

NORGE



**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

Utlegningssskrift nr. 128027

Int. Cl. C 07 d 53/04 Kl. 12p-10/01

Patentsøknad nr. 521/71 Inngitt 12.2.1971

Løpedag

Søknaden alment tilgjengelig fra 16.8.1971

Søknaden utlagt og utlegningsskrift utgitt 17.9.1973

Prioritet begjært fra: 13.2.1970 Forbundsrepublik-
ken Tyskland, nr. P 20 06 601

C. H. Boehringer Sohn,
D-6507 Ingelheim am Rhein,
Forbundsrepublikken Tyskland.

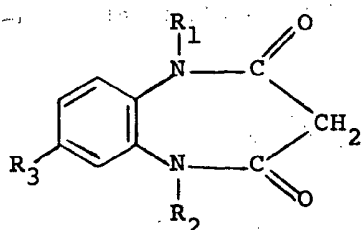
Oppfinnere: Karl-Heinz Weber, Kaiser-Karl-Str. 11, Gau-Algesheim,
Adolf Bauer, Rheinstr. 55, Ingelheim am Rhein,
Herbert Merz, Rheinstr. 168, Ingelheim am Rhein og
Klaus Minck, Binger Str. 3, Gau-Algesheim, alle:
Forbundsrepublikken Tyskland.

Fullmektig: Cand. mag. Johan H. Gørbitz.

Fremgangsmåte for fremstilling av benzodiazepinderivater.

Denne oppfinnelse angår en ny fremgangsmåte for frem-
stilling av substituerte 1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-dioner
med den generelle formel

128027

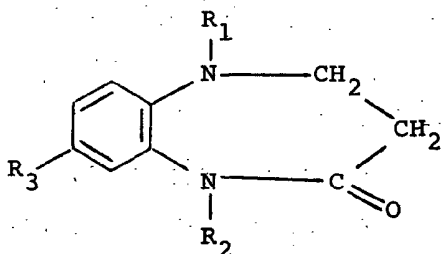


(I)

I denne formel betyr

- R_1 et hydrogenatom eller en lineær eller forgrenet alkylrest med ett til fire karbonatomer, som kan være substituert med en hydroksy-, metoksy- eller acetoksygruppe, en cyklopropylmetyl-, cykloheksyl- eller allylrest;
- R_2 et hydrogenatom, en fenylrest som eventuelt er substituert i o-stilling med et halogenatom eller en metyl-, metoksy-, trifluormetyl-, nitro-, cyano- eller alkoksykarbonylgruppe, eller en pyridylrest, og
- R_3 et hydrogen- eller halogenatom eller en trifluormetyl-, nitro- eller cyanogruppe.

Den nye fremgangsmåte karakteriseres ved at en forbindelse med den generelle formel



(II)

hvor restene R_1 , R_2 og R_3 har de ovenfor angitte betydninger, oksyderes med sterke oksydasjonsmidler til de tilsvarende 2,4-dioner.

Det er tidligere kjent at 2,3-dihydrobenzodiazepiner av 1,4-rekken kan oksyderes med sterke oksydasjonsmidler til de tilsvarende 2,3-dihydrobenzodiazepin-2-oner (jfr. R.J. Freyer og medarbeidere J.Org.Chem., bind 30, fra side 1308 ff (1965)). Utbyttene er for denne rekkes vedkommende imidlertid meget dårlige, og således utgjør f.eks. utbyttet av 7-nitro-5-fenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on bare 2,4%.

Som en motsetning er benzodiazepinene av 1,5-rekken kjent for å være meget hydrolyseømfintlige, og ved innvirkning av syrer opptrer således lett en ringspaltning resp. ringforminskning til imidazol (jfr. J.Am.Chem.Soc., bind 66, fra side 1810 (1910)). Det var således å vente at en oksydasjon i et sterkt surt medium ville forandre ringstrukturen på den ovenfor beskrevne måte.

Overraskende nok forløper imidlertid oksydasjonen her glatt og gir høye utbytter av de ønskede sluttprodukter, og en del av forbindelsene kan således oksyderes i løpet av få minutter ved romtemperatur.

