



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 132095

(51) Int. Cl.² C 07 D 243/26

(21) Patensøknad nr. 3496/71

(22) Inngitt 21.09.71

(23) Løpedag 21.09.71

(41) Alment tilgjengelig fra 26.06.72

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 09.06.75

(30) Prioritet begjært 23.12.70, USA, nr. 101188

(54) Oppfinnelsens benevnelse Fremgangsmåte for fremstilling av benzodiazepin-derivater.

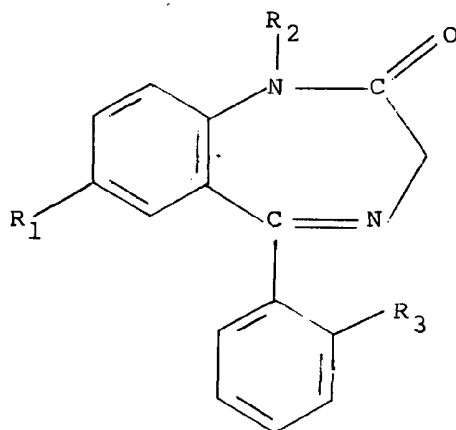
(71)(73) Søker/Patenthaver HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AKTIENGESELLSCHAFT,
Grenzacherstrasse 124-184, CH-4002 Basel,
Sveits.

(72) Oppfinner EARLEY, James Valentine, Cedar Grove,
FRYER, Rodney Ian, North Caldwell,
YE-FONG NING, Robert, West Caldwell,
STERNBACH, Leo Henryk, Upper Montclair,
N.J., USA.

(74) Fullmektig A/S Oslo Patentkontor Dr.ing. K.O. Berg.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

Nærværende oppfinnelse vedrører en ny fremgangsmåte for fremstilling av benzodiazepin-derivater med den generelle formel,



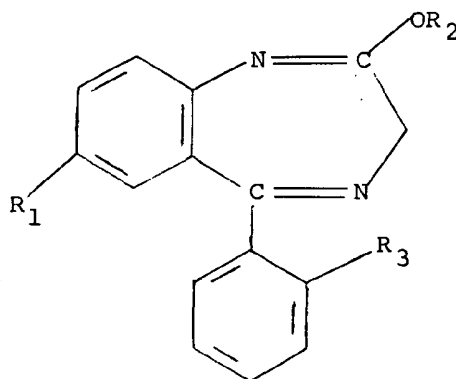
I

hvor R_1 betyr hydrogen, halogen, nitro eller trifluormetyl,

R_2 lavere alkyl med 1 - 4 karbonatomer og

R_3 hydrogen eller halogen.

Ifølge nærværende oppfinnelse kan forbindelser med formel I fremstilles ved at man termisk omleirer ved en temperatur mellom 220°C og 280°C en forbindelse med den generelle formel



II

hvor R_1 , R_2 og R_3 har ovenfor angitte betydninger.

Ved oppvarming kan forbindelsen med ovenstående formel II overføres til forbindelser med formel I. Den termiske behandlingen av forbindelser med formel II kan gjennomføres i nærvær eller fravær av et inert organisk løsningsmiddel. Til dette formål

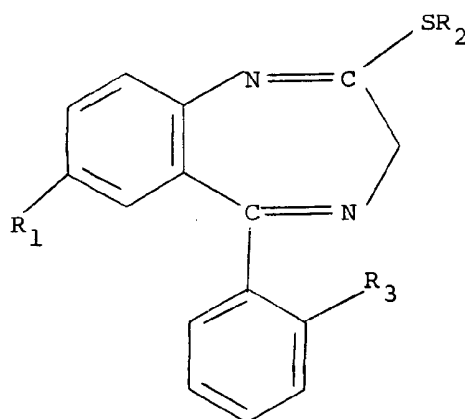
er egnede løsningsmidler slike med høyt kokepunkt, såsom mineraloljer o.l..

Ved fravær av et inert løsningsmiddel gjennomføres omleiringen ved at man oppvarmer forbindelser med formel II ganske enkelt til en temperatur mellom 220°C og utgangsmaterialets spaltningspunkt. Man foretrekker å arbeide ved temperaturer mellom 240° og 280°C . Selv om reaksjonstiden ikke er kritisk så gjennomføres omleiringen fortrinnsvis ved at forbindelsene med formel II oppvarmes under 30 minutter til 3 timer.

Hvis den termiske omleiringen gjennomføres i nærvær av et inert løsningsmiddel, så blir reaksjonsblandingen oppvarmet til en temperatur mellom 220°C og reaksjonsblandings tilbake-løpstemperatur.

Den termiske omleiringen gjennomføres fortrinnsvis under reaksjonsbetingelser ved hvilke reaksjonsoverflatene blir forstørret, slik at varmeutveklingskapasiteten til reaksjons-systemet holdes så stor som mulig. Når en forbindelse med formel II oppvarmes i nærvær av et inert løsningsmiddel, så kan f.eks. reaksjonsblandingen omrøres under oppvarmingen. Når den termiske omleiringen gjennomføres slik at man oppvarmer en forbindelse med formel II i nærvær av et løsningsmiddel, så kan på lignende måte forbindelsen omrøres mekanisk, eller man kan lede en inert gass gjennom reaksjonskaret.

