



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 132963

(51) Int. Cl.² C 07 D 498/04, C 07 D 513/04

(21) Patentsøknad nr. 3947/71

(22) Inngitt 25.10.71

(23) Løpedag 23.10.69

(62) Avdelt fra søknad nr. 4212/69
(Patent nr. 128109)

(41) Alment tilgjengelig fra 25.04.70

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 03.11.75

(30) Prioritet begjært 24.10.68, 17.04.69, Japan, nr. 77500/68, 77504/68,
29908/69

(54) Oppfinnelsens benevnelse Fremgangsmåte til fremstilling av
benzodiazepinforbindelser.

(71)(73) Søker/Patenthaver SANKYO COMPANY LIMITED,
1-6, 3-chome, Nihonbashi Honcho,
Chuo-ku, Tokyo, Japan.

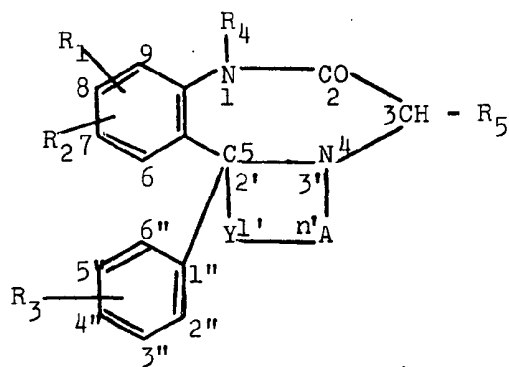
(72) Oppfinner TACHIKAWA, Ryuji,
TAKAGI, Hiromu,
MIYADERA, Tetsuo,
KAMIOKA, Toshiharu,
FUKUNAGA, Mitsunobu,
KAWANO, Yoichi, Tokyo, Japan.

(74) Fullmektig Bryns Patentkontor A/S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Norsk utl. skrift nr. 127055
Svensk utl. skrift nr. 321233

132963

Foreliggende oppfinnelse vedrører en ny fremgangsmåte til fremstilling av benzodiazepinforbindelser med den generelle formel:



I

hvor R_1 , R_2 og R_3 kan være like eller forskjellige og hver er et hydrogenatom, et halogenatom, en laverealkyl-, laverealkoksy-, hydroksy-, nitro-, cyan-, acyl-, trifluormetyl-, amino-, acylamino-, N-mono(laverealkyl)amino-, N-di(laverealkyl)amino-, acyloksy-, karboksyl-, alkoksykarbonyl-, karbamoyl-, N-mono(laverealkyl)karbamoyl-, N-di(laverealkyl)karbamoyl-, laverealkyltio-, laverealkylsulfinyll- eller laverealkylsulfonylgruppe, R_4 er et hydrogenatom, en laverealkyl-, cykloalkyl-, aralkyl-, aryl- eller fenacylgruppe, R_5 er et hydrogenatom eller en laverealkylgruppe, A er en alkylengruppe med 2 - 6 karbonatomer som kan være rett eller forgrenet, og Y er et oksygen- eller svovelatom.

I formel I kan R_1 , R_2 og R_3 oppta en hvilken som helst stilling i benzenringen og n' angir plasseringsnummeret for karbonatomene i alkylradikalet A; f.eks. er n' for etylen 4' og 5'.

