(11) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** 142030

DANMARK

(51) Int. Cl.³ C 07 D 243/32

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(21) Ansøgning nr. 1079/71 (22) Indleveret den 9. mar. 1971

(23) Løbedag 9. mar. 1971

(44) Ansøgningen fremlagt og fremlæggelsesskriftet offentliggjort den 11. aug. 1980

(30) Prioritet begæret fra den
20. mar. 1970, 13636/70, GB

(71) A/S DUMEX (DUMEX LTD.), Pregs Boulevard 37, København S, DK.

(72) Opfinder: Svend Åge Christensen, Galschiøtsvej 13, Helsingør, DK.

(74) Fuldmægtig under sagens behandling:
Kontor for Industriel Eneret ved Svend Schønning.

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af 7-amino-5-fenyl-1,4-3H-benzodiazepin-2-(1H)-on.

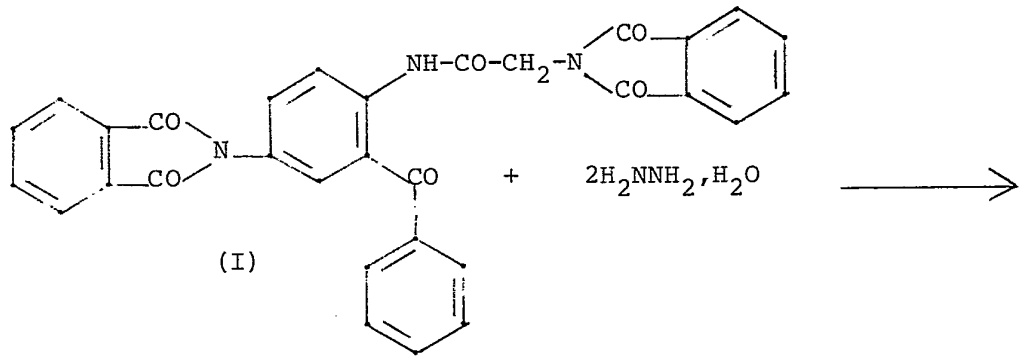
Opfindelsen angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af 7-amino-5-fenyl-1,4-3H-benzodiazepin-2-(1H)-on.

Fra dansk fremlæggelsesskrift nr 116.511 og beskrivelsen til dansk patentansøgning nr 143/65 er det kendt at anvende hydrazinhydrat ved ringslutning af benzofenoner til 1,4-benzodiazepiner, der i 7-stillingen kan have substituenter, der ikke omfatter en aminogruppe. Substituenten i 7-stillingen bevares ved disse omsætninger uændret fra

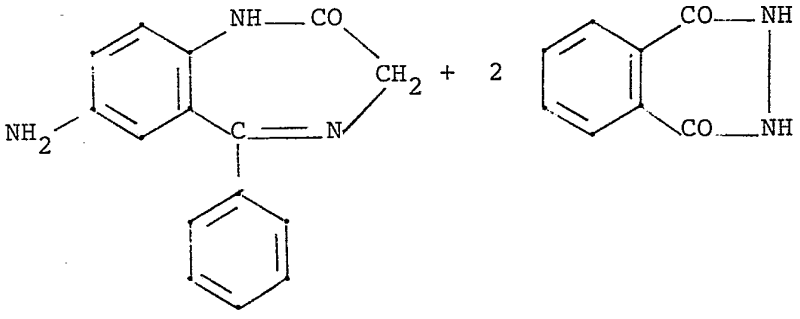
udgangsstoffet.

Det her omhandlede stof er tidligere blevet fremstillet ved katalytisk reduktion af den tilsvarende nitroforbindelse. Det har nu overraskende vist sig, at stoffet kan fremstilles, og oven i købet i bedre udbytte, ved en direkte ringslutning ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, der er ejendommelig ved, at man omsætter det hidtil ukendte 2-ftalimino-acetamido-5-ftalimino-benzofenon med mindst 2 mol hydrazinhydrat.

