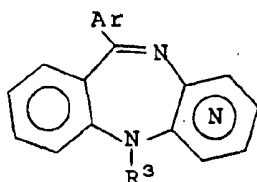
og



IV

- hvori Ar er som ovenfor definert, og X er klor, brom, fluor eller jod,
ringsluttet i nærvær av minst én støkiometrisk mengde av en sterk ikke-nucleofil alkalimetallbase i omrørbar blanding med
5 inert væskebærer under dannelse av en forbindelse av formel

10

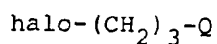


Ia

15

i angitte bærer, hvori Ar er som ovenfor definert og R^3 er et alkalimetallion bestående av natrium, kalium eller lithium, hvoretter forbindelsen som fremstilt i angitte bærer omsettes med en reagens av formel

20



hvori Q er valgt fra hydrogen, $-\text{NR}^1\text{R}^2$ og

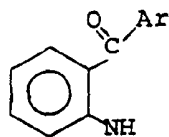
25

$-\text{O}-\text{CH}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, og R^1 og R^2 er C_1 - C_4 -alkyl, hvoretter forbindelsen separeres på konvensjonell måte fra angitte bærer og reaksjonsblandingen, og, om ønsket, fremstilles syreaddisjonssalter derav.

Forbindelser av formel II fremstilles ved et preliminært trinn A som følger:

30

Trinn A, omsetning av en blanding av en forbindelse av formel



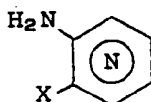
III

35

hvori Ar er som definert ovenfor, og en forbindelse av formel

164238

10

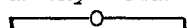


IV

hvor i X er som definert ovenfor, sammen med titantetraklorid og et overskudd av et tertiært organisk amin i en inert væskebærer, og separering av produktet fra reaksjonsblandingen.

Følgende beskrivelse gjelder fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen:

Egnede inerte væskebærere må være ikke-reaktive med den sterke ikke-nucleofile alkalimetallbase, f.eks. natriumhydrid, og andre reaktanter, frie for fuktighet og stabile nok til å motvirke utvikling av alkalimetallhydroxyder, som fører til forurensninger som er vanskelige å fjerne. Bærere som generelt klassifiseres som strengt protiske er ikke egnet. Egnede væskebærere kan eller kan ikke oppløseliggjøre reaktantene eller produktene, men en viss oppløsning av organiske reaktanter og produkter i bæreren er vanligvis ønskelig. Eksempler på aprotiske aromatiske, ikke-polare løsningsmidler som er egnede som bærere er toluen, xylen og benzen. Eksempler på aprotiske ikke-polare etherløsningsmidler som er egnede bærere er tetrahydrafuran, dioxan og ethylenglycol-dimethylether. Eksempler på aprotiske polare løsningsmidler som er egnede som bærere er dimethylformamid, morfolinoformamid, alkyl-2-pyrrolidinoner, pyridin og dimethylsulfoxyd. En foretrukket bærer er toluen. Anvendelse av blandinger av disse bærere har vist seg å være fordelaktig, og en slik fordel vil avhenge av de spesifikke reaktanter eller produkter som er involvert, i særdeleshet når løseligheten er en faktor. En slik foretrukket blanding omfatter toluen og tetrahydrofuran. En annen foretrukket kombinasjon er toluen og dimethylformamid, som i tilfellet når radikalet -O-