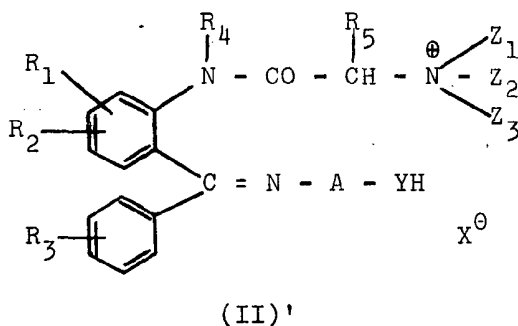
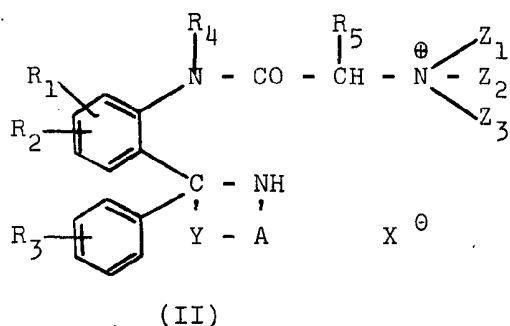
I formel I kan den lavere alkylgruppe være rett eller forgrenet, slik som metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sek.-butyl, tert.-butyl og lignende. Den lavere alkoksygruppen kan f.eks. være metoksy, etoksy, propoksy, isopropoksy, butoksy og lignende. Acylgruppen kan være en alifatisk eller aromatisk acylgruppe slik som formyl, acetyl, propionyl, butyryl, benzoyl, toluoyl, naftoyl og lignende. Acylaminogruppen kan f.eks. være acetylamino, propionylamino, butyrylamino, benzoylamino, toluylamino, naftoylamino og lignende. N-mono(laverealkyl)aminogruppen kan f.eks. være N-metyl-, -etyl-, -propyl- eller -butylaminogruppe. N-di(laverealkyl)aminogruppen kan f.eks. være N-dimetyl-, -dietyl-, dipropyl- eller -dibutylamino.. Acyloksygruppen kan f.eks. være acetoksy, propionylloksy, butyrylloksy, benzoylloksy og lignende. Alkoksykarbonylgruppen kan f.eks. være metoksykarbonyl, etoksykarbonyl, propoksykarbonyl, butoksykarbonyl og lignende. N-mono(laverealkyl)karbamoylgruppen kan f.eks. være N-metyl-, -etyl-, -propyl- eller -butylkarbamoyl. N-di(laverealkyl)karbamoylgruppen kan f.eks. være N-dimetyl-, -dietyl-, -dipropyl- eller -dibutylkarbamoyl. Den laverealkyltiogruppen kan f.eks. være metyltio, etyltio, propyltio, butyltio og lignende. Den lavere alkylsulfinyllgruppen kan f.eks. være metylsulfinyll, etylsulfinyll, propylsulfinyll, butylsulfinyll og lignende. Den lave alkylsulfonyllgruppen kan f.eks. være metylsulfonyll, etylsulfonyll, propylsulfonyll, butylsulfonyll og lignende. Cykloalkylgruppen kan f.eks. være syklopropyl, syklopentyl, sykloheksyl og lignende. Aralkylgruppen kan f.eks. være benzyl, fenetyl og lignende. Arylgruppen kan f.eks. være fenyl naftyl og lignende. Alkylengruppen kan f.eks. være etylen, propylen, trimetylen, 1,2-butylen, 1,3-butylen, 2,3-butylen, .

tetrametylen og lignende.

Benzodiazepinforbindelsene med ovenstående formel I har en høy psykosedativ aktivitet. Spesielt utviser de både en beroligende og anti-depressiv virkning på sentralnervesystemet og forårsaker ro og avslappethet. I tillegg til slike gunstige psykoleptiske egenskaper har de ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilte benzodiazepinforbindelser en meget lav toksisitet og liten tendens til å gi bivirkninger. Benzodiazepinforbindelsene er således egnet som beroligende middel ved helbredelse av forskjellige psykoneurotiske depressjoner.

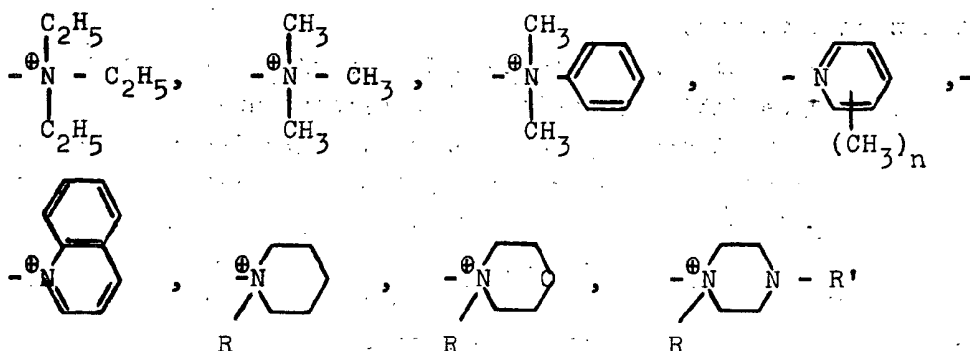
De ifølge oppfinnelsen fremstilte aktive forbindelser kan anvendes for behandling av psykoneurotiske forstyrrelser i form av farmasøytiske preparater omfattende en benzodiazepinforbindelse av formel I og en farmasøytisk åkseptabel bærer.

Ifølge foreliggende oppfinnelse er det således tilveiebragt en fremgangsmåte til fremstilling av benzodiazepinforbindelser av ovenstående formel I, og denne fremgangsmåte er kjennetegnet ved oppvarming av en forbindelse av formel II eller formel II':



hvor R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , Y og A har den ovenfor angitte betydning, og hvor gruppen $-N^+(Z_1)(Z_2)(Z_3)$ betyr et alifatisk, aromatisk eller heterocyklisk kvartært ammoniumion og X^- betyr et anion.

