

NORGE



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Utlegningskrift nr. 123856

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

Patentsøknad nr. 1481/70 Inngitt 20.4.1970

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 24.10.1970

Søknaden utlagt og utlegningsskrift utgitt 24.1.1972

Prioritet begjært fra: 23.4.1969 Storbritannia,
nr. 20763/69

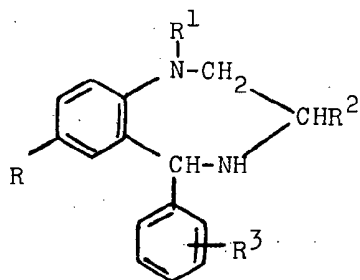
A/S Dumex (Dumex Ltd.),
Prags Boulevard 37, København, Danmark.

Oppfinner: Pasquale Domenico Sorrentino,
Vestavej 4, 2770 Kastrup, Danmark.

Fullmektig: Bryns Patentkontor A/S.

Fremgangsmåte til fremstilling av tetrahydro-1,4-benzo-
diazepiner.

Oppfinnelsen vedrører en spesiell fremgangsmåte til
fremstilling av tetrahydro-1,4-benzodiazepiner med den generelle
formel



hvor R og R³ kan være like eller forskjellige og betyr hydrogen,
halogen eller en nitro- eller trifluormetylgruppe, og R¹ og R², som

123856

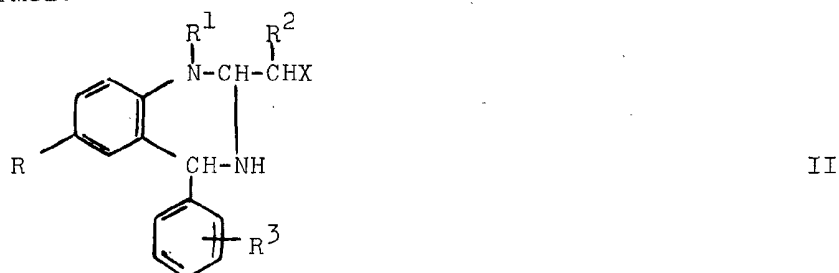
2

likeledes kan være like eller forskjellige, betyr hydrogen eller en alkylgruppe med maksimalt 6 karbonatomer, eller syreaddisjons-salter herav.

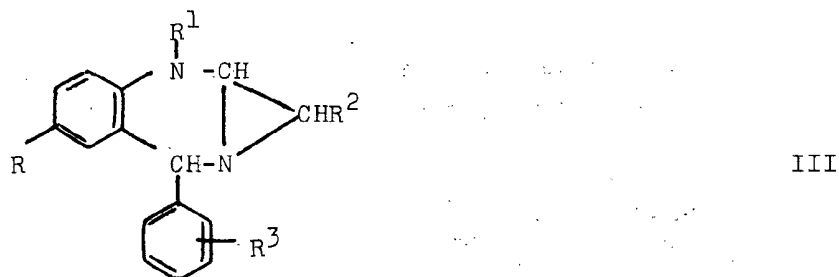
Forbindelsene med formel I er kjente forbindelser som er terapeutisk nyttige og/eller er egnede mellomprodukter til fremstilling av terapeutisk nyttige forbindelser, og det er oppfinnelsens formål å tilveiebringe en forbedret fremgangsmåte for forbindelsene under anvendelsen av lett tilgjengelige utgangsmaterialer, idet fremgangsmåten er økonomisk og velegnet til produksjonsindustriell målestokk.

De høye utbytter som kan oppnås i samtlige trinn i foreliggende fremgangsmåte, sikrer en høy renhetsgrad av de ønskede forbindelser uten at kostbare og tidskrevende rensning av mellomproduktene er nødvendig.

