

NORGE



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Utlegningskrift nr. 120230

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

Patentsøknad nr. 170.625 Inngitt 21.XI 1967

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 1.VII 1968

Søknaden utlagt og utlegningskrift utgitt 21.IX 1970

Prioritet begjært fra: 23.XI-66 Danmark,
nr. 6057/66

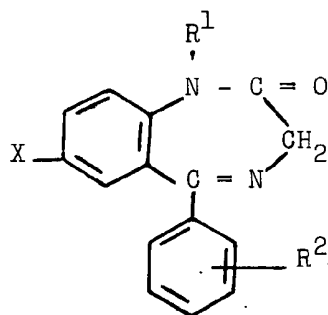
A/S Dumex (Dumex Ltd.),
Prags Boulevard 37, København, Danmark.

Oppfinner: Pasquale Domenico Sorrentino,
Vestavej 4, Kastrup, Danmark.

Fullmektig: Mag. scient. Knud-Henry Lund.

Fremgangsmåte til fremstilling av 1,4-benzodiazepin-2-oner.

Oppfinnelsen vedrører en ny fremgangsmåte til fremstilling av 1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin-2-oner med formelen



120230

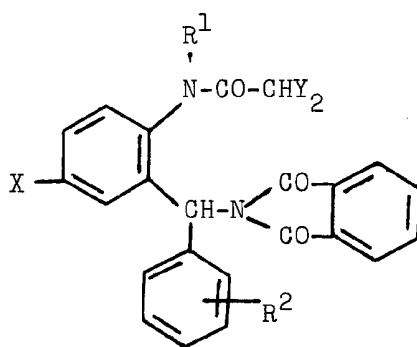
hvor X er hydrogen, halogen, en trifluormetylgruppe eller en nitrogruppe, R^1 er en alkylgruppe med maksimalt 6 karbonatomer og R^2 er hydrogen, halogen og trifluormetylgruppe eller en alkyl- eller alkoksygruppe med maksimalt 6 karbonatomer. Forbindelsene med den angitte sammensetning er kjente forbindelser med sedativ, muskelavslappende og krampemotvirkende effekt.

Ved en kjent fremgangsmåte fremstilles de nevnte forbindelser ved omsetning av et o-aminobenzofenonderivat med glycerin eller et glycerinderivat. Fremstillingen av benzofenonderivatene er imidlertid omstendelig og utbyttene er bare unntagelsesvis over 40 - 50 %, hvorfor utbyttet ved totalsyntesen av 1,4-benzodiazpinene neppe overstiger 30 %.

Ved en annen kjent fremgangsmåte foregår ringslutningen således at 4,5-bindingen i den blivende diazepinring først etableres og deretter 1,2-bindingen. Man går enten ut fra et benzhydrylamin som alkyleres eller fra et benzhydrylklorid som omsettes med glycin og utbyttene herved oppgis til henholdsvis 16 og 32 %.