Eksempler på det kvartære ammoniumion som representeres ved $-N^+(Z_1)(Z_2)(Z_3)$ i formlene (II) og (II)', omfatter følgende alifatiske, aromatiske og heterocykliske kvartære ammoniumioner:



I ovenstående formler er R en laverealkylgruppe, R' et hydrogenatom eller en laverealkylgruppe og n er et helt tall på fra 0 til 3.

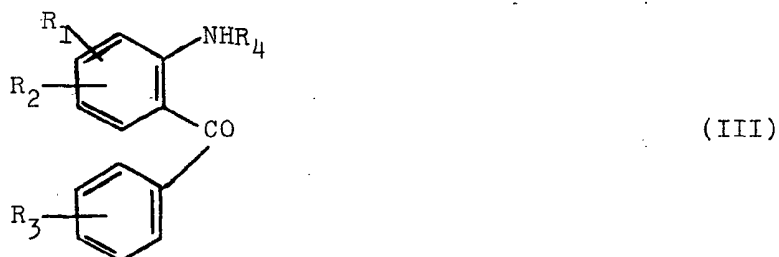
Eksempler på anionet som representeres av X^- omfatter uorganiske anioner slik som klorid, bromid og sulfat eller organiske anioner slik som acetat, picrat, benzoat eller p-toluensulfonat.

De kvartære ammoniumsaltene lar seg lett omdanne til benzodiazepinforbindelsene av formel I ved oppvarming i fravær eller nærvær av et oppløsningsmiddel. Når reaksjonen utføres i fravær av et oppløsningsmiddel, oppvarmes krystaller av de kvartære ammoniumsaltene (II) eller (II)' ved en temperatur i nærheten av saltenes smeltepunkt (dekomponeringspunkt). Når reaksjonen utføres i nærvær av et oppløsningsmiddel kan dette være et hvilket som helst organisk oppløsningsmiddel som ikke har en uheldig innvirkning på reaksjonen og hvori utgangsmaterialet som benyttes er oppløselig. Det benyttes fortrinnsvis et høyt kokende oppløsningsmiddel slik som f.eks. p-cymen, dimetylformamid og dimetylsulfoksyd.

De kvartære ammoniumsaltene av formel (II) eller (II)' oppløst i ett av de ovenfor angitte oppløsningsmidler, oppvarmes ved atmosfæretrykk eller under trykk til nesten deres smelte- (dekomponerings-) punkt. Oppvarmingstiden kan varieres avhengig av den type utgangsmateriale som benyttes. Etter at reaksjonen er ferdig kan det ønskede produkt av formel I lett gjenvinnes fra reaksjonsblandingen ved hjelp av konvensjonelle metoder. Når det f.eks. anvendes et oppløsningsmiddel kan oppløsningsmidlet avdestilleres fra reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen som oppnåes ved å utføre reaksjonen i fravær av oppløsningsmiddel, ekstraheres med diklormetan eller kloroform. Ekstraktet tørkes og oppløsningsmidlet fradestilleres. Resten omkrystalliseres fra et egnet oppløsningsmiddel slik som etanol, eller, om ønsket, anvendes silisiumdioksydgel-kromatografi før omkrystalliseringen.

Forbindelsene av formel (II) og (II)' som benyttes som utgangsforbindinger i foreliggende fremgangsmåte er tautomere forbindelser og forekommer med de strukturformler som representeres av (II) og (II)' eller i en likevektstilstand mellom disse strukturer i forskjellige proporsjoner avhengig av typen av substituent, f.eks. R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Y og A og forholdene hvorunder forbindelsene er tilstede, f.eks. temperatur eller oppløsningsmiddel. Nesten alle forbindelsene av formel (II) er oljeaktige stoffer. Det oljeaktige stoff omdannes til et krystallinsk materiale av forbindelsen (II)' ved henstand eller ved behandling med et organisk oppløsningsmiddel. Det således oppnådde krystallinske stoff kan omdannes til det oljeaktige stoff, som vesentlig inneholder forbindelsen (II), ved vakuumdestillasjon.