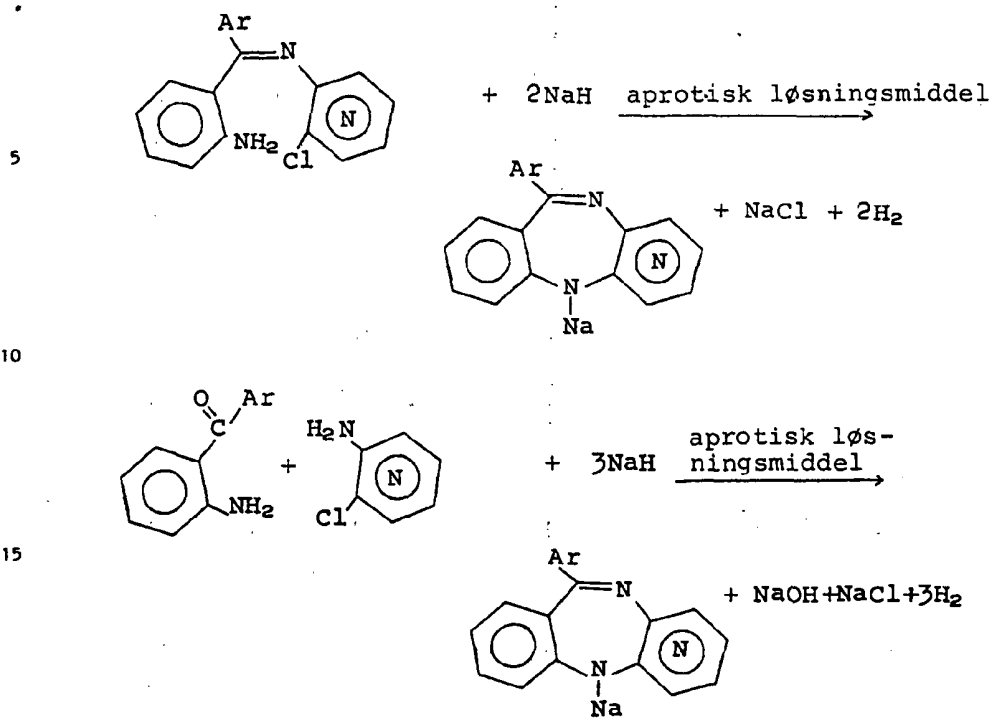


$\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ er involvert. Mengden av bærer kan variere

- vidt varierende fra så lite som fem deler pr. 100 vektdeler av reaktantene til så mye som 100 deler eller mer pr. 100 vektdeler av reaktantene. Generelt er den minimumsmengde av bærer som kan anvendes den mengde av bærer som vil gi til-
- 5 strekkelig mobilitet for at reaksjonsblandingen blir omrørbar og som gir blandingen strømningssevne. Når toluen anvendes er 8-12 vektdeler bærer i forhold til reaksjonsblandingen et foretrukket område. Et vidt område av temperaturer kan anvendes, hensiktsmessig fra 20 til
- 10 150°C, idet 40 til 120°C er foretrukket. Den mer spesifikt foretrukne temperatur er den som oppnås med kokende tetrahydrofuran og kokende toluen, dvs. 65 til 110°C. Selv om det er mulig å utføre reaksjonen under anvendelse av en
- 15 støkiometrisk mengde av natriumhydrid, oppnås en mer fullstendig reaksjon ved anvendelse av minst ett molart overskudd av base. To mol-ekvivalenter av sterk ikke-nucleofil alkalimetallbase, f.eks. natriumhydrid, er derfor fore-
- 20 trukket. En foretrukket måte for utførelse av reaksjonen er å oppslemme eller oppløse aminohalopyridinet i en egnet aprotisk bærer, fortrinnsvis toluen, og samtidig tilsette en oppslemming av den ikke-nucleofile alkalimetallbase i samme bærer og en oppløsning av aminobenzofenon i et egnet aprotisk ikke-polart løsningsmiddel, fortrinnsvis
- 25 tetrahydrofuran eller dioxan, ved en temperatur slik at tetrahydrofuranene koker bort under tilsetningen etter som aminobenzofenonet omsettes. Som ovenfor angitt er natrium-, kalium- eller lithiumhydrid egnete sterke ikke-nucleofile baser som letter reaksjonen, som gjør det mulig å anvende
- 30 løsningsmiddelbærerne, og som er foretrukne, idet natriumhydrid er spesielt foretrukket. Andre sterke, ikke-nucleofile baser som kan anvendes er kaliumtertiærbutoxyd, natriumtrifenylmethan, natriumdimethylsulfoxyd og alkalimetallamider.
- 35 Det etterfølgende reaksjonsskjema illustrerer likevektslikningen innbefattet i omsetningen for hver type av reaktanter når den sterke, ikke-nucleofile alkalimetallbase er natriumhydrid.

164238

12



I hvert tilfelle er det foretrukket å anvende et overskudd av natriumhydrid.

Deretter tilsettes halo-(CH₂)₃-Q-reagenset i et egnet organisk løsningsmiddel til reaksjonsblandingen inneholdende et metallsalt, dvs. R³=alkalimetallion, og reaksjonsblandingen oppvarmes inntil reaksjonen er fullført. Løsningsmidler anvendt for å oppløse reagensen er generelt de samme som anvendes for bærere ovenfor, bortsett fra at når Q er

30 $\text{—O—CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{—}$, anvendes dimethylformamid. Reaksjonsblandingen filtreres for å fjerne halogenbiproduktsaltet.

Deretter isoleres produktene, a) ved ekstraksjon, fortrinnsvis ved fordeling mellom vann og metylenklorid; b) ved kromatografisk separasjon; c) ved omdannelse til syreaddisjonssalter og omkrystallisering fra egnet løsningsmiddel eller løsningsmiddelkombinasjoner; d) ved oppløsning av de sterke syresalter slik som hydroklorid i vann og utekstrahering av forurensninger med et løsningsmiddel slik som toluen.

En foretrukket utførelsesform er anvendelse av blandingen av forbindelser av formel



og en sterk base bestående av natriumhydrid.

En annen foretrukket utførelsesform er anvendelse av en blanding av forbindelser av formel III og IV bestående av 2-aminobenzofenon og 3-amino-2-klorpyridin og en sterk base bestående av natriumhydrid under dannelsen av natriumsaltet av 6-fenyl-11H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin.

De etterfølgende fremstillinger illustrerer metoder for fremstilling av mellomprodukter.