Tetrahydrobenzodiazepinene med formel I fremstilles ifølge oppfinnelsen ved at et tetrahydrokinazolin med den generelle formel:



hvor R, R¹, R² og R³ har ovennevnte betydning, og X betyr halogen, ved behandling med en base omdannes til azirinkinazolin med den generelle formel



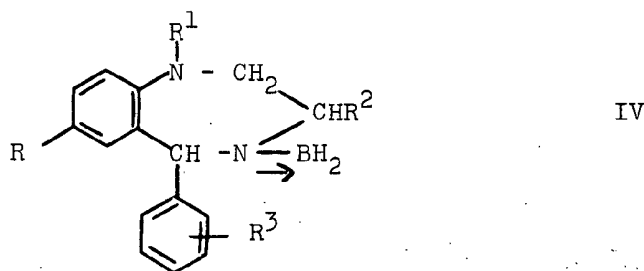
hvor R, R¹, R² og R³ har ovennevnte betydninger, hvorefter azirinin- ringen åpnes ved behandling med et alkalimetallhydrid, og den resulterende forbindelse med formel I isoleres som sådan eller i form av et syreaddisjonssalt.

Hvis de to syntesetrinn utføres hver for seg, skjer omsetningen i første trinn fortrinnsvis i et polært oppløsningsmiddel, f.eks. vann, alkohol eller en blanding av disse, ved eller under værelsetemperatur og under anvendelse av en uorganisk base, f.eks. natriumhydroksyd. Hvis ønsket kan det resulterende azirinkinazolin med formel III isoleres fra reaksjonsblandingen.

Annet trinn kan utføres i samme oppløsningsmiddel som det første eller i et hvilket som helst annet egnet oppløsningsmiddel ved temperaturer mellom 0°C og reaksjonsblandingens tilbakekokningstemperatur, og ved hjelp av et alkalimetallhydrid, som natriumborhydrid eller litiumaluminiumhydrid, fortrinnsvis førstnevnte.

Alternativt kan de to reaksjoner og dette representerer en særlig hensiktsmessig utførelsesform av foreliggende fremgangsmåte, utføres i et enkelt trinn ved å behandle tetrahydrokinazolinet med formel II med et alkalimetallhydrid, som natriumborhydrid eller litiumaluminiumhydroksyd, fortrinnsvis førstnevnte, i et egnet oppløsningsmiddel som en alkohol, diglym, eter eller tetrahydrofuran, ved temperaturer mellom værelsetemperatur og oppløsningsmidlets tilbakekokningstemperatur.

Avhengig av reaksjonsbetingelsene er det under anvendelse av natriumborhydrid som reaksjonsdeltaker mulig fra reaksjonsoppløsningen å isolere et mellomprodukt i form av en N-borinforbindelse med den generelle formel:

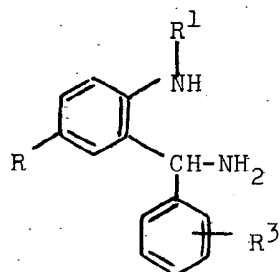


hvor R, R¹, R² og R³ har tidligere angitte betydninger, og disse mellomprodukter er stabile og kan lett og kvantitativt omdannes til tetrahydrobenzodiazepiner med formel I ved alkoholyse eller hydrolyse.

Tetrahydrokinazoliner med formel II kan fremstilles ved omsetning av benzhydrylaminderivater med den generelle formel:

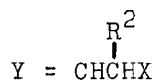
123856

4



V

hvor R , R^1 og R^3 har tidligere angitte betydninger, med en forbindelse med den generelle formel:

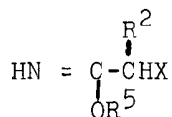


VI

hvor R^2 har den tidligere angitte betydning, X betyr et halogenatom, fortrinnsvis klor eller brom, og Y representerer O , $(OH)_2$ eller $(OR^4)_2$, hvor R^4 er en alkylgruppe med maksimalt 6 karbonatomer.

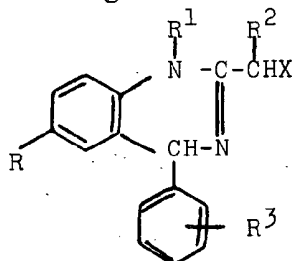
Reaksjonen utføres fortrinnsvis i oppløsning i et polart oppløsningsmiddel, f.eks. vann, alkohol eller en blanding av disse, i nærvær av en syre og ved en temperatur mellom $0^\circ C$ og reaksjonsblandingens kokepunkt.