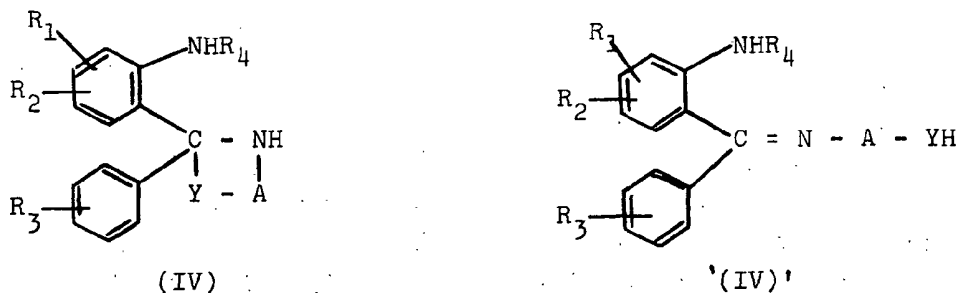
Forbindelsen av (II) eller (II)' eller en blanding derav kan fremstilles ved å omsette et aminobenzofenonderivat med formelen:



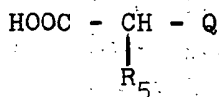
hvor R_1 , R_2 , R_3 og R_4 har den ovenfor angitte betydning, med et amin med formelen:



hvor Y og A har den ovenfor angitte betydning, for oppnåelse av en forbindelse med formel (IV) eller (IV)'



hvor R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Y og A har den ovenfor angitte betydning eller en blanding derav, som omsettes med et reaktivt derivat av en forbindelse med formelen:



(VI)

hvor Q er et syreradikal eller en reaktiv ester og R_5 har den ovenfor angitte betydning, i nærvær av et alifatisk, aromatisk eller heterocyklisk tertiært amin.

Følgende eksempler illustrerer fremgangsmåten til fremstilling av forbindelsene av formel (II) og (II)' som anvendes som utgangsforbindelser i foreliggende fremgangsmåte.

(1) N-4-klor-2-(2'-fenyl-5'-metyl-2'-oksazolidinyl)fenyl-karbamoylmetyl-pyridinbromid.

En blanding av 11.8 g 5-klor-2-aminobenzofenon og 12.0 g isopropanolamin ble oppvarmet ved $170^{\circ} - 180^{\circ}\text{C}$ i 4 timer. Etter fjerning av overskudd isopropanolamin ved destillasjon under redusert trykk, ble 150 ml dioksan og 8.0 g pyridin tilsatt til den oljeaktige rest hovedsakelig inneholdende 2-(5-klor-2-aminofenyl)-2-fenyl-5-metyloksazolidin. Til den resulterende oppløsning avkjølt i et bad med isvann, ble 12.2 g bromacetyl-bromid tilsatt dråpevis under omrøring. Under tilsetningen av denne forbindelse ble reaksjonsblandingens temperatur holdt under 20°C . Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i ytterligere 3 timer. Ved slutten av denne tidsperiode ble 300 ml toluen og 250 ml vann tilsatt og deretter ble blandingen rystet og satt til side. Blandingen skilte seg således i tre lag, dvs. et øvre organisk lag, og nedre vandig lag og utfelt oljeaktig lag. Det øvre organiske lag ble fra-separert og tørket over vannfritt natriumsulfat hvorefter oppløsningsmidlet ble avdestillert. Resten ble omkrystallisert fra etanol hvilket ga det ønskede produkt med et smeltepunkt ved $186.5^{\circ} - 188^{\circ}\text{C}$.

Det oljeaktige lag som var separert fra reaksjonsblanding, ble vasket med en liten mengde toluen og vann tilsatt etanol for å gi et mikro-krystallinsk stoff.

Etter filtrering, vasking med etanol og tørking, ble det oppnådd mikro-krystaller av N-4-klor-2-(2'-fenyl-5'-metyl-2'-oksazolidinyl)fenylkarbamoylmetyl-pyridinbromid.

(2) N-4-klor-2-(2'-O-klorfenyl-5'-metyl-2'-oksazolidinyl)fenylkarbamoylmetyl-pyridinbromid.

Ved å følge samme metode som angitt i (1) ovenfor, men med å benytte 5-klor-2-amino-o-klorbenzofenon istedenfor 5-klor-2-aminobenzofenon, ble N-4-klor-2-(2'-O-klorfenyl-5'-metyl-2'-oksazolidinyl)-fenylkarbamoylmetyl-pyridinbromid oppnådd.

- (3) N-4-klor-2-(2'-fenyl-5'-metyl-2'-oksazolidinyl)fenyl-N-etyl-karbamoylmetyl-trietyl-ammoniumbromid.

Ved å følge samme metode som i (1) ovenfor, men ved å benytte 5-klor-2-etylaminobenzofenon og trietylamin istedenfor 5-klor-2-amino-benzofenon og pyridin, ble N-4-klor-2-(2'-fenyl-5'-metyl-2'-oksazolidinyl)fenyl-N-etylkarbamoylmetyl-trietylammmoniumbromid oppnådd.