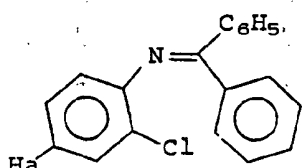
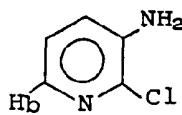
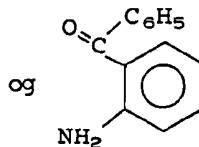
20 Fremstilling 1

N-[(2-aminofenyl)fenylmethylen]-2-klor-3-pyridinamin

Til en omrørt suspensjon av 3,94 g (0,02 mol) 2-aminobenzofenon og 2,58 g (0,02 mol) 3-amino-2-klorpyridin i 20 ml toluen og 6,2 ml (0,048 mol) triethylamin under et nitrogenteppe i et isbad ble tilsatt en løsning av 2,28 g (0,012 mol) titantetraklorid i 10 ml toluen i løpet av en fem minutters periode. Etter at tilsetningen var fullført ble isbadet fjernet. Blandingen ble mørkerød og et fast materiale fremkom. Ca. 15 ml toluen ble tilsatt etterfulgt av 15 ml metylenklorid. Etter totalt én time viste TLC at utgangsmateriale og produkt var til stede. Etter totalt tre timer ble ytterligere 1,52 g (0,08 mol) titanklorid i 4,15 ml (0,032 mol) triethylamin og metylenklorid tilsatt til reaksjonsblandingen som deretter ble omrørt over natten. Blandingen ble fordampet. Residuet ble fordelt mellom vann og metylenklorid. Fast bunnfall ble fjernet ved filtrering. Det vandige lag ble fraskilt og ekstrahert igjen med

methylenklorid. Methylenkloridlagene ble kombinert og tilbakevasket med natriumkloridløsning, ble tørket over natriumsulfat og fordampet under dannelse av 6,2 g av en orange olje. Det kjemiske ioniseringsmassespektrometer ga produkttopp ved m/e 308 og utgangsmaterialtopper ved m/e 198 og m/e 129. NMR-analyse indikerte at produktet var sammensatt av 75% av tittelforbindelsen. ¹HNMR-spekteret av det urene produkt ble erholdt i CDCl₃ inneholdende 1% tetramethylsilan (TMS). De kjemiske skiftninger, multiplisiteter og hva disse kan tilskrives er angitt i det etterfølgende.

Blanding

ABC

Kjemisk skiftning
(multiplisiteter)
ved ppm

7.50 (multiplett)
7.35 (multiplett)
7.30-5.95 (multiplett)

5.40 (bred singlett)
4.83 (singlett)

Tilskrives:

Ha i forbindelse A
Hb i forbindelse B
signaler fra andre
protoner bundet til
carboner på forbindelser A, B og C
-NH₂ signaler
CH₂Cl₂ (methylenklorid)

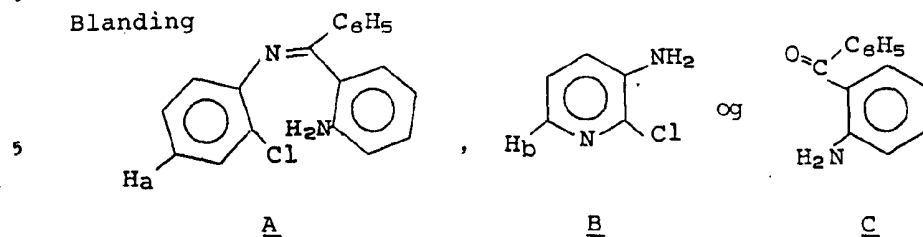
Forholdet mellom integrasjonene ved 7,50 ppm og de ved 7,35 ppm er grovt regnet 3:1, slik at produktet er ca. 75% A.

Fremstilling 2N-[(2-aminofenyl)fenylmethylen]2-klor-3-pyridinamin

Til en omrørt suspensjon av 7,88 g (0,04 mol) 2-aminobenzofenon og 5,14 (0,04 mol) 3-amino-2-klorpyridin i 100 ml metylenklorid og 27,2 ml (0,2 mol) triethylamin under nitrogenteppe ble tilsatt en løsning av 5,28 ml titantetraklorid i 20 ml metylenklorid dråpevis i løpet av 10 minutter. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 22 timer. Vann ble langsomt tilsatt til reaksjonsblandingen inntil en tykk suspensjon ble dannet. Suspensjonen ble helt over i 150 ml vann, og den resulterende blanding ble omrørt i 15 minutter. Blandingen ble filtrert for å fjerne titandioxyd. Filterkaken ble skyllet med metylenklorid. Det organiske lag av filtratet ble fraskilt. Det vandige lag ble ekstrahert én gang med metylenklorid. Metylenkloridlagene ble kombinert, vasket med fortynnet natriumbicarbonatløsning, ble tørket og fordampet under dannelse av 12,6 g brun syrup. NMR-analyse indikerte at produktet var sammensatt hovedsakelig av tittelforbindelsen og med ca. 15% 3-amino-2-klorpyridin utgangsmateriale. ¹HNMR-spekteret av det urene produkt ble erholdt i CDCl₃ inneholdende 1% tetramethylsilan (TMS). De kjemiske skiftninger, multiplisiteter og hva disse kan tilskrives er angitt i det etterfølgende.

