

NORGE



**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

Utlegningsskrift nr. 118910

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

Patentsøknad nr. 155.319 Inngitt 27.X 1964

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 1.VII 1968

Søknaden utlagt og utlegningsskrift utgitt 2.III 1970

Prioritet begjært fra: 29.X-63 USA,
nr. 319.673

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AKTIENGESELLSCHAFT,
Grenzacherstrasse 124-184, CH-4002 Basel, Sveits.

Oppfinnere: Giles Allan Archer, 88 Fells Road, Essex Fells, N.J. og
Leo Henryk Sternbach, 10 Woodmont Road, Upper Montclair,
N.J., USA.

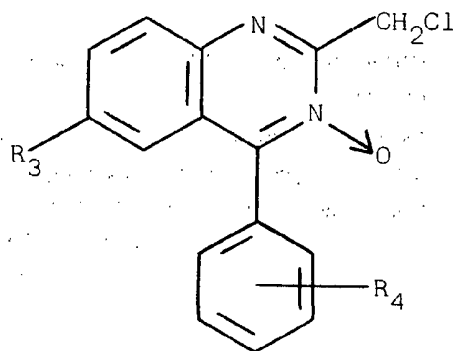
Fullmektig: Dr. ing. K. O. Berg.

Fremgangsmåte til fremstilling av benzodiazepin-derivater.

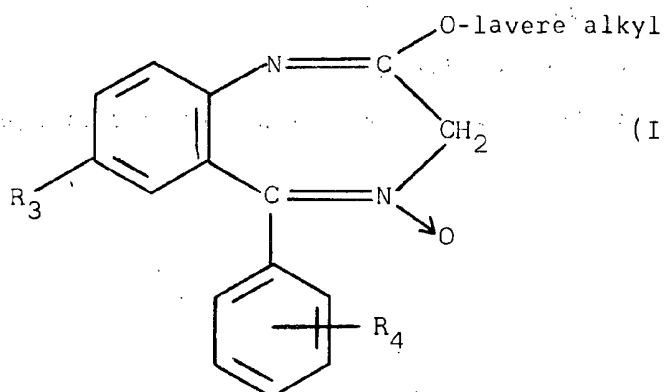
Oppfinnelsen vedrører en ny fremgangsmåte til fremstilling av
5-fenyl-1,4-benzodiazepin-4-oksyder. Fremgangsmåten består i
at man omsetter en forbindelse med den generelle formel

118910

2



hvor R_3 og R_4 betyr hydrogen, halogen, trifluormetyl eller lavere alkyl, med et lavere alkoholat av et alkali- eller jordalkalimetall og omsetter det erholdte produkt med den generelle formel



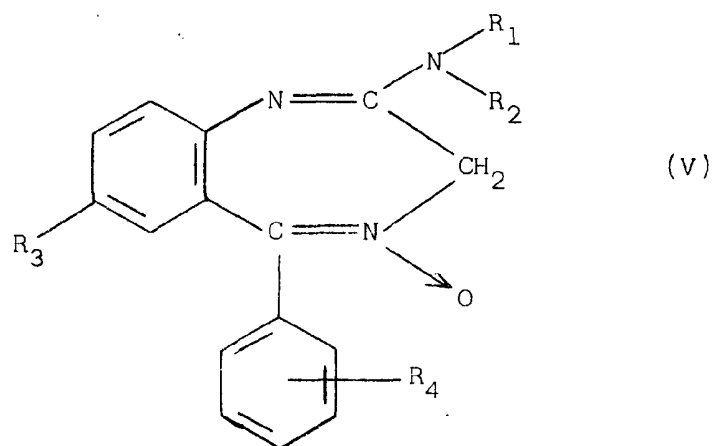
hvor R_3 og R_4 har den foran angitte betydning, med et amin med den generelle formel



hvor R_1 og R_2 betyr hydrogen, lavere alkyl eller lavere alkenyl.