Oksydasjonen utføres fortrinnsvis ved hjelp av kromsyre/svovelsyre, imidlertid er også kaliumpermanganat og aktivert mangandioksyd velegnet for fremgangsmåten.

For oksydasjonen med kromsyre/svovelsyre og kaliumpermanganat har det vist seg særlig gunstig å anvende vannblandbare oppløsningsmidler som selv ikke kan oksyderes ved de angitte reaksjonsbetingelser, f.eks. aceton, metyletylketon, iseddik, dioksan, tetrahydrofuran eller blandinger av disse oppløsningsmidler.

Oksydasjonen med aktivert mangandioksyd kan med hell også utføres under anvendelse av etylacetat, dietyleter, metylenklorid eller kloroform.

Reaksjonstemperaturen som skal anvendes, er avhengig av det til enhver tid anvendte utgangsmateriale og varierer generelt mellom 20°C og koketemperaturen for det valgte oppløsningsmiddel. For fremstilling av slike sluttprodukter som i 1-stilling bærer en hydroksyalkylgruppe (R_1 = hydroksyalkyl), går man hensiktsmessig ut fra de tilsvarende 1-acyloksyalkyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin-4-oner og avspalter acylgruppen i tilslutning til oksydasjonen.

Sluttprodukter med den generelle formel I hvor R_1 betyr et hydrogenatom, kan eventuelt derefter alkyleres på vanlig måte.

De på den ovenfor beskrevne måte erholdte sluttprodukter med den generelle formel I er i besittelse av sterke psykosedative og antikrampeaktive egenskaper ved meget liten giftighet, og kan anvendes som beroligende midler. Særlig skal fremheves slike for-

128027

bindelser hvor R_1 betyr et hydrogenatom, en metyl-, β -hydroksyetyl- eller allylgruppe, R_2 en fenyl- eller α -pyridylrest og R_3 et halogenatom eller en trifluormetyl- eller nitrogruppe.

EKSEMPEL 1

7-nitro-5-fenyl-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-dion

0,23 mol = 65 g 7-nitro-5-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin-4-on med sm.p. 241°C oppløses resp. suspenderes i 2000 ml aceton. I løpet av 15 minutter tilsettes dråpevis en oppløsning av 120 ml rent kromsvovelsyrereagens (40 g CrO_3 , 38 ml H_2SO_4 , 150 ml H_2O). Den derved oppvarmede reaksjonsblanding omrøres i 20 minutter. Oppløsningen dekanteres fra de utskilte kromsalter og inndampes til ca. 300 ml. Residuet heller man i 500 ml vann, koker flere ganger opp og lar det utkrystallisere i isbad. Utbytte: 63,5 g (92% av det teoretiske); sm.p. $272-274^{\circ}\text{C}$ (fra acetonitril).

EKSEMPEL 2

1-metyl-7-nitro-5-fenyl-1H-1,5-benzodiazepin-2,4(3H,5H)-dion

0,1 mol = 29,7 g 1-metyl-7-nitro-5-fenyl-1H-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzodiazepin-4-on med sm.p. $123-125^{\circ}\text{C}$ oksyderes analogt med eksempel 1. Man får 27,6 g = 88% av det teoretiske, av den i tittelen angitte forbindelse med sm.p. $178 - 180^{\circ}\text{C}$.

EKSEMPEL 3

1-etyl-7-nitro-5-fenyl-1H-1,5-benzodiazepin-2,4(3H,5H)-dion

0,1 mol = 31,1 g 1-etyl-7-nitro-5-fenyl-1H-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzodiazepin-4-on med sm.p. $160-162^{\circ}\text{C}$ oksyderes analogt med eksempel 1. Man får 29,4 g = 90% av det teoretiske, av den i tittelen angitte forbindelse med sm.p. $257 - 259^{\circ}\text{C}$.