Alternativt kan tetrahydrokinazolinene med formel II fremstilles ved omsetning av et benzhydrylaminderivat av formel V med en imidoester med den generelle formel:



VII

hvor R^2 og X har tidligere angitte betydninger, og R^5 er en alkoksygruppe med ikke over 6 karbonatomer, for dannelsen av en dihydrokinazolin med den generelle formel



VIII

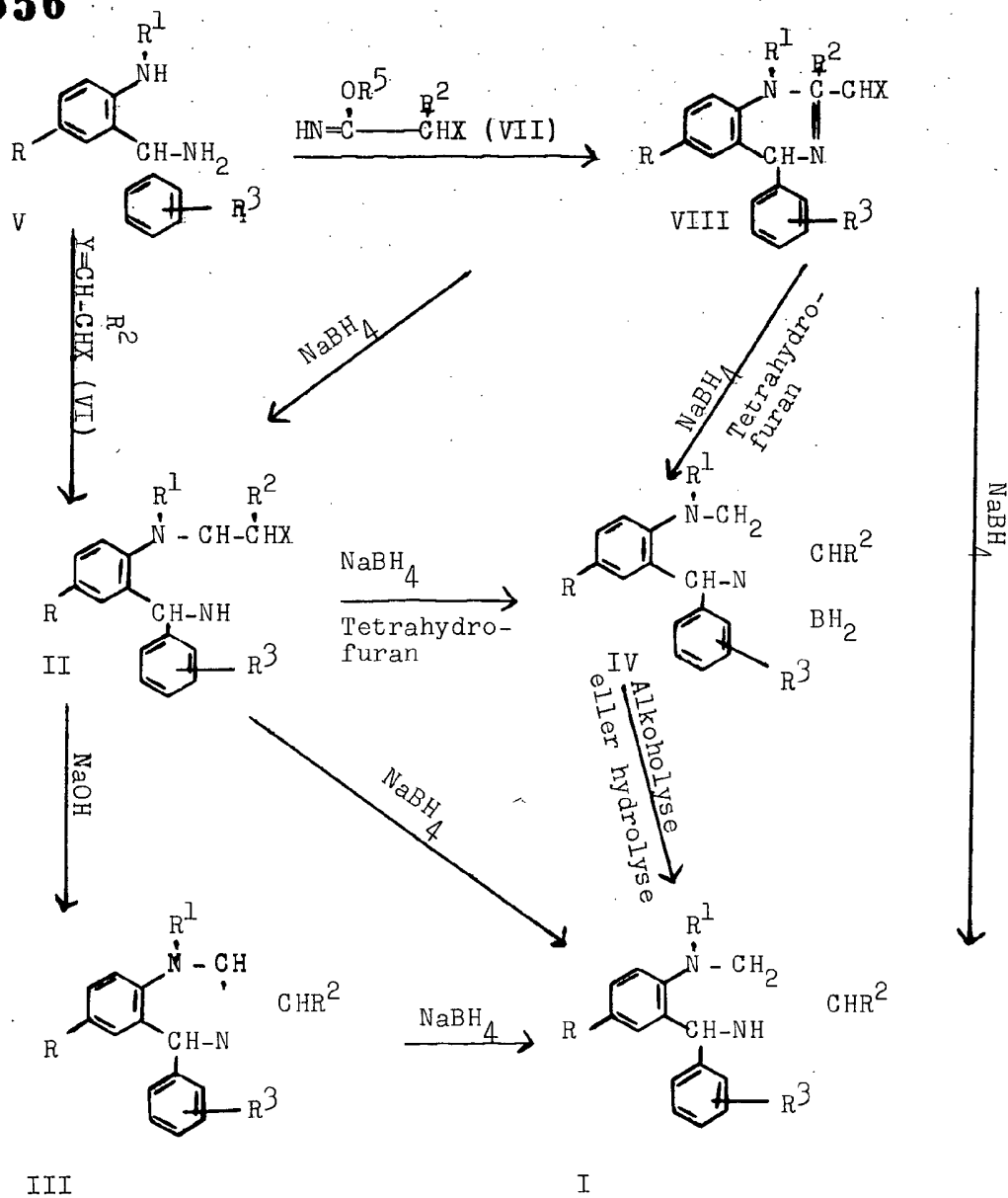
hvor R , R^1 , R^2 , R^3 og X har de tidligere angitte betydninger, hvilket dihydrokinazolin deretter reduseres til den tilsvarende

tetrahydrokinazolin med formel II ved hjelp av et alkalimetallhydrid, f.eks. natriumborhydrid, i et egnet oppløsningsmiddel, ved en temperatur mellom 0 og 15°C.