164238

16



10	Kjemisk skiftning (multiplisiteter) ved ppm	Tilskrives
	7.70 (multipllett)	Ha i forbindelse A
	7.55 (multipllett)	Hb i forbindelse B
	5.55 (bred singlett)	NH signaler
	5.00 (singlett)	CH ₂ Cl ₂ (methylen- klorid)
15	7.40-6.10 (multipllett)	signaler fra gjenværende protoner på forbindelser A, B og C

Forholdet mellom integrasjonene ved 7,70 ppm og de ved 7,55 ppm er grovt regnet 13:2, slik at produktet er 85% A.

Fremstilling 3

N'-[2-[(2-klor-3-pyridinylimino)fenylmethyl]fenyl -
N,N-dimethyl-1,3-propandiamin

Til en blanding 2,82 g (0,01 mol) [2-[[3-(dimethylamino)propyl]amino]fenyl]fenylmethanon og 1,29 g (0,01 mol) 3-amino-2-klorpyridin, 6,2 ml (0,048 mol) triethylamin og 20 ml metylenklorid omrørt i et isbad og under nitrogenatmosfære ble tilsatt 2,28 g (0,012 mol) titantetraklorid i 10 ml metylenklorid i løpet av fem minutter. Blandingen ble deretter omrørt ved romtemperatur i to dager under hvilket tidsrom massespekter-CI utviste liten forandring i

- relativ intensitet for M.W.129 (utgangspyridin) og M.W. 393 (tittelprodukt). Vann ble tilsatt til reaksjonsblandingen og omrøringen ble fortsatt 1,5 time. Blandingen ble filtrert for å fjerne faste materialer og filterkaken ble
- 5 skyllet med metylenklorid. Mettet natriumkloridløsning ble tilsatt for å lette separasjonen av lagene. Metylenkloridlaget ble vasket én gang med mer natriumkloridløsning. Det vandige lag med pH på 6 ble gjort basisk til pH 8-9 med kaliumcarbonat og ble deretter ekstrahert to ganger med
- 10 metylenklorid. De sistnevnte metylenkloridlag ble vasket med natriumkloridløsning. Alle metylenkloridekstrakter ble kombinert, tørket og fordampet under dannelsen av 4,8 g av et halvfast produkt. TLC av produktet viste at det inneholdt meget lite utgangs-3-amino-2-klorpyridin. Massespektro-
- 15 fotometrisk analyse viste nærvær av forbindelser med molekylvekt svarende til tittelproduktet (393), 3-amino-2-klorpyridin (129) og triethylamin (102) men ikke noe [2-[[3-(dimethylamino)propyl]amino]fenyl]fenylmethanon. ¹HNMR-spekteret i CDCl₃ inneholdende 1% TMS indikerte at produktet
- 20 besto av i første rekke tittelforbindelsen og noe triethylamin. Ikke noe 3-amino-2-klorpyridin ble observert. De kjemiske skiftninger, multiplisiteter og hva disse kan tilskrives er angitt i det etterfølgende.

25

30

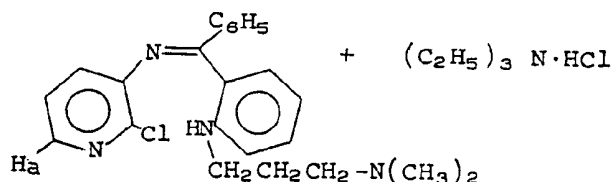
35

164238

18

En blanding av

5



Kjemisk skiftning
(multiplisiteter)
ved ppm

A

Tilskrives:

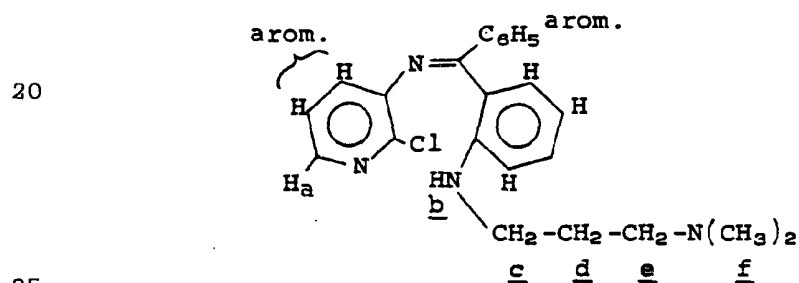
10	9.85-9.40 (multiplett)	NH på A så vel som $(Et)_3 N^+ \cdot H$
	7.85 (multiplett)	Ha
	7.50-6.23 (multiplett)	protoner er bundet til aromatiske ringer
	5.25 (singlett)	$\underline{CH_2}Cl_2$ (methylenklorid)
15	2.25 (singlett)	$N(Me)_2$ (methyl gruppesignal)
	3.70-1.70 (multiplett)	signaler fra alkylengrupper $(-CH_2-)$ på forbindelse A så vel som triethylamin
20	1.35 (triplett)	methyl gruppesignaler på triethylamin