- (4) N-4-klor-2-(2'-fenyl-2'-oksazolidinyl)fenylkarbamoylmetyl-trietylammmoniumbromid.

Ved å følge samme metode som i (1) ovenfor, men ved å benytte 2-aminoetanol og trietylamin istedenfor isopropanolamin og pyridin, ble N-4-klor-2-(2'-fenyl-2'-oksazolidinyl)fenylkarbamoylmetyl-trietylammmoniumbromid oppnådd.

- (5) α -etyl-N-4-klor-2-(2'-fenyl-2'-oksazolidinyl)fenylkarbamoylmetyl-pyridinbromid.

Ved å følge samme metode som beskrevet i (1) ovenfor, men ved å benytte 2-aminoetanol og α -brom-n-butyrylklorid istedenfor isopropanolamin og bromacetyl-bromid ble α -etyl-N-4-klor-2-(2'-fenyl-2'-oksazolidinyl)fenylkarbamoylmetyl-pyridinbromid oppnådd.

Følgende eksempler illustrerer foreliggende fremgangsmåte.

Eksempel 1

7-klor-5-fenyl-[5,4-b]-oksazolidin-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on.

5.3 g N-[4-klor-2-(2'-fenyl-2'-oksazolidinyl)fenyl]karbamoylmetyl-trietylammmoniumbromid i 40 ml dimetylformamid ble oppvarmet under tilbakeløp i 24 timer. Oppløsningsmidlet ble avdestillert fra reaksjonsblandingen og resten ekstrahert med diklormetan. Ekstraktet ble vasket med vann, tørket over vannfritt natriumsulfat og oppløsningsmidlet avdestillert. Resten ble omkrystallisert fra etanol 2 - 3 ganger hvilket ga 1.2 g av det ønskede produkt med smeltepunkt 174° - 176°C .

Analyse:

Beregnet for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}$: C 64.86; H 4.77; N 8.90; Cl 11.29

Funnet: C 64.92; H 4.61; N 9.03; Cl 11.48

Eksempel 2

7-klor-5-fenyl-[5,4-b]-5'-metyloksazolidin-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on.

3.1 g N-[4-klor-2-(2'-fenyl-5'-metyl-2'-oksazolidinyl)fenyl]karbamoylmetylpyridinbromid ble oppvarmet ved 180° - 200°C i omtrent 1 time. Etter at reaksjonen var ferdig ble reaksjonsblandingen ekstra-

hert med kloroform. Ekstraktet ble behandlet på samme måte som i eksempel 1 og dette ga 0.6 g av det ønskede produkt med smeltepunkt ved $186.5^{\circ} - 188^{\circ}\text{C}$.

Analyse:

Beregnet for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}$: C 65.75; H 5.21; N 8.52; Cl 10.78

Funnet: C 65.58; H 5.29; N 8.71; Cl 10.53

Eksempel 3

7-nitro-5-fenyl-[5,4-b]-5'-metyloksazolidin-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on.

2.3 g N-[4-nitro-2-(2'-fenyl-5'-2'-oksazolidinyl)fenyl]-karbamoylmetyl-dimetylanilinbromid ble oppvarmet ved $190^{\circ} - 200^{\circ}\text{C}$ i omkring 40 minutter. Etter at reaksjonen var ferdig ble reaksjonsblandingen ekstrahert med kloroform. Ekstraktet ble vasket med vann, tørket over vannfritt natriumsulfat og oppløsningsmidlet avdestillert. Resten ble oppløst i benzen og oppløsningen utsatt for kolonnekromatografi under anvendelse av silisiumdioksydgel og derved først eluert med benzen og deretter med en blanding av benzen og etylacetat. Oppløsningsmidlet ble avdestillert fra sistnevnte eluat og resten omkrystallisert fra etanol hvilket ga 0.5 g av det ønskede produkt som smeltet ved $208^{\circ} - 209^{\circ}\text{C}$.

Analyse:

Beregnet for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$: C 63.71; H 5.05; N 12.38

Funnet: C 63.39; H 5.19; N 12.46

Eksempel 4

7-klor-5-(2"-fluorfenyl)-[5,4-b]-oksazolidin-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on.

Til 30 ml p-cymen ble 2.6 g N-[4-klor-2-(2'-o-fluorfenyl-2'-oksazolidinyl)fenyl]-karbamoylmetylpyridinbromid tilsatt og blandingen ble oppvarmet under tilbaketilbake i 20 timer. Oppløsningsmidlet ble avdestillert og resten ekstrahert med diklormetan. Ekstraktet ble behandlet på samme måte som i eksempel 1 og dette ga 0.7 g av det ønskede produkt som smeltet ved $181^{\circ} - 183^{\circ}\text{C}$.