Under anvendelse av et dihydrokinazolin av formel VIII er det også mulig ved passende utvalg av reaksjonsbetingelser å utføre reduksjonen til tetrahydrokinazolin med formel II og den etterfølgende omdannelse til et tetrahydrobenzodiazepin av formel I i ett eneste trinn.

Følgende reaksjonsskjemaer belyser fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen:

6



Følgende eksempler belyser fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen.

Eksempel 1.

25 g 5-klor-2-metylamino-benzhydrylamin oppløses i 500 ml 2 N HCl; det tilsettes 19,5 g 2-kloracetylaldehyddietylacetat og blandingen omrøres kraftig i 15 timer ved værelsetemperatur. Det utfelles 6-klor-1-metyl-2-klormetyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinazolin, hydroklorid, som frafiltreres, vaskes med kaldt vann og deretter med dietyleter og tørkes i vakuum over P_2O_5 . Derved fåes 33,5 g hvite krystaller som smelter ved $195^{\circ}C$ under spaltning.

De nevnte krystaller oppløses i en blanding av 170 ml metylenklorid og 145 ml 1,5 N vandig Na_2CO_3 under kraftig omrøring ved $5-10^{\circ}C$. Det organiske lag fraskilles, vaskes med vann og tørkes over Na_2SO_4 . Oppløsningen inndampes i vakuum ved $20-25^{\circ}C$ til en inndampningsrest på 36,5 g. Ved krystallisering av denne fra 125 ml petroleumseter fåes 26,8 g 6-klor-1-metyl-2-klormetyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinazolin, som smelter ved $87,5-88,8^{\circ}C$.

En blanding av 61,5 g 6-klor-1-metyl-2-klormetyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinazolin, 615 ml isopropanol og 12,0 g natriumborhydrid kokes under tilbakebøp i $3\frac{1}{2}$ time og avkjøles deretter til værelsetemperatur og helles i 750 ml kaldt vann og 750 ml benzen. Det organiske lag fraskilles etter 30 minutters omrøring, vaskes 2-3 ganger med vann og konsentreres i vakuum ved $35-40^{\circ}C$ i 250 ml. Til oppløsningen settes 250 ml 2 N HCl, og blandingen omrøres ved $5-10^{\circ}C$ i 2-3 timer. Det utfelte krystallinske 7-klor-1-metyl-5-fenyl-1,2,4,5-tetrahydro-3H-1,4-benzodiazepin, hydroklorid frafiltreres, vaskes med litt kaldt vann og tørkes i vakuum ved $45^{\circ}C$. Det fåes 50,5 g lysegule krystaller med smp. $255-257^{\circ}C$.

Eksempel 2.

25 g 5-klor-2-metylamino-benzhydrylamin oppløses i 500 ml 2 N HCl, som tilsettes 25 g 2-bromacetaldehyddietylacetal, og blandingen omrøres ved værelsetemperatur i 3 timer. Det utfelte 2-brometyl-6-klor-1-metyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinazolin, hydroklorid frafiltreres, vaskes med kaldt vann og deretter med dietyleter og tørkes i vakuum over P_2O_5 . Det fåes 34,7 g hvite krystaller, som smelter ved $199^{\circ}C$ under spaltning.

Til 3 g rått 2-brometyl-6-klor-1-metyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinazolin (oppnådd ved nøytralisasjon av ovennevnte hydroklorid) oppløst i 20 ml diglym settes en oppløsning av 1 g

123856

natriumborhydrid i 40 ml diglym langsomt under omrøring og avkjøling på vannbad. Blandingen omrøres deretter i 15 timer ved værelsetemperatur. Overskudd av natriumborhydrid ødelegges med iseddik, og blandingen helles ut i 300 ml vann og ekstraheres med metylenklorid. Metylenkloridlaget vaskes med vann, tørkes over natriumsulfat og inndampes til tørrhet i vakuum. Inndampningsresten oppløses i isopropanol, som tilsettes en ekvivalent hydrogenklorid i isopropanol og deretter tilstrekkelig tørr dietyleter til frembringelse av en lett opalescens. Blandingen hensettes i kjøleskap til neste dag. Det utfelte 7-klor-1-metyl-5-fenyl-1,2,4,5-tetrahydro-3H-1,4-benzodiazepin, hydroklorid filtreres fra, vaskes med en blanding av isopropanol og dietyleter og tørkes i vakuum. Det fåes 2,0 g rødgule krystaller som etter omkrystallisering fra isopropanol smelter ved 257-259°C.