Fremstilling 4

N'-[2-[2-(2-klor-3-pyridinylimino)fenylmethyl]fenyl]-N,N-dimethyl-1,3-propandiamin

- 25 Til en blanding av 6,37 g (0,02 mol) [2-[3-(dimethylamino)propyl]amino]fenyl]fenylmethanon og 2,57 g (0,02 mol) 3-amino-2-klorpyridin, 16,8 ml (0,12 mol) triethylamin i 80 ml metylenklorid, omrørt på et isbad og under nitrogenatmosfære, ble tilsatt dråpevis 2,64 ml (0,024 mol) titantetraklorid i 20 ml metylenklorid i løpet av 10 minutter.
- 30 Blandingen fikk avkjøles til romtemperatur under kontinuerlig omrøring. Neste dag viste kjemisk ioniseringsmassepektrometri at reaksjonen var hovedsakelig fullført uten noe tilstedeværende methanon utgangsforbindelse. TLC viste
- 35 at lite av utgangspyridinet var til stede. Blandingen ble omrørt over helgen. Vann ble tilsatt til reaksjonsblandingen og omrøringen ble fortsatt i 1,5 time. Blandingen ble filtrert for å fjerne fast materiale, og filterkaken ble

- skyllet med metylenklorid. Mettet natriumbicarbonatløsning ble tilsatt for å lette separasjonen av lagene. Metylenkloridlaget ble vasket én gang med mer bicarbonatløsning. Det vandige lag ble vasket med metylenklorid og alt av metylenkloridekstraktene ble kombinert, tørket og fordampet under dannelse av 7,35 g (93%) av en brun olje. Det kjemiske ioniseringsmassespekter ga et signal svarende til en molekylvekt på tittelforbindelsen ved m/e 393,5, og utviste spor av forbindelse ved m/e 282 (utgangsmethanon - fri base) og noe forbindelse ved m/e 102 (triethylamin) og noe forbindelse ved m/e 129,5 (amino-klorpyridin utgangsforsbindelse). ¹HNMR-spekteret av produktet ble erholdt i CDCl₃ inneholdende 1% tetramethylsilan (TMS) og var i overensstemmelse med den foreslåtte struktur og med metylenklorid som en mindre forurensning. Ikke noe signal fra utgangsmaterialene ble påvist. De kjemiske skiftninger, multiplisiteter og hva disse kan tilskrives er angitt i det etterfølgende.



Kjemisk skiftning (multiplisiteter) ved ppm	Tilskrives:
9,55 (bred singlett)	Hb
7,85 (multiplett)	Ha
7,50 til 6,25 (multiplett)	H: aromatisk CH ₂ Cl ₂ (metylenklorid)
5,20 (singlett)	
3,50 til 3,15 (kvartett)	<u>e</u>
2,15 (singlett)	<u>f</u>
2,55 til 1,70 (multiplett)	<u>c</u> og <u>d</u>

Fremstilling 56-fenyl-11H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepinnatrium-salt (uren blanding)

5 Til en løsning av 516 g (4 mol) 3-amino-2-klorpyridin i 3,8 l toluen ble samtidig tilsatt i satser en løsning av 830 g (4,2 mol) 2-amino-benzofenon i 2,2 l pyridin, og en oppslemming av 290 g (12 mol) (som 60% i mineralolje) av natriumhydrid oppslemmet i 500 ml toluen i løpet av to timer ved tilbakeløpsbetingelser. Tilbakeløpskokningen ble fort-
10 satt i ytterligere tre timer. Utviklingen av hydrogen var kraftig. Etter omrøring over natten ved omgivende temperatur ble blandingen oppvarmet for å fjerne et volum destillat på 3,8 l som NMR viste å være 65% toluen og 35% pyridin.

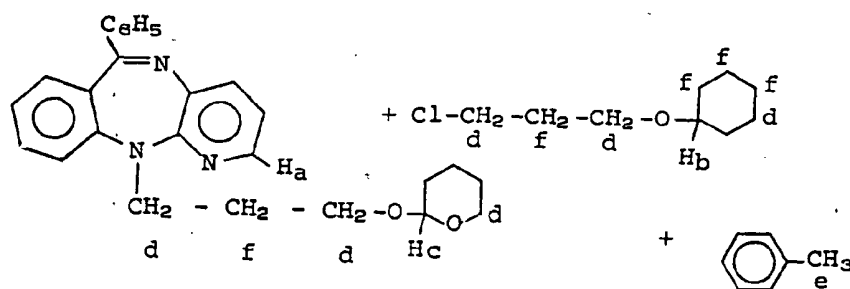
15 De følgende eksempler illustrerer oppfinnelsen nærmere.