128027

EKSEMPEL 4

1-isopropyl-7-nitro-5-fenyl-1H-1,5-benzodiazepin-2,4(3H,5H)-dion

0,1 mol = 32,5 g 1-isopropyl-7-nitro-5-fenyl-1H-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzodiazepin-4-on med sm.p. 170 - 171°C oksyderes analogt med eksempel 1. Utbytte: 28,0 g = 82% av det teoretiske av 1-isopropyl-7-nitro-5-fenyl-1H-1,5-benzodiazepin-2,4(3H,5H)-dion med sm.p. 212 - 213°C.

EKSEMPEL 5

1-allyl-7-nitro-5-fenyl-1H-1,5-benzodiazepin-2,4(3H,5H)-dion

0,1 mol = 32,3 g 1-allyl-7-nitro-5-fenyl-1H-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzodiazepin-4-on med sm.p. 126 - 127°C oksyderes analogt med eksempel 1. Utbytte: 25,4 g = 75% av det teoretiske, av den i tittelen angitte forbindelse med sm.p. 237 - 239°C.

EKSEMPEL 6

7-klor-1-metyl-5-fenyl-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-dion

0,276 mol = 79 g 7-klor-1-metyl-5-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin-4-on (sm.p. 133 - 139°C) oppløses i 2000 ml aceton og oksyderes som beskrevet i eksempel 1. Etter inndampning av acetonoppløsningen opptar man i metylenklorid, vasker med vann, tørker og inndamper til 250 - 300 ml. Ved tilsetning av diisopropyleter får man 68 g (82% av det teoretiske) krystallisat med sm.p. 179 - 182°C.

EKSEMPEL 7

5-fenyl-7-trifluormetyl-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-dion

0,113 mol = 34,5 g 5-fenyl-7-trifluormetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin-4-on (sm.p. 152 - 153°C) oppløses resp. suspenderes i 300 ml iseddik og tilsettes 60 ml kromsvovelsyreblending. Man omrører ved 3 timer i romtemperatur og heller derefter blandingen i 3 liter vann. De utfelte råprodukt avsuges, ettervaskes med vann og opptaes i metylenklorid. Etter vasking, tørking og inndampning får man ved tilsetning av isopropyleter 30 g (83% av det teoretiske) av den i tittelen angitte forbindelse med sm.p. 258 - 260°C.

128027

EKSEMPEL 8

5-fenyl-7-trifluormetyl-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-dion

0,02 mol = 6 g 5-fenyl-7-trifluormetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin-4-on med sm.p. 152 - 153°C oppløses i 100 ml ren aceton og kokes i én time under tilbakeløpskjøling etter tilsetning av 20 g kaliumpermanganat og 30 ml vann.

Ved avsugning over kieselgur fraskilles utfelt brunsten, og filtratet inndampes. Residuet opptaes i metylenklorid og opparbeides som beskrevet i eksempel 7.

Utbytte: 2g (32% av det teoretiske) sm.p. 258 - 260°C.

EKSEMPEL 9

1-metyl-5-fenyl-7-trifluormetyl-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-dion

0,016 mol = 5 g 1-metyl-5-fenyl-7-trifluormetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin-4-on (sm.p. 91 - 92°C) oppløses i 200 ml etylacetat og kokes i 20 timer under tilbakeløpskjøling etter tilsetning av 15 g aktivert mangandioksyd.

Man avsuger over kieselgur, inndamper filtratet, opptar residuet i metylenklorid og arbeider videre som ovenfor beskrevet.

Utbytte: 1,5 g (28% av det teoretiske) av den i tittelen angitte forbindelse; sm.p. 205 - 206°C.

EKSEMPEL 10

1-metyl-7-nitro-5-fenyl-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-dion

0,017 mol = 5 g 1-metyl-7-nitro-5-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin-4-on (sm.p. 123 - 125°C) suspenderes i 100 ml tetrahydrofuran og kokes i 15 timer under tilbakeløpskjøling med 15 g aktivert brunsten. Produktet avsuges, inndampes delvis i vakuum og opparbeides på vanlig måte.

Ubytte: 2,1 g (40% av det teoretiske); sm.p. 178 - 180°C.