Eksempel 3.

Til 3,9 g 2-brommetyl-6-klor-1-metyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinazolin, hydroklorid suspendert i 50 ml etanol settes langsomt 12 ml 2-n NaOH under omrøring og avkjøling på isbad. Blandingen omrøres deretter i 2½ time ved værelsetemperatur og helles i 300 ml vann, hvorefter det til slutt ekstraheres med metylenklorid. Etter vasking med vann og tørking over natriumsulfat inndampes metylenkloridlaget i vakuum til tørrhet.

Den oljeaktige inndampningsrest (2,8 g) oppløses i 50 ml tørr dietyleter. Oppløsningen filtreres og til filtratet settes et ekvivalent hydrogenklorid i isopropanol under avkjøling og omrøring.

Det utfelte 7-klor-1-metyl-5-fenyl-1,2,4,5-tetrahydro-3H-azirin (2,1-b)-kinazolin, hydroklorid frafiltreres, vaskes med tørr eter og tørkes i vakuum. Det fåes 2,5 g rødgule krystaller med smp. 170-175°C under spaltning.

Til 2,7 g 7-klor-1-metyl-5-fenyl-1,2,4,5-tetrahydro-3H-azirin (2,1-b)-kinazolin (oppnådd ved nøytralisering av ovennevnte hydroklorid) oppløst i 30 ml etanol settes 0,5 g natriumborhydrid, og blandingen omrøres ved værelsetemperatur i 2 timer. Den oppvarmes deretter til 50°C, og det tilsettes ytterligere 0,5 g natriumborhydrid. Etter omrøring ved 50°C i ennå 3 timer ødelegges overskuddet av natriumborhydrid med iseddik. Det resulterende 7-klor-1-metyl-5-fenyl-1,2,4,5-tetrahydro-3H-1,4-benzodiazepin isoleres som beskrevet i eksempel 3.

Eksempel 4.

Til en oppløsning av 6,15 g 6-klor-1-metyl-2-klor-metyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinazolin i 20 ml tørr tetrahydrofuran settes 2,0 g natriumborhydrid og blandingen kokes under tilbakesløp i 8 timer.

Den avkjølte blanding helles forsiktig i 150 ml iskaldt vann og 50 ml metylenklorid. Det organiske lag fraskilles, vaskes flere ganger med kaldt vann, tørkes over Na_2SO_4 og inndampes til tørrhet i vakuum ved 20-25°C. Inndampningsresten gir etter tre gangers vask med 10 volum kokende petroleumseter 4,15 g rått 7-klor-1-metyl-5-fenyl-1,2,4,5-tetrahydro-3H-1,4-benzodiazepin-4-borin. En prøve, som krystalliseres fra etylacetat, viste følgende analytiske data:

Smp. 145,6°C.

B %: 3,80 (beregnet for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{ClB}$: 3,80)

IR γ 1420 cm^{-1} (B-N-bindingen), γ 2380 cm^{-1} (B-H-bindingen).

Forbindelsen omdannes kvantitativt til 7-klor-1-metyl-5-fenyl-1,2,4,5-tetrahydro-3H-1,4-benzodiazepin ved kokning under tilbakesløp i 1 time med 10 volum isopropanol eller i 1 time med 2 N HCl.

Eksempel 5.

Til en avkjølt suspensjon av 50 g 2-kloracetimidoetyl-ester, hydroklorid i 200 ml tørr etanol settes 76 g 5-klor-2-metylaminobenzhydrylamin porsjonsvis, idet temperaturen holdes mellom 0 og 5°C.

