

NORGE



**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

Utlegningskrift nr. 123350

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

Patentsøknad nr. 2728/70 Inngitt 10.7.1970

Løpedag 5.2.1968

Søknaden alment tilgjengelig fra 7.8.1968

Søknaden utlagt og utlegningsskrift utgitt 1.11.1971

Prioritet begjært fra: 6.2.1967 USA,
nr. 614009

Avdelt fra søknad nr. 450/68
(Patent nr. 121.545)

F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft,
Grenzacherstrasse 124 - 184, Basel, Sveits.

Oppfinnere: Rodney Ian Fryer, 5 Eton Drive, North Caldwell, N.J. og
Leo Henryk Sternbach, 10 Woodmont Road, Upper Montclair,
N.J., USA.

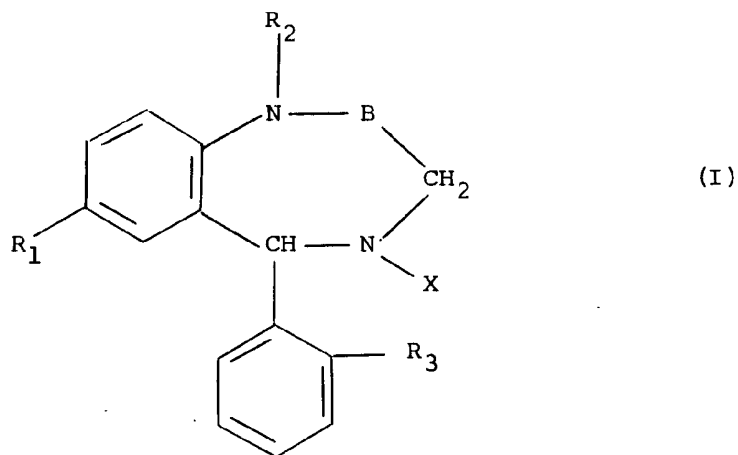
Fullmektig: Dr.ing. K. O. Berg.

Benzodiazepin-derivater som er mellomprodukter for fremstil-
ling av farmakologisk aktive 2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiaze-
pin-derivater.

Nærværende oppfinnelse vedrører nye benzodiazepin-derivater
med den generelle formel

123350

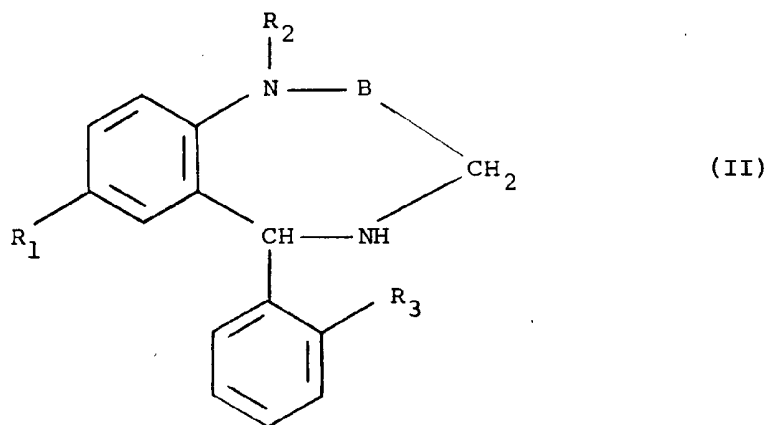
2



hvor B betyr karbonyl eller metylen,
 R_1 halogen, fortrinnsvis klor,
 R_2 hydrogen eller lavere alkyl,
 R_3 hydrogen eller halogen og
 X arylsulfonyl eller lavere alkylsulfonyl.

Uttrykket "halogen" vedrører alle former, dvs. klor, brom, fluor og jod, unntagen hvor spesielt annet angis. Ved uttrykket "lavere alkyl" (enten alene eller i kombinasjon med andre radikaler) dreier det seg om rettkjededede eller forgrenede hydrokarbongrupper med 1 - 6 karbonatomer. Eksempler på slike lavere alkylgrupper er metyl, etyl, isopropyl, tert.butyl og lignende. Uttrykket "aryl", som det anvendes i det følgende, vedrører fenylgrupper, substituerte fenylgrupper, f.eks. lavere alkylfenyl, som tolyl og lignende.

Fremgangsmåten av forbindelsene ifølge oppfinnelsen består i at man behandler en forbindelse med den generelle formel



hvor B, R_1 , R_2 og R_3 har foran angitte betydning, med et arylsulfonylhalogenid, eller et lavere alkylsulfonylhalogenid. Eksempler på arylsulfonylhalogenider, som kan anvendes for dette formål, er tosylhalogenider, som p-toluensulfonylchlorid og benzensulfonylchlorid. Egnede lavere alkylsulfonylhalogenider er f.eks. mesylhalogenider, som metansulfonylchlorid. Hensiktsmessig anvender man for denne fremstilling av forbindelser med formel I arylsulfonylhalogenider og lavere alkylsulfonylhalogenider. Spesielt foretrukket er tosylchlorid og mesylchlorid.