EKSEMPEL 11

1-β-acetoksyetyl-7-klor-5-fenyl-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-dion

0,05 mol = 17,9 g 1-β-acetoksyetyl-7-klor-5-fenyl-1H-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzodiazepin-4-on oksyderes i analogi

128027

med eksempel 9. Fra etylacetatoppløsningen får man ved inndampning farveløse krystaller med sm.p. 168 - 170°C. Disse oppløses resp. suspenderes i tredobbelte mengde av 10%ig metanolisk, vandig natronlut og omrøres i 30 minutter ved romtemperatur. Derefter heller man blandingen i vann, utryster med metylenklorid og etter inndampning av metylenkloridfasen og omkrystallisering av residuet fra etanol får man 5 g av hydroksyforbindelsen med sm.p. 210°C (= 33% av det teoretiske).

EKSEMPEL 12

1-metyl-7-nitro-5-fenyl-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-dion

0,13 mol = 40 g 7-nitro-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-dion suspenderes i 600 ml tetrahydrofuran og bringes i oppløsning etter tilsetning av 6,4 g 50%ig natriumhydrid-suspensjon. Derefter tilsettes 8,5 ml metyljodid, blandingen omrøres i 1 time ved 45°C, ytterligere 8,5 ml metyljodid tilsettes, og blandingen omrøres i ytterligere 1 time. Oppløsningen tilsettes noen få dråper iseddik, inndampes, residuet opptaes i metylenklorid, vaskes med vann, metylenkloridfasen tørres, oppløsningsmiddelet avdampes og residuet omkrystalliseres fra metylenklorid/diisopropyleter.

Utbytte: 35 g med sm.p. 179 - 181°C.

EKSEMPEL 13

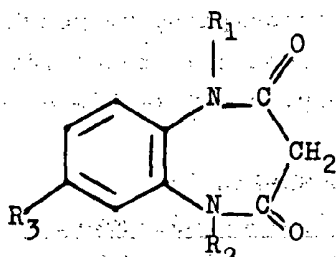
1-hydroksyetyl-7-nitro-5-fenyl-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-dion

0,07 mol = 20 g 7-nitro-5-fenyl-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-dion suspenderes i 600 ml metanol. Man tilsetter 10 ml vann, 1 ml "Triton B" og 50 ml etylenoksyd og omrører ved romtemperatur inntil en klar oppløsning er dannet (ca. 50 timer). Denne inndampes til tørrhet, residuet opptaes i metylenklorid og utrystes flere ganger med vann. Den organiske fase tørres, inndampes, og residuet omkrystalliseres fra etanol.

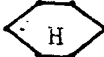
Utbytte: 11 g med sm.p. 187 - 188°C.

128027

I analogi med metodene beskrevet i eksemplene 1 - 13 fremstilles videre de følgende sluttprodukter:

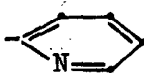


Eks. Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	Sm.p. °C
14	H	C ₆ H ₅ -	Cl	306-307
15	H	C ₆ H ₅ -	H	280-282
16	H	o-Cl-C ₆ H ₄ -	Cl	263-264
17	H	o-Cl-C ₆ H ₄ -	CF ₃	228-230
18	H		Cl	268-270
19	H		CF ₃	273-275
20	H		NO ₂	250-252
21	H ₃ C-CH ₂ -CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	CF ₃	185-188
22	H ₃ C-CH ₂ -CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	Cl	197-198
23	H ₃ C-CH ₂ -CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	NO ₂	239-241
24	H ₂ C=CH-CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	Cl	203-206
25	H ₂ C=CH-CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	CF ₃	169-171
26	H	C ₆ H ₅ -	CN	270-272
27	H	C ₆ H ₅ -	Br	302-304
28	H	o-Br-C ₆ H ₄ -	Cl	260-263
29	H	o-F-C ₆ H ₄ -	Cl	255-257