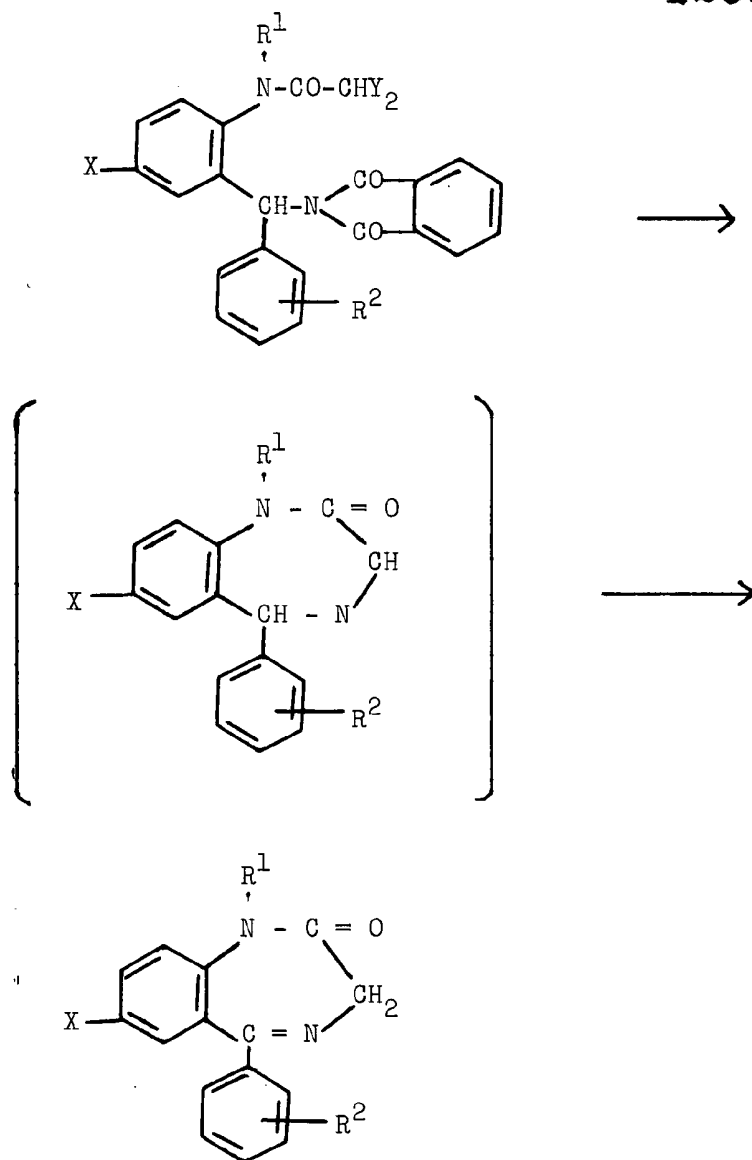
Etter en hydrolysering ringsluttet det resulterende melioproduct ved en intramolekylær kondensasjon som krever en behandling i adskillige timer ved høye temperaturer og det totale utbytte av syntesen overstiger ikke 30 %.

Det har nu overraskende vist seg at man ved først å etablere 1,2-bindingen og deretter 4,5-bindingen kan fremstille de her omhandlede forbindelser med inntil 80 % utbytte ved at et dihalogenacetyl-amino-benzhydrylfthalimid med formelen



hvor X , R^1 og R^2 har ovennevnte betydning og Y er halogen, i alkoholisk oppløsning omsettes med et alkalimetallalkoksyd.

Reaksjonen antas å forløpe etter følgende skjema:

120230

og dette er nu bekreftet, idet det har lykkedes å isolere det i parentes anførte mellomprodukt.

Utgangsstoffene er hittil ukjente produkter som kan fremstilles ved omsetning av det tilsvarende aminobenzhydrylamin med ftalsyreanhydrid- eller aminobenzhydryl-klorid med kaliumftalimid- og omsetning av det resulterende ftalimid med f.eks. dikloracetyl-klorid.

Denne omsetning foregår under meget milde betingelser

120230

— hvorved risikoen for bireaksjoner er praktisk talt eliminert. Utbytterne er da også på det nærmeste kvantitative og de resulterende produkter meget rene.

Også den avsluttende reaksjon hvor diazepinringen lukkes ved fraspaltning av hydrogenhalogenid og ftalsyregruppen forløper lett og glatt med utbytter opp til 80 %.

Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen skal belyses ved hjelp av følgende eksempel:

En suspensjon av 10 g 2-dikloracetylmetylamino-5-klorbenzhydrylftalimid i 200 ml etanol kokes under tilbaketilbakekjøling i 2 1/2 time med en oppløsning av 4,65 g natriumetoksyd i 100 ml etanol. Deretter avkjøles reaksjonsblandingen og helles ut i 500 ml isvann, og pH-verdien innstilles på 7 til 7,5.

Etter vakuumindampning til det halve volum, ekstraheres det med metylenklorid, og den organiske fase vaskes først med en 1-normal vandig oppløsning av natriumkarbonat og deretter med vann, hvorefter den tørkes over natriumsulfat, og oppløsningsmidlet avdestilleres.

Det fåes 2,8 g rått 7-klor-1-metyl-5-fenyl-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin-2-on som etter omkrystallisering fra isopropanol smelter ved 128 - 130°C.