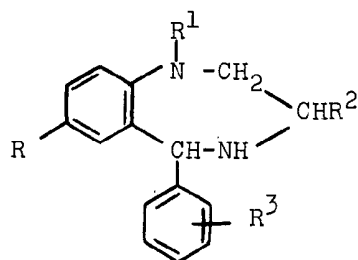
Blandingens oppvarmes langsomt til værelsetemperatur under omrøring. Omrøringen fortsettes til neste dag, hvor blandingen helles i 1 liter kaldt vann og 300 ml metylenklorid. Til det fraskilte organiske lag settes 300 ml N HCl, og blandingen omrøres i 2-3 timer. Det utfelte 6-klor-1-metyl-2-klormetyl-4-fenyl-1,4-dihydrokinazolin, hydroklorid frafiltreres, vaskes med kaldt vann og tørkes i vakuum over P_2O_5 . Det fåes 90,4 g hvite krystaller, som smelter under spaltnings ved 230°C.

Til en oppløsning av 6,1 g 6-klor-1-metyl-2-klormetyl-4-fenyl-1,4-dihydrokinazolin (oppnådd ved nøytralisering av ovennevnte hydroklorid) i 25 ml absolutt etanol settes 0,76 g natriumborhydrid, idet temperaturen holdes mellom 0 og 5°C. Etter 1 times omrøring ved 15°C helles blandingen i 50 ml kaldt vann og 50 ml benzen. Det organiske lag fraskilles, vaskes flere ganger med

vann og omrøres deretter i 2-3 timer med 50 ml 2 N HCl. Det utfelte 6-klor-1-metyl-2-klormetyl-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrokinazolin, hydroklorid frafiltreres, vaskes med kaldt vann og tørkes i vakuum over P_2O_5 . Det fåes 6,3 g hvite krystaller som smelter ved $193^{\circ}C$. Forbindelsen viser seg å være identisk med den ifølge eksempel 1 fremstilte, hvilket kan konstateres ved infrarødt spektrum og blandingens smeltepunkt.

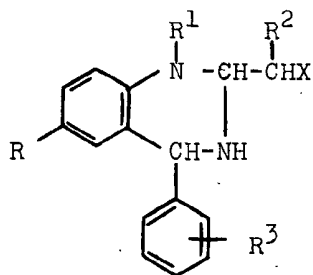
P a t e n t k r a v .

Fremgangsmåte til fremstilling av tetrahydro-1,4-benzodiazepiner med den generelle formel



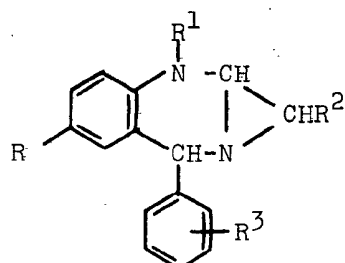
I

hvor R og R^3 som kan være like eller forskjellige, betyr hydrogen, halogen eller en nitro- eller trifluormetylgruppe, og R^1 og R^2 , som også kan være like eller forskjellige, betyr hydrogen eller en alkylgruppe med maksimalt 6 karbonatomer, eller syreaddisjons-salter herav, k a r a k t e r i s e r t ved at et tetrahydrokinazolin med den generelle formel



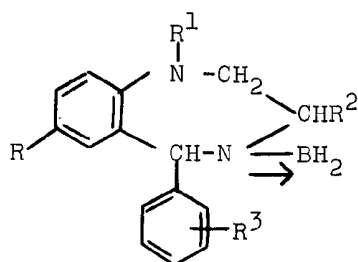
II

hvor R , R^1 , R^2 og R^3 har ovennevnte betydning, og X betyr halogen, ved behandling med en base omdannes til et azirinkinazolin med den generelle formel:



III

hvor R , R^1 , R^2 og R^3 har ovennevnte betydning, hvorefter azirin-
ringen åpnes ved behandling med et alkalimetallhydrid, fortrinnsvis
natriumborhydrid, eller at de to trinn ovenfor kombineres ved an-
vendelse av et alkalimetallhydrid som base ved det første trinn,
eller at en ved omsetningen med natriumborhydrid intermediært dannet
N-borinforbindelse med den generelle formel



IV

hvor R , R^1 , R^2 og R^3 har ovennevnte betydning, umiddelbart hydro-
lyseres eller alkoholyseres til en forbindelse med formel I,
og den resulterende forbindelse med formel I isoleres som sådan
eller i form av et syreaddisjonssalt.

Anførte publikasjoner: -