Omsætningen sker efter følgende reaktionsskema:



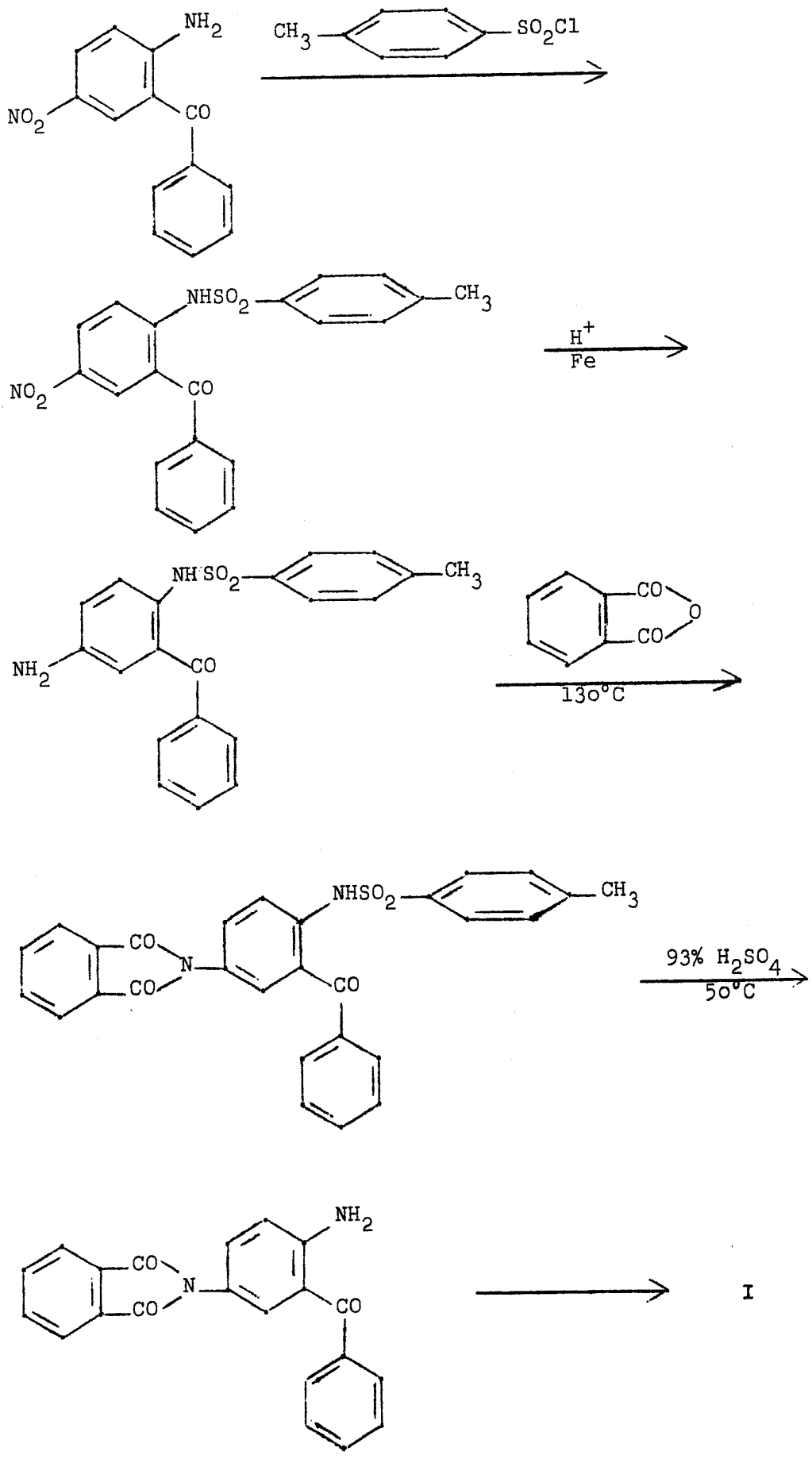
(I)



(II)

Det resulterende produkt af formel II har særlig betydning som mellemprodukt ved fremstillingen af andre i 7-stillingen substituerede 1,4-benzodiazepinoner, herunder den tilsvarende 7-nitroforbindelse, nitrazepam.

Udgangsstoffet af formel I fremstilles let af 2-amino-5-nitrobenzofenon i henhold til følgende reaktionsskema:


NH2
CH3
SO2Cl
NO2
CO
NHSO2
CH3
H+
Fe
NO2
CO
NH SO2
CH3
CO
O
NH2
CO
130°C
NHSO2
CH3
CO
N
CO
CO
93% H2SO4
50°C
NH2
CO
N
CO
CO
I

De enkelte reaktionstrin er gennemført på følgende måde:

2-Toluensulfonamido-5-nitrobenzofenon

24,2 g 2-amino-5-nitrobenzofenon opløstes i 200 ml tør pyridin og sattes til 19,1 g p-toluensulfonylklorid ved 0°C. Blandingen omrørtes ved stuetemperatur i 3 timer og kogtes derefter under tilbagesvaling i 1 time, hvorefter den afkøledes til 20°C og hældtes over en blanding af is og vand. Krystallerne frasugedes og tørredes. Udbyttet var 34 g, og en prøve havde efter omkrystallisation af ætanol et smeltepunkt på 124-126°C.