Analyse:

Beregnet for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{ClF}$: C 61.36; H 4.24; N 8.42; Cl 10.66; F 5.71

Funnet: C 61.08; H 4.33; N 8.58; Cl 10.49; F 5.76

Eksempel 5

7-brom-5-(2"-klorfenyl)-[5,4-b]-5'-metyloksazolidin-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on.

3.4 g N-[4-brom-2-(2'-o-klorfenyl-5'-metyl-2'-oksazolidinyl)-

fenyllkarbamoyldimetylanilinbromid ble oppvarmet ved 190° - 200°C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med diklormetan. Ekstraktet ble behandlet på samme måte som i eksempel 1 og dette ga 0.7 g av det ønskede produkt som smeltet ved 196° - 198°C (decomp.).

Analyse:

Beregnet for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{BrCl}$: C 53.02; H 3.96; N 6.87; Br 19.60; Cl 8.70

Funnet: C 52.76; H 4.05; N 6.65; Br 19.41; Cl 8.38

Eksempel 6

7-klor-5-(4"-nitrofenyl)-[5,4-b]-5'-metyloksazolidin-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on.

4.5 g N-[4-klor-2-(2'-p-nitrofenyl-5'-metyl-2'-oksazolidinyl)-fenyllkarbamoylmetylpriidin-p-toluensulfonat ble oppvarmet ved 200° - 210°C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med kloroform og ekstraktet behandlet på samme måte som i eksempel 3 og dette ga 0.9 g av det ønskede produkt, som smeltet ved 193° - 195°C .

Analyse:

Beregnet for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_4\text{Cl}$: C 57.83; H 4.31; N 11.24; Cl 9.49

Funnet: C 57.61; H 4.53; N 11.29; Cl 9.22

Eksempel 7

7-klor-5-(2"-klorfenyl)-[5,4-b]-oksazolidin-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on.

5.8 g N-[4-klor-2-(2'-o-klorfenyl-2'-oksazolidinyl)fenyllkarbamoylmetylpriidinbromid ble oppvarmet ved 200° - 210°C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med diklormetan og ekstraktet behandlet på samme måte som i eksempel 1 og dette ga 1.4 g av det ønskede produkt som smeltet ved 201° - 204°C (decomp.).

Analyse:

Beregnet for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}_2$: C 58.47; H 4.04; N 8.02; Cl 20.31

Funnet: C 58.17; H 4.26; N 8.11; Cl 20.54

Eksempel 8

7-klor-5-(2"-klorfenyl)-[5,4-b]-5'-metyl-oksazolidin-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on.

Ved å følge samme metode som angitt i eksempel 7, men ved å benytte 6.3 g N-[4-klor-2-(2'-o-klorfenyl-5'-metyl-2'-oksazolidinyl)-fenyllkarbamoylmetylpriidinbromid istedenfor N-[4-klor-2-(2'-o-klorfenyl-2'-oksazolidinyl)fenyllkarbamoylmetylpriidinbromid, ble 1.8 g av det ønskede produkt oppnådd og dette smeltet ved 190° - 192°C (decomp.).

132963

10

Eksempel 9

7-klor-1-metyl-5-(2"-klorfenyl)-[5,4-b]-oksazolidin-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on.

Ved å følge samme metode som beskrevet i eksempel 7, men med å anvende 4.9 g N-[4-klor-2-(2'-o-klorfenyl-2'-oksazolidinyl)fenyl]-N-metylkarbamoylmetyl-dimetylanilinklorid istedenfor N-[4-klor-2-(2'-o-klorfenyl-2'-oksazolidinyl)fenyl]-karbamoylmetyl-pyridinbromid, ble 1.1 g av det ønskede produkt som smeltet ved 155° - 158°C oppnådd.

Eksempel 10

7-klor-5-(2"-tolyl)-[5,4-b]-5'-metyloksazolidin-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

Ved å følge samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 7, men ved å benytte 3.6 g N-[4-klor-2-(2'-o-tolyl)-5'-metyl-2'-oksazolidinyl)fenyl]karbamoylmetyl-pyridinbromid istedenfor N-[4-klor-2-(2'-o-klorfenyl-2'-oksazolidinyl)fenyl]karbamoylmetyl-pyridinbromid, ble 0.8g av det ønskede produkt som smeltet ved 203° - 205°C oppnådd.

Eksempel 11

7-klor-5-fenyl-[5,4-b]-tetrahydro-2H-1,3-oksazin-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on.