Eksempel 16-fenyl-11H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-11-pyranoyloxypropyl

20 Til en løsning av 10,82 g (0,04 mol) 6-fenyl-11H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin i 60 ml dimethylformamid ble tilsatt 3,2 g (0,08 mol) natriumhydrid som en 60%-ig suspensjon i mineralolje, etterfulgt av 13,2 ml (0,08 mol) 1-klor-3-pyranoyloxypropan. Reaksjonsforløpet ble fulgt via
25 TLC, og ytterligere 0,7 g 60% natriumhydrid ble tilsatt. Etter at reaksjonsblandingen var blitt omrørt i tre dager ble spor av pyridobenzodiazepin-utgangsmateriale påvist. Reaksjonsblandingen ble behandlet med vandig ammoniumklorid og ble ekstrahert tre ganger med toluen. Toluenlaget ble
30 tilbakevasket med vann, ble tørket, behandlet med aktivert carbon og filtrert. Filtratet ble fordampet under dannelse av 22,8 g av en sort olje. Oljen ble ført gjennom en kort kolonne av 45 g silicagel, og ble først eluert med toluen og deretter med toluen-ethylacetat. Fraksjon A ble konsentrert
35 under dannelse av 16,3 g av en blanding bestående av 85% av tittelprodukt og 15% 1-klor-3-pyranoyloxypropan + mineralolje + toluen. Fraksjon B ble konsentrert under dannelse av

2,4 g residuum. Massespekter av fraksjon A viste følgende:
 m/e 179 som er 1-klor-3-pyranoyloxypropan-utgangsforbindel-
 sen anvendt i overskudd, m/e 330 som er et fragment fra pro-
 duktet, og m/e 414 som er tittelproduktet.

¹HNMR-spekteret av det urene produkt ble erholdt og
 var i overensstemmelse med den foreslåtte struktur og med
 toluen og 1-klor-3-pyranoyloxypropan. De kjemiske skift-
 ninger, multiplisiteter og hva disse kan tilskrives er an-
 gitt i det etterfølgende.



Kjemisk skiftning
 (multiplisiteter)
 ved ppm

8.15 (multiplett)
 7.95-6.90 (multiplett)
 4.58 (bred singlett)
 4.48 (bred singlett)
 4.25 (multiplett)
 2.35 (singlett)
 2.25-1.15 (multiplett)

Tilskrives:

Ha
 resten av aromatiske
 protoner

Hb

Hc

d protoner

e protoner

f protoner

Eksempel 26-fenyl-11H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin

Til restblandingen ifølge fremstilling 5 ble tilsatt forsiktig en løsning av 440 g (8 mol) ammoniumklorid i 700 ml vann (stor skumming). Blandingen ble oppvarmet for å fjerne 1,5 l destillat sammensatt av vann, pyridin og toluen. Til restløsningen ble tilsatt 500 ml toluen, og blandingen ble oppvarmet en annen gang for å fjerne 900 ml destillat. Til restløsningen ble ytterligere tilsatt 500 ml toluen og blandingen ble igjen oppvarmet for å fjerne 500 ml destillat. Den orangefargede restoppslemming ble fortynnet med 7,2 l tetrahydrofuran. Blandingen ble filtrert, filterkaken ble vasket ved oppslemming i 3 l varm tetrahydrofuran og oppslemmingen ble filtrert. Filtratene ble kombinert og ført gjennom en silicagelkolonne. Elueringsmiddelet ble konsentrert og residuet oppslemmet i isopropylether-toluen (3:1). Et brun-orange fast materiale ble oppsamlet ved filtrering. Filtratet ble konsentrert og destillert azeotropt med toluen for å fjerne pyridin. Restløsningen ble fortynnet med isopropylether-toluen (1:1) og løsningen ble kjølt under dannelsen av gule krystaller. Det kombinerte utbytte av tittel-forbindelsen var 813 g (75%) basert på utgangsmaterialer ifølge fremstilling 5.

TLC-analyse av produktet ga et godt sammenlignbart resultat med kjent tittelprodukt.

Eksempel 3N,N-dimethyl-6-fenyl-11H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-11-propanaminfuramat [1:1]

En blanding av 920 g (3,4 mol) 6-fenyl-11H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin fremstilt som beskrevet i eksempel 2 (og et ytterligere mindre forsøk) i 2 l toluen og 1,5 l