Fremstillingen av forbindelser med formel I gjennomføres hensiktsmessig i nærvær av et inert organisk oppløsningsmiddel, som en alkanol, f.eks. etanol, metanol, en eter, som dietyleter eller tetrahydrofuran, dimetylformamid, pyridin, et tertiært amin, som tertiært butylamin eller trietylamin og lignende. Det er hensiktsmessig å sørge for en syreakseptor i reaksjonsmiljø til å oppta den dannede saltsyre, som danner seg ved anvendelsen av et halogenid som reagens. Egnede syreakseptorer er tertiære aminer, pyridin og lignende. I en foretrukken utførelsesform anvender man syreakseptoren i stort overskudd, idet den tjener to formål, for det første som oppløsningsmiddel og for det annet som syreakseptor. Også for dette formål er pyridin foretrukket. Temperatur og trykk er ikke kritisk ved denne fremstilling av forbindelser med formel I; hensiktsmessig arbeider man ved ca. romtemperatur eller over.

123350

4

Forbindelser med den generelle formel I er verdifulle mellomprodukter for fremstilling av farmakologisk høyaktive 2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-derivater. De kan f.eks. ved behandling med en base i nærvær av et inert organisk oppløsningsmiddel overføres til disse.

De følgende eksempler anskueliggjør fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen. Alle temperaturer er angitt i Celsiusgrader.

123350EKSEMPEL 1

En oppløsning av 14,0 g (0,051 mol) 7-klor-1-metyl-5-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin i 50 ml pyridin behandles ved tilbakeløpstemperatur med en oppløsning av 11,7 g (0,0615 mol) p-toluensulfonylchlorid i 50 ml pyridin (tilsetningstid 20 minutter) og oppvarmes så i 1,5 timer under tilbakeløp. Den varme reaksjonsblanding helles i 500 ml vann, hvorved en svart olje skiller seg ut. Vannet avdekanteres og oljen oppløses i 200 ml diklormetan. Diklormetanoppløsningen vaskes 3 ganger hver gang med 400 ml vann og 1 gang med 100 ml mettet koksalt-oppløsning, tørkes over vannfritt natriumsulfat, filtreres og inndampes nesten til tørrhet. Man tilsetter benzen og inndamper oppløsningen ennå en gang, hvorved man får en mørk olje. Den tilbakeblivende olje oppløses i et lite volum benzen og filtreres gjennom et skikt Florisil, som man har fuktet med heksan. Man får en svak gul oppløsning etter fortsatt eluering med heksan. Oppløsningen inndampes deretter til en olje. Etter krystallisasjon fra eter/heksan får man 7-klor-2,3,4,5-tetrahydro-1-metyl-5-fenyl-4-(p-toluensulfonyl)-1H-1,4-benzodiazepin i form av hvite krystaller med smeltepunkt 110 - 117°. Etter omkrystallisasjon fra diklormetan/heksan smelter produktet ved 127 - 130°.

EKSEMPEL 2

En oppløsning av 50,0 g (0,184 mol) 7-klor-1,3,4,5-tetrahydro-5-fenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on i 100 ml pyridin oppvarmes under tilbakeløp. En varm oppløsning av 42,0 g (0,22 mol) p-toluensulfonylchlorid i 100 ml pyridin tilsettes i løpet av 20 minutter til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen oppvarmes så i 1,5 timer under tilbakeløp og helles deretter i 1 liter vann. Man rører om inntil et brunt bunnfall har dannet seg. Dette skilles fra ved filtrering og vaskes 4 ganger hver gang med 500 ml vann, 2 ganger hver gang med 300 ml etanol og med 200 ml eter. Bunnfallet omkrystalliseres så fra en blanding av kloroform og etanol, hvorved man får 7-klor-1,3,4,5-tetrahydro-5-fenyl-4-(p-toluensulfonyl)-2H-1,4-benzodiazepin-2-on i form av hvite prizmer med smeltepunkt 244 - 250°. Ved omkrystallisasjon fra kloroform/etanol får man hvite prizmer med smeltepunkt 246 - 252°.