2.6 g N-[4-klor-2-(2'-fenyl-2'-tetrahydro-2H-1,3-oksazinyl)-fenyl]karbamoylmetyl-pyridinbromid ble oppvarmet ved 200° - 210°C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med kloroform og ekstraktet ble behandlet på samme måte som beskrevet i eksempel 3, hvilket ga 0.6 g av det ønskede produkt med smeltepunkt 220.5° - 223°C.

Analyse:

Beregnet for C₁₈H₁₇N₂O₂Cl: C 65.75; H 5.21; N 8.52; Cl 10.78

Funnet: C 65.52; H 5.34; N 8.37; Cl 10.91

Eksempel 12

7,9-dimetyl-5-fenyl-[5,4-b]-5'-metyl-oksazolidin-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on.

Til 30 ml dimetylformamid ble 2.9 g N-[4,6-dimetyl-2-(2'-fenyl-5'-metyl-2'-oksazolidinyl)-fenyl]karbamoylmetyl-pyridinklorid tilsatt. Blandingen ble oppvarmet under tilbakesløp i 16 timer. Opp-løsningsmidlet ble avdestillert og resten ekstrahert med diklormetan. Ekstraktet ble behandlet på samme måte som i eksempel 1 og dette ga 0.8 g av det ønskede produkt med smeltepunkt ved 271° - 273°C.

Analyse:

Beregnet for C₂₀H₂₂N₂O₂: C 74.51; H 6.88; N 8.69

Funnet: C 74.18; H 6.69; N 8.72

Eksempel 13

9-metyl-7-klor-5-fenyl-[5,4-b]-5'-metyl-oksazolidin-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on.

4.8 g N-[4-klor-6-metyl-2-(2'-fenyl-5'-metyl-2'-oksazolidinyl)fenyl]karbamoylmetyl-dimetylanilinbromid ble oppvarmet ved 200° - 210°C i 40 minutter. Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med kloroform. Ekstraktet ble behandlet på samme måte som i eksempel 1 og dette ga 1.1 g av det ønskede produkt med smeltepunkt 252° - 253°C.

Analyse:

Beregnet for C₁₉H₁₉N₂O₂Cl: C 66.56; H 5.59; N 8.17; Cl 10.34

Funnet: C 66.29; H 5.65; N 8.31; Cl 10.45.

Eksempel 14

7-klor-5-fenyl-[5,4-b]-tiazolidin-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on.

3.8 g N-[4-klor-2-(2'-fenyl-2'-tiazolidinyl)fenyl]karbamoylmetyl-pyridinbromid ble oppvarmet ved 190° - 200°C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med kloroform og ekstraktet behandlet på samme måte som i eksempel 3 og dette ga 0.7 g av det ønskede produkt som smeltet ved 241° - 243°C.

Analyse:

Beregnet for C₁₇H₁₅N₂OSCl: C 61.72; H 4.54; N 8.47; S 9.68; Cl 10.74

Funnet: C 61.62; H 4.58; N 8.64; S 9.53; Cl 10.88

Eksempel 15

7-klor-1-etyl-5-fenyl-[5,4-b]-5'-metyloksazolidin-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on.

4.7 g N-[4-klor-2-(2'-fenyl-5'-metyl-2'-oksazolidinyl)fenyl]-N-etyl-karbamoylmetyl-pyridinklorid ble oppvarmet ved 200° - 210°C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med kloroform og ekstraktet behandlet på samme måte som i eksempel 1 og dette ga 1.2 g av det ønskede produkt som smeltet ved 158° - 160°C.

Analyse:

Beregnet for C₂₀H₂₀N₂O₂Cl: C 67.50; H 5.67; N 7.87; Cl 9.96

Funnet: C 67.34; H 5.49; N 8.02; Cl 9.71.

Eksempel 16

7-klor-3-metyl-5-fenyl-[5,4-b]-5'-metyloksazolidin-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on.

5.5 g α-metyl-N-[4-klor-2-(2'-fenyl-5'-metyl-2'-oksazolidinyl)fenyl]karbamoylmetyl-pyridinbromid ble oppvarmet ved 190° - 210°C i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med diklormetan og ekstraktet

behandlet på samme måte som i eksempel 3 og dette ga 1.3 g av det ønskede produkt som smeltet ved $126^{\circ} - 217^{\circ}\text{C}$.

Analyse:

Beregnet for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}$: C 66.57; H 5.55; N 8.18; Cl 10.36

Funnet: C 66.26; H 5.63; N 8.33; Cl 10.51.

Eksempel 17

7-klor-3-etyl-5-fenyl-[5,4-b]-oksazolidin-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on.