De som utgangsmateriale anvendte forbindelser med formel II kan fremstilles ved at man behandler en forbindelse med den generelle formel,



III

hvor R_1 , R_2 og R_3 har oven angitte betydning, med et alkalimetallalkoholat, såsom natriummetylat. Overføringen av en forbindelse med formel III i den tilsvarende forbindelse med formel II gjennomføres hensiktsmessig i nærvær av et inert organisk løsningsmiddel. Til dette formål egnede løsningsmidler er alkanoler, såsom metanol, etanol o.l., og aromatiske hydrokarboner, såsom benzen, toluen o.l. Selv om temperatur og trykk ikke er kritisk, så blir reaksjonen fortrinnsvis gjennomført spesielt ved reaksjonsblandingens tilbakeløpstemperatur.

Forbindelser med formel III er kjente og kan fremstilles på analog måte for fremstilling av kjente forbindelser.

Fremgangsmåteproduktene er kjente forbindelser og egner seg som sedativa, antikonvulsiva og muskelrelaxantier.

Følgende eksempler anskueliggjør oppfinnelsen. Alle temperaturer er angitt i Celsiusgrader.

132095

4

EKSEMPEL

5 g (0.0175 mol) 7-klor-2-metoksy-5-fenyl-1,4-benzodiazepin oppvarmes i et tilsmeltet lukket rør under 30 minutter ved en temperatur på 240 - 260°. Det lukkede blir kjølt, åpnet og innholdet fordelt mellom 500 ml metylenklorid og 500 ml for-
tynnet saltsyre. Den organiske fasen avskilles, tørkes og inndampes. Resten krystalliseres i en liten mengde benzen, oppløses i en liten mengde metylenklorid og kromatograferes i en kolonne med 200 g nøytralt aktivt aluminiumoksyd. Derefter elueres med heksan til man ikke erholder mer utgangsmateriale. Etter videre eluering med metylenklorid, fjerning av løsnings-
midlet og krystallisasjon av resten i en blanding bestående av eter/petroleter gir 7-klor-1,3-dihydro-1-metyl-5-fenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2- med smeltepunkt 131 - 132°.

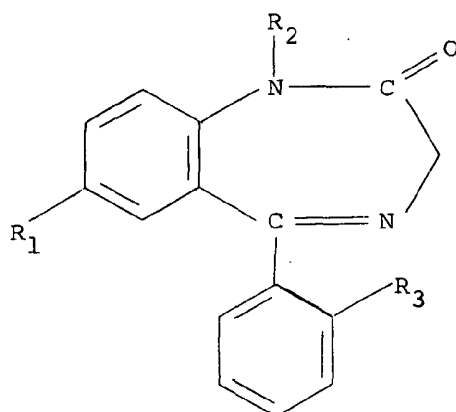
Utgangsmaterialet kan fremstilles som følger:

En blanding av 2,0 g (0,00666 mol) 7-klor-2-metyl-tio-5-fenyl-3H-1,4-benzodiazepin, 15 ml absolutt metanol og 7 ml av en oppløsning av natriummetylat i metanol (0,0047 mol/ml) oppvarmes under tilbakelöp i 2 1/2 time. Derefter inndampes reaksjons-
løsningen under redusert trykk til tørrhet, og resten behandles med eter og filtreres. Filtratet inndampes, resten oppløses i benzen og filtreres over 50 g basisk aluminiumoksyd. For-
fraksjonen av benzen kastes og aluminiumoksydet vaskes derefter med eter, hvorefter, etter fjerning av løsningsmidlet, 7-klor-2-metoksy-5-fenyl-3H-1,4-benzodiazepin erholdes som hvite prismer med smeltepunkt 88 - 92°. Omkrystallisasjon i en blanding
bestående av eter og petroleter (30 - 60°) gir et produkt med smeltepunkt 88 - 94°.

P a t e n t k r a v

Fremgangsmåte for fremstilling av benzodiazepin-

derivater med den generelle formel

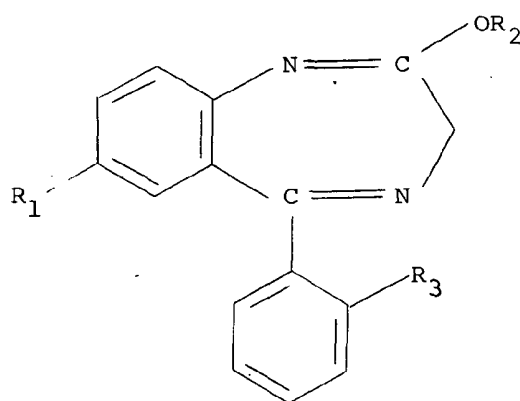


hvor R_1 betyr hydrogen, halogen, nitro eller tri-fluormetyl,

R_2 lavere alkyl med 1 - 4 karbonatomer og

R_3 hydrogen eller halogen,

karakterisert ved at man termisk omleirer, ved en temperatur mellom 220°C og 280°C , en forbindelse med den generelle formel,



hvor R_1 , R_2 og R_3 har oven angitte betydning.