123350

En oppløsning av 10 g (0,0234 mol) 7-klor-1,3,4,5-tetrahydro-5-fenyl-4-(p-toluensulfonyl)-2H-1,4-benzodiazepin-2-on i 65 ml N,N-dimetylformamid behandles med en oppløsning av natriummetoksyd i metanol (0,028 mol NaOCH₃) ved romtemperatur. Den oppnådde gule oppløsning røres i 20 minutter, avkjøles til 5° og behandles deretter med 2,9 ml (0,047 mol) metyljodid. Den oppnådde reaksjonsblanding omrøres så 10 minutter ved 5 - 10° og deretter i 1,5 timer ved romtemperatur. Derpå heller man reaksjonsblandingen i 200 ml vann og ekstraherer med 200 ml diklormetan. Diklormetanet vaskes 3 ganger hver gang med 300 ml vann og med mettet koksaltoppløsning, tørkes over vannfritt natriumsulfat og inndampes til tørrhet. Den oppnådde gule olje omkrystalliseres fra diklormetan/eter og gir 7-klor-1,3,4,5-tetrahydro-1-metyl-5-fenyl-4-(p-toluensulfonyl)-2H-1,4-benzodiazepin-2-on i form av hvite nåler med smeltepunkt 260 - 262°.

EKSEMPEL 3

En suspensjon av 50 g (0,183 mol) 7-klor-1,3,4,5-tetrahydro-5-fenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on i 380 ml pyridin avkjøles til 5° og behandles med 15,6 ml (0,201 mol) metansulfonylchlorid i 15 minutter. Den klare gule oppløsning oppvarmes til 28° og så røres om ved romtemperatur i 2,5 timer. Reaksjonsblandingen helles deretter i 1,3 liter vann og røres kraftig om. Det krystalline bunnfall filtreres fra og vaskes 4 ganger hver gang med 300 ml vann og 2 ganger hver gang med 200 ml eter. Ved omkrystallisasjon av reaksjonsproduktet fra en blanding av kloroform og etanol får man 7-klor-1,3,4,5-tetrahydro-4-metansulfonyl-5-fenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on som hvite prismer med smeltepunkt 203 - 206°.

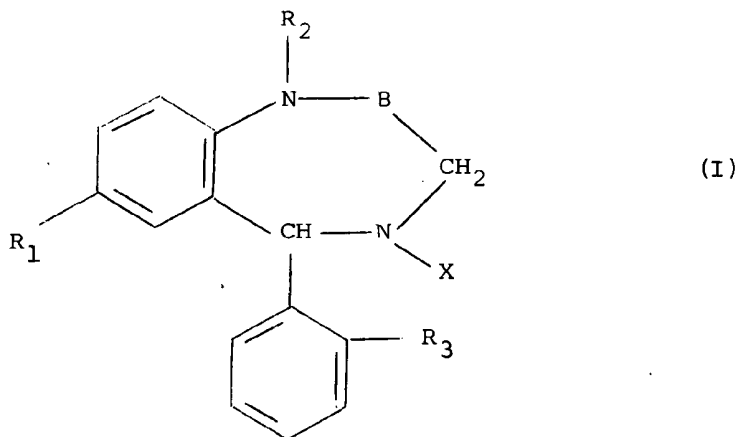
EKSEMPEL 4

En oppløsning av 10,0 g (0,034 mol) 7-klor-1,3,4,5-tetrahydro-5-(2-fluorfenyl)-2H-1,4-benzodiazepin-2-on i 100 ml pyridin behandles med en oppløsning av 9,5 g (0,051 mol) p-toluensulfonylchlorid i 50 ml pyridin. Reaksjonsblandingen oppvarmes i 2 timer under tilbaketilbake og helles derpå i 750 ml vann. Etter røring i 1/2 time utskiller et oljeaktig bunnfall seg. Krystallene filtreres fra og oppløses i en stor mengde diklormetan, som tørkes

over vannfritt natriumsulfat, filtreres og konsentreres derpå på et dampbad til et lite volum. Den oppnådde oppløsning avkjøles. Man får 7-klor-1,3,4,5-tetrahydro-5-(2-fluorfenyl)-4-(p-toluensulfonyl)-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, som filtreres fra. Etter omkrystallisasjon fra en blanding av diklormetan/petrol-eter (kokeområde 30 - 60°) krystalliserer produktet i form av hvite prismer med smeltepunkt 242 - 243°.

P a t e n t k r a v

Benzodiazepin-derivater som er mellomprodukter for fremstilling av farmakologisk aktive 2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-derivater, karakterisert ved den generelle formel



hvor B betyr karbonyl eller metylen,
 R_1 halogen, fortrinnsvis klor,
 R_2 hydrogen eller lavere alkyl,
 R_3 hydrogen eller halogen og
 X arylsulfonyl eller lavere alkylsulfonyl.

Anførte publikasjoner: _