Ved å følge samme metode som beskrevet i eksempel 16, men ved å benytte 6.2 g α -etyl-N-[4-klor-2-(2'-fenyl-2'-oksazolidinyl)-fenyl]-karbamoylmetyl-pyridinbromid istedenfor α -metyl-N-[4-klor-2-(2'-fenyl-5'-metyl-2'-oksazolidinyl)fenyl]karbamoylmetyl-pyridinbromid, ble 1.5 g av det ønskede produkt, som smeltet ved $183^{\circ} - 184^{\circ}\text{C}$, oppnådd.

Eksempel 18

7-klor-1-benzyl-5-fenyl-[5,4-b]-5'-metyl-oksazolidin-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on.

4.8 g N-[4-klor-2-(2'-fenyl-5'-metyl-2'-oksazolidinyl)fenyl]-N-benzylkarbamoylmetyl-pyridinbromid ble oppvarmet ved $200^{\circ} - 220^{\circ}\text{C}$ i 1 time. Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med kloroform og ekstraktet behandlet på samme måte som i eksempel 3 og dette ga 1.1 g av det ønskede produkt som smeltet ved $154^{\circ} - 157^{\circ}\text{C}$.

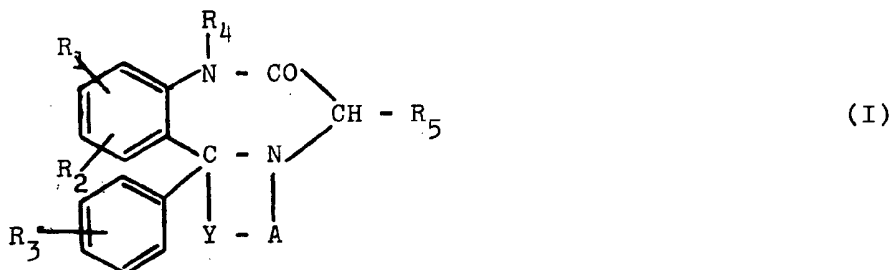
Analyse:

Beregnet for $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}$: C 71.68; H 5.50; N 6.69; Cl 8.48

Funnet: C 71.53; H 5.56; N 6.81; Cl 8.57.

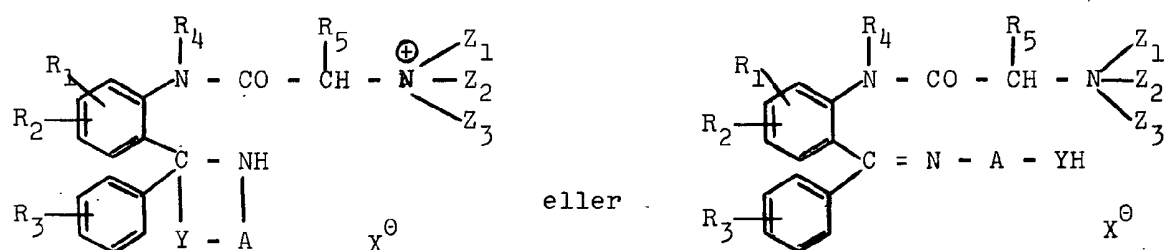
P a t e n t k r a v

Fremgangsmåte til fremstilling av benzodiazepinforbindelser med den generelle formel:



hvor R_1 , R_2 og R_3 kan være like eller forskjellige og hver er et hydrogenatom, et halogenatom, en lavere-alkyl-, laverealkoksy-, hydrokso-, nitro-, cyan-, acyl-, trifluormetyl-, amino-, acylamino-, N-mono(lavere-alkyl)amino-, N-di(laverealkyl)amino-, acyloksy-, karboksyl-, alkoksy-

karbonyl-, karbamoyl-, N-mono(laverealkyl)karbamoyl-, N-di(laverealkyl)-karbamoyl-, laverealkyltio-, laverealkylsulfinyl- eller laverealkylsulfonylgruppe, R_4 er et hydrogenatom, en laverealkyl-, cykloalkyl-, aralkyl-, aryl- eller fenacylgruppe, R_5 er et hydrogenatom eller en laverealkylgruppe, A er en rett eller forgrenet alkylengruppe med 2 - 6 karbonatomer, og Y er et oksygen- eller svovelatom, k a r a k t e r i s e r t v e d oppvarming av en forbindelse med formelen:



hvor R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , Y og A har den ovenfor angitte betydning, og

hvor gruppen $\text{N}^+(\text{Z}_1, \text{Z}_2, \text{Z}_3)$ betyr et alifatisk, aromatisk eller heterocyklisk kvartært ammoniumion, og $\text{X}^\ominus$ er et anion.