Eks. Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	Sm. p. °C
30	CH ₃ -	o-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	Cl	206-208
31	H	C ₆ H ₅ -	F	291-292
32	CH ₃ -	o-CN-C ₆ H ₄ -	Cl	209-210
33	CH ₃ -	o-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	Cl	204-205
34	CH ₃ -	o-Br-C ₆ H ₄ -	Cl	210-212
35	i-C ₃ H ₇ -	C ₆ H ₅ -	CF ₃	176-178
36	C ₂ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	CF ₃	180-182
37	CH ₃ O-CH ₂ -CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	Cl	178-180
38	HO-CH ₂ -CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	Cl	203-210
39	HO-CH ₂ -CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	Br	204-206
40	HO-CH ₂ -CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	CF ₃	153-154
41	 -CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	Cl	213-216
42	 -	C ₆ H ₅ -	Cl	231-233
43	H	o-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	Cl	281
44	CH ₃	o-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	Cl	199-201
45	CH ₃	o-CH ₃ O-CO-C ₆ H ₄ -	Cl	183-184
46	CH ₃	o-CH ₃ CO-C ₆ H ₄ -	Cl	205-206
47	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	C ₆ H ₅ -	Cl	158
48	H	o-F-C ₆ H ₄	NO ₂	260-263
49	CH ₃	o-F-C ₆ H ₄	NO ₂	113-115 (Spaltn.) (inneholder 1 Mol krystallmetanol)
50	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	o-F-C ₆ H ₄	NO ₂	164-166
51	H	o-NO ₂ -C ₆ H ₄	NO ₂	285-286
52	-CH ₂ -CH=CH ₂	o-NO ₂ -C ₆ H ₄	NO ₂	158-160
53	C ₂ H ₅	o-NO ₂ -C ₆ H ₄	NO ₂	226-228
54	i-C ₃ H ₇	o-NO ₂ -C ₆ H ₄	NO ₂	240-242

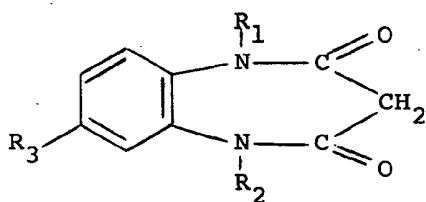
128027

10

Eks. Nr.:	R ₁	R ₂	R ₃	Sm.p. °C
55	H	$o\text{-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4$	NO_2	118 (Spaltn.) (inneholder 1 Mol krystallmetanol)
56	CH_3		NO_2	176-177
57	H	H	Cl	> 350
58	H	H	CF_3	310
59	CH_3	H	Cl	215-217
60	CH_3	H	Br	228-229
61	CH_3	H	CF_3	192-194
62	CH_3	H	NO_2	230-231
63	 CH_2	C_6H_5	NO_2	280-281

P A T E N T K R A V

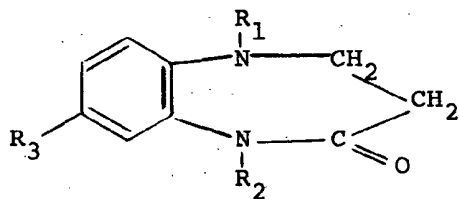
1. Fremgangsmåte for fremstilling av substituerte 1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-dioner med den generelle formel



hvor

- R_1 betyr et hydrogenatom eller en lineær eller forgrenet alkylrest med 1 - 4 karbonatomer, som kan være substituert med en hydroksy-, metoksy- eller acetoksygruppe, en cyklopropylmetyl-, cykloheksyl- eller allylrest;
- R_2 betyr et hydrogenatom, en fenylrest som eventuelt er substituert i o-stilling med et halogenatom eller en metyl-, metoksy-, trifluormetyl-, nitro-, cyano- eller alkoksykarbonylgruppe, eller en pyridylrest, og
- R_3 betyr et hydrogen- eller halogenatom eller en trifluormetyl-, nitro- eller cyanogruppe,

karakterisert ved at forbindelser med den generelle formel



hvor R_1 , R_2 og R_3 har de ovenfor angitte betydninger, oksyderes med sterke oksydasjonsmidler.

2. Fremgangsmåte som angitt i krav 1,

karakterisert ved at man som oksydasjonsmiddel anvender kromsyre/svovelsyre, kaliumpermanganat eller aktivert mangandioksyd.

Anførte publikasjoner: -