tetrahydrofuran, og 84 g (3,5 mol) natriumhydrid (som 60% i mineralolje) ble oppvarmet til tilbakeløpskokning under kraftig utvikling av hydrogen. Blandingen ble mørkegrønn i farge. Til blandingen ble tilsatt en løsning av 7,6 mol 3-dimethylaminopropyl i 2 l toluen, og reaksjonsblandingen ble oppvarmet til tilbakeløpskokning i fem timer og ble deretter avkjølt over natten. Den mørkegule blanding ble filtrert under vanskeligheter med å få fjerne natriumkloridet. Filtratet ble konsentrert for å fjerne alt bortsett fra 1,5-2 l toluen. Resttoluenkonsentratet ble fortynnet med 2 l metylenklorid, og løsningen ble vasket med vann. Den vaskede løsning ble konsentrert på en rotasjonsfordamper ved 80°C badtemperatur. Den gjenværende sorte syrup veide 1400 g. Syrupen ble helt langsomt over i en varm løsning av 394 g (3,4 mol) fumarsyre i 4 l isopropylalkohol. Løsningen ble behandlet med aktivt carbon og ble filtrert. Filtratet ble podet og kjølt over natten. Det gule bunnfall ble oppsamlet ved filtrering og vasket med en liten mengde isopropylether og ble tørket under dannelse av 1491 g (93%) av fumaratsaltet. Saltet ble oppløst i 17,2 l isopropylalkohol, og løsningen ble behandlet med 75 g carbon oppvarmet til tilbakeløpskokning i 15 minutter, og ble filtrert gjennom en kolonne inneholdende 100 g celitt som var blitt fuktet med 200 ml isopropylalkohol. Filtratet ble deretter omrørt i 20 timer. Bunnfallet ble oppsamlet ved filtrering, filterkaken ble vasket med kald isopropylalkohol etterfulgt av 3 l isopropylether og ble tørket under dannelse av 1255 g (85%) krystallinsk produkt. Krystallene ble trituert med 1 l isopropylether-metylenklorid (3:1 på volumbasis), og blandingen ble underkastet filtrering. Filterkaken ble vakuumentørket ved 60°C under natten og under høyvakuum, smeltepunkt 174-175°C, ukorrigert. Analyse: kalkulert for $C_{27}H_{28}N_4O_4$: C, 68,63; H, 5,97; N, 11,86

funnet : C, 68,48; H, 6,00; N, 11,80

164238

24

Eksempel 4

N,N-dimethyl-6-fenyl-11H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-11-propanaminfumarat[1:1]

Fremstilling av den urene frie base av tittelforbin-

6 delsen

Til en løsning av 780 g (6 mol) 3-amino-2-klorpyridin i 2 l toluen ved tilbakeløpsbetingelser ble tilsatt samtidig en løsning av 1320 g (6,6 mol) 2-aminobenzofenon i 3 l tetrahydrofuran, og en oppslemming av 444,0 g (18,5 mol) natriumhydrid i 1,2 l toluen i løpet av tre timer. (Under tilsetningen ved tilbakeløpsbetingelser ble tetrahydrofuranet destillert fra i samme hastighet som den ble tilsatt). Til reaksjonsblandingen ble tilsatt 12 mol 3-dimethylaminopropylklorid i 3,5 l toluen. Blandingen ble oppvarmet til tilbakeløpskokning i fem timer og fikk deretter avkjøles, og fikk stå over natten ved omgivende temperatur. TLC indikerte at noe 6-fenyl-11H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin var til stede hvorfor ytterligere 12 g natriumhydrid ble tilsatt og blandingen ble oppvarmet til tilbakeløpskokning for å fullføre reaksjonen. Blandingen fikk avkjøles noe og 2 l mettet ammoniumklorid og 3 l vann ble tilsatt. Det vandige lag ble kastet og toluenlaget ble vasket fire ganger, hver gang med 2 l vann. Toluenlaget ble konsentrert på en rotasjonsfordamper og ble til slutt underkastet høy vakuumdestillasjon for å fjerne uomsatt 3-dimethylaminopropylklorid. Utbytte av uren syrup inneholdende primært en fri base av tittelforbindelsen var 2680 g.

Omdannelse av fumaratsalt og rensing derav

Den urene syrup ble blandet med 6 mol fumarsyre i 10 l isopropylalkohol. Bunnfallet ble oppsamlet og vasket med 3 l isopropylalkohol og ble omkrystallisert to ganger under dannelse av 2200 g gule krystaller. En prøve triturerert med en blanding av varm isopropylether-methylenklorid (3:1 på volumbasis) ga følgende analyse:

35 Analyse: kalkulert for $C_{27}H_{28}N_4O_4$: C, 68,63; H, 5,97;
N, 11,86
funnet : C, 68,23; H, 5,99;
N, 11,87

Eksempel 5

N,N-dimethyl-6-fenyl-11H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin-11-propanaminfumarat [1:1]

Fremstilling av den urene frie base av tittelforbin-

5 delsen

Til en løsning av 129 g (1 mol) 3-amino-2-klorpyridin i 350 ml ren toluen ved tilbakeløpskokning ble tilsatt samtidig en løsning av 217 g (1,1 mol) 2-aminobenzofenon i 500 ml tetrahydrofuran, og en oppslemming av 74,5 g (3,1 mol) natriumhydrid i 250 ml toluen i løpet av 1,5 time. (Under tilsetningen ved tilbakeløpskokning ble tetrahydrofuranet destillert fra i samme hastighet som det ble tilsatt). Til reaksjonsblandingen ble tilsatt 2 mol 3-dimethylaminopropylklorid i 600 ml toluen. Blandingen ble oppvarmet til tilbakeløpskokning i fem timer.