2-Toluensulfonamido-5-aminobenzofenon

Til en omrørt blanding af 1600 ml vand, 135 ml iseddike og 170 g jernpulver sattes 170 g 2-toluensulfonamido-5-nitrobenzofenon portionsvis ved tilbagesvalingstemperatur. Blandingen kogtes i 10 timer under tilbagesvaling og kraftig omrøring, afkøledes og filtreredes. Bundfaldet vaskedes med vand og ekstraheredes derefter med 3 x 1 liter varm xylen. Xylenopløsningen tørredes og kunne efter inddampning til ca 1500 ml umiddelbart anvendes i den efterfølgende proces. Indholdet af 2-toluensulfonamido-5-aminobenzofenon i opløsningen vil normalt være 140 g. Stoffet har efter omkrystallisation af en blanding af dioxan og ætanol smeltepunkt 183-185°C.

2-Toluensulfonamido-5-ftaliminobenzofenon

1,5 liter af den ovennævnte xylenopløsning, der indeholdt 140 g 2-toluensulfonamido-5-aminobenzofenon, anbragtes i en beholder med omrører og vandudskiller. Der tilsattes 60 g ftalsyreanhydrid, og det ved reaktionen dannede vand fjernedes. Opløsningen inddampedes derefter i vakuum til tørhed, og inddampningsresten omkrystalliseredes af ætanol. Udbyttet var 158 g med smeltepunkt 187-189°C.

2-Amino-5-ftaliminobenzofenon

Til en blanding af 308 ml koncentreret svovlsyre og 21,5 ml vand ved 20°C sattes 154 g 2-toluensulfonamido-5-ftaliminobenzofenon under kraftig omrøring. Under vedvarende kraftig omrøring opvarmedes opløsningen til 55°C i 40 minutter og hældtes derefter ud på en blanding af 1 kg

knust is og 3 liter vand. De udskilte krystaller sugedes fra og vaskedes med vand. Udbyttet var 101 g. Ved omkrystallisation af dioxan havde forbindelsen et smeltepunkt på 210-211,5°C.

2-Ftaliminoacetamido-5-ftaliminobenzofenon

101 g 2-amino-5-ftaliminobenzofenon og 68 g ftalylglycylklorid i 1200 ml tørt ætylenklorid kogtes under tilbagesvaling og omrøring i 10 timer, hvorefter reaktionsblandingen afkøledes til 0°C, og de udskilte krystaller frasugedes. Krystallerne vaskedes med ætylenklorid og tørredes. Udbyttet var 152 g. Ved omkrystallisation af dioxan vandtes ovennævnte stof som hvide krystaller med smeltepunkt på 261,4-265°C.

Analyse: N beregnet: 7,94%
N fundet : 7,93%.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses ved følgende eksempel:

Eksempel

159 g (0,3 mol) 2-ftaliminoacetamido-5-ftaliminobenzofenon kogtes under tilbagesvaling med 36 g 100%'s hydrazinhydrat opløst i 6000 ml ætanol i 48 timer under tilbagesvaling. Efter afkøling til 10°C frasugedes ca 84 g ftalsyrehydrazin, og den alkoholiske opløsning inddampedes til tørhed. Inddampningsresten opløstes i 750 ml 80%'s eddikesyre ved 5°C, opløsningen filtreredes, og krystaller af 7-amino-5-fenyl-1,4-3H-benzodiazepin-2(1H)-on udfældedes ved tilsætning af ammoniakvand til en pH-værdi på 7,2. Udbyttet var 68 g. Ved omkrystallisation af n-butanol vandtes et rent, hvidt produkt med smeltepunkt 228-231°C.

P a t e n t k r a v

Fremgangsmåde til fremstilling af 7-amino-5-fenyl-1,4-3H-benzodiazepin-2-(1H)-on, k e n d e t e g n e t ved, at 2-ftaliminoacetamido-5-ftaliminobenzofenon omsættes med mindst 2 mol hydrazinhydrat.

Fremdragne publikationer:
Dansk fremlæggelsesskrift nr. 116511 (patent 116511)
Dansk patentansøgning nr. 143/65 (patent 138494).