For utgangsmaterialets fremstilling oppvarmes en blanding av 33 g 2-metylamino-5-klorbenzhydrylamin og 19,8 g ftalsyreanhydrid til 180 - 185°C i 15 minutter, hvorved den derved fremkomne smeltemasse avkjøles og omkrystalliseres fra etanol, hvorved det fåes 34,5 g 2-metylamino-5-klorbenzhydrylftalimid med sm.p. 191,2 - 191,9°C.

Beregnet for $C_{22}H_{17}O_2N_2Cl$:

C 70,2 %, H 4,55 %, N 7,44 %, Cl 9,40 %.

Funnet: C 69,97 %, H 4,46 %, N 7,42 %, Cl 9,30 %.

— Til en avkjølt oppløsning av 21 g av nevnte ftalimid i 260 ml benzen settes 18 g dikloracetylklorid og samtidig en 2-N vandig oppløsning av natriumhydroksyd med en slik hastighet at temperaturen i reaksjonsblandingen holdes mellom 5 og 10°C og pH-verdien ubetydelig over 7. Deretter fraskilles den organiske fase, vaskes med vann, tørkes over natriumsulfat og konsentreres til 80 ml. Deretter tilsettes 80 ml heksan og blandingen omrøres i 1 time ved 10°C. De derved utfelte krystaller frafiltreres og tørkes, og det fåes 25 g 2-dikloracetyl-metylamino-5-klorbenzhydrylftalimid

med smeltepunkt 206 - 207°C. En nitrogenbestemmelse ifølge Kjeldahl viste 5,59 mot teoretisk 5,74 %.

På samme måte fremstilles følgende forbindelser:

7-klor-1-etyl-5-fenyl-1,2-dihydro-3H-1,4-benzo-diazepin-2-on med sm.p. 127 - 128°C. Totalutbyttet er 50 %.

1-metyl-5-fenyl-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin-2-on med sm.p. 154 - 156°C, i et totalutbytte på 75 %.

7-nitro-1-metyl-5-fenyl-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin-2-on med sm.p. 156 - 157°C.

7-brom-1-metyl-5-(2'-fluorfenyl)-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin-2-on med sm.p. 132°C.

7-klor-1-metyl-5-(2'-metylphenyl)-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin-2-on med sm.p. 138°C.

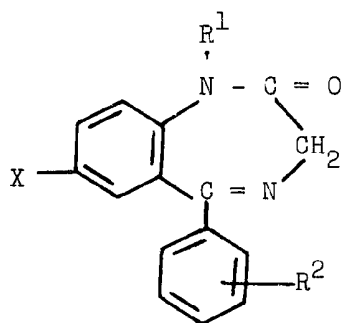
7-klor-1-metyl-5-(2'-klorfenyl)-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin-2-on med sm.p. 137 - 138°C. Totalutbyttet er 80 %.

7-klor-1-metyl-5-(2'-metoksyfenyl)-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin-2-on med sm.p. 161 - 161,5°C.

7-trifluormetyl-1-metyl-5-fenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2-on med sm.p. 175 - 177°C, i et totalutbytte på 65 %.

P a t e n t k r a v

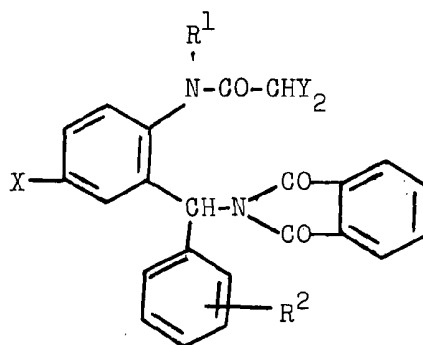
Fremgangsmåte til fremstilling av 1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin-2-on med formelen:



hvor X er hydrogen, halogen, en trifluormetylgruppe eller en nitrogruppe, R¹ er en alkylgruppe med maksimalt 6 karbonatomer og R² er hydrogen, halogen, en trifluormetylgruppe eller en alkyl- eller

120230

alkoksygruppe med maksimalt 6 karbonatomer, k a r a k t e r i -
s e r t v e d a t dihalogenacetylamino-benzhydrylftalimid med
formelen:



hvor X, R¹ og R² har ovennevnte betydning og Y er halogen,
omsettes i alkoholisk oppløsning med et alkalimetallalkoksyd.

Anførte publikasjoner: -