Til den sorte oppslemming sammensatt av fri base av tittelforbindelsen og noe uomsatt natriumhydrid og 3-dimethylaminopropylklorid i toluen (vist ved TLC å være fri for 6-fenyl-11H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepin) ble tilsatt 1 mol ammoniumklorid i 800 ml vann. Det organiske lag ble fraskilt og vasket med fire 500 ml's porsjoner vann. Det organiske lag ble konsentrert på en rotasjonsfordamper for å fjerne løsningsmiddel og under høyvakuum for å fjerne uomsett 3-dimethylaminopropyl. Utbytte av den mørke brun-gule syrup sammensatt hovedsakelig av fri base av tittelforbindelsen var 433 g.

Omdannelse til fumaratsalt

Syrupen ble oppløst i 800 ml isopropylalkohol, og til løsningen ble tilsatt 1 mol fumarsyre i 1,5 l isopropylalkohol. Saltet ble krystallisert ved podning og ble fraskilt ved filtrering.

Eksempel 6

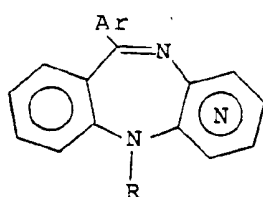
N,N-dimethyl-6-fenyl-11H-pyrido-[2,3-b][1,4]benzodiazepin-11-propanaminfumarat [1:1]

Til en løsning av 2,5 g (0,00637 mol) N'-[2-[(2-klor-3-pyridinylimino)fenylmethyl]fenyl]-N,N-dimethyl-1,3-propan-diamin erholdt fremstilling 3 i 20 ml toluen (løsningen ble

tørket ved azeotrop destillasjon under anvendelse av en Dean Stark felle og ble avkjølt) ble tilsatt 0,62 g (0,0128 mol) natriumhydrid som 50% mineraloljesuspensjon tilsatt til en liten mengde toluen. Blandingen ble oppvarmet til tilbakeløpskokning i tre timer. Vannet ble forsiktig tilsatt. Toluenlaget ble vasket to ganger med vann og ble ekstrahert to ganger med 1 N vandig saltsyreløsning. Det vandige sure lag ble vasket med toluen. Det vandige lag ble deretter gjort basisk med 50% natriumhydroxydløsning i nærvær av toluen. Det vandige lag ble ekstrahert to ganger med toluen. Toluenlagene ble kombinert, ble behandlet med carbon, filtrert og fordampet under dannelse av 2,03 g av en brun olje, den frie base av tittelforbindelsen (89,5% utbytte). Oljen ble oppløst i isopropylalkohol og 0,7 g fumarsyre ble tilsatt under oppvarming. Løsningen ble podet med kjent tittelforbindelse og fikk stå i 15 timer ved romtemperatur. Isopropylether ble tilsatt under omrøring i 15 minutter. Det faste materiale ble oppsamlet ved filtrering og vasket én gang med isopropylalkohol-isopropyletherblanding og én gang med isopropylether. Etter lufttørking ble det erholdt 2,4 g (80%) med smeltepunkt 168-170°C. Smeltepunktet, NMR-analyse og massespekteranalyse var sammenlignbare med kjent tittelforbindelse.

P a t e n t k r a v

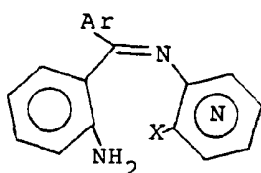
Fremgangsmåte for fremstilling av pyridobenzodiaze-
pinforbindelser av formel



I

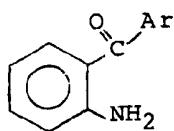
hvor R er $-(CH_2)_3-Q$, hvori Q er hydrogen, $-NR^1R^2$

eller $-O-CHCH_2CH_2CH_2CH_2-$, R^1 og R^2 er C_1-C_4 -alkyl, og Ar er
fenyl, og syreaddisjonssalter derav,
karakterisert ved at
en forbindelse av formel



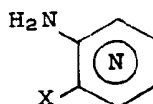
II

eller en blanding av forbindelser av formel



III

og



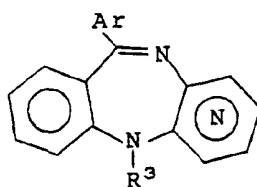
IV

hvor Ar er som ovenfor definert, og X er klor, brom, fluor
eller jod,

164238

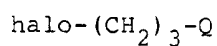
28

ringsluttet i nærvær av minst én støkiometrisk mengde av en sterk ikke-nucleofil alkalimetallbase i omrørbar blanding med inert væskebærer under dannelselse av en forbindelse av formel



Ia

i angitte bærer, hvori Ar er som ovenfor definert og R^3 er et alkalimetallion bestående av natrium, kalium eller lithium, hvoretter forbindelsen som fremstilt i angitte bærer omsettes med en reagens av formel



hvori Q er valgt fra hydrogen, $-\text{NR}^1\text{R}^2$ og

$-\text{O}-\text{CH}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, og R^1 og R^2 er C_1 - C_4 -alkyl, hvoretter forbindelsen separeres på konvensjonell måte fra angitte bærer og reaksjonsblandingen, og, om ønsket, fremstilles syreaddisjonssalter derav.