Det første trinn i fremgangsmåten etter oppfinnelsen, dvs. fremstillingen av en forbindelse med formel II fra en forbindelse med formel I gjennomføres hensiktsmessig i nærvær av et eller annet egnet organisk oppløsningsmiddel. Eksempler på slike oppløsningsmidler er alkoholer, som lavere alkanoler, f.eks. metanol. Som alkali- eller jordalkalimetallkomponent av det lavere alkoholat anvender man fortrinnsvis natrium, kalium eller magnesium. Et spesielt foretrukket alkoholat er natrium-metylat.

Det følgende trinn av fremgangsmåten etter oppfinnelsen, reaksjonen av en forbindelse med formel II med et amin ifølge formel III, kan gjennomføres uten isolering eller også etter isolering av forbindelsen ifølge formel II fra reaksjonsblandingen fra det første trinn, fortrinnsvis i et inert organisk oppløsningsmiddel, som kan være en lavere alkanol, som metanol og etanol, dimetylsulfoksyd eller en blanding derav. Fortrinnsvis er symbolene R_1 og R_2 i aminet med formel III hydrogen eller metyl. Eksempler på egnede aminer er metylamin og dimetylamin. De fremstilte forbindelser kan anskueliggjøres ved den følgende generelle formel:



hvor R_1 , R_2 , R_3 og R_4 har den ovenfor angitte betydning.

Uttrykket "lavere alkyl" omfatter såvel rettkjedete som også forgrenete hydrokarboner som metyl, etyl, n-propyl, isopropyl og lignende. Uttrykket "halogen" omfatter alle fire formene, dvs. klor, brom, fluor og jod. Foretrukket er klor, fluor og brom. Uttrykket "lavere alkenyl" omfatter grupper som allyl, metallyl, propenyl og lignende.

I det australske patentskrift nr. 256.748 er benzodiazepiner med den efterfølgende formel V beskrevet, hvor R_1 og R_2 i hvert tilfelle betyr en metylgruppe. Den i dette patentskrift beskrevne fremgangsmåte for fremstilling av disse forbindelser innehar den ulempe, at man må arbeide ved lav temperatur, nemlig ved temperaturen for flytende ammoniakk, hvorved vanskelige kjøleproblemer opptrer og en stor apparativ anvendelse blir nødvendig. Ifølge angivelsen i det australske patentskrift nr. 256.748 er fremgangsmåten bare operabel når dimetylamin anvendes som reaksjonskomponent.

Fremgangsmåtesluttproduktene, altså forbindelser med formlene II, V og VI, innehar sedative, muskelrelakserende og anti-convulsive egenskaper, idet de enkelte forbindelser skiller seg gradielt innbyrdes såvel med hensyn til omfanget som også virkningsmåten.

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

E K S E M P E L 1

1,4 g (0,06 mol) natriummetall tilsettes til 250 ml vannfri metanol. Reaksjonsblandingen oppvarmes under tilbakelöp inntil avslutning av omsetningen. Den erholdte opplösning avkjöles til værelsetemperatur og tilsettes 6,1 g (0,02 mol) 6-klor-2-klormetyl-4-fenylkinazolin-3-oksyd, hvilket opplöser seg straks. Man holder opplösningen 22 timer ved værelsetemperatur, konsentrerer den derefter i vakuum ved 25° og fortynner med 100 ml isvann og 200 ml mett natriumklorid-opplösning. Det erholdte reaksjonsprodukt ekstraheres med metylenklorid. Man oppnår et brunt, gummilignende produkt, som opplöses i benzen. Den erholdte opplösning kromatograferes på en kolonne (300 x 25 mm), hvilken inneholder 150 g aluminium-oksyd (aktivitetsgrad III, nöytral). Benzenfraksjonen gir etter inndampning 7-klor-2-metoksy-5-fenyl-3H-1,4-benzodiazepin-4-oksyd i form av et gulaktig skum, som etter omkrystallasjon fra benzen/heksan og fra metanol gir svakt gult farvede små plater med smeltepunkt 185 - 187°.

E K S E M P E L 2

1,50 g 7-klor-2-metoksy-5-fenyl-3H-1,4-benzodiazepin-4-oksyd tilsettes til en blanding av 20 ml absolutt etanol og 5 ml dimetylsulfoksyd. Den erholdte blanding röres og behandles med törr monometylamingass, som man lar perle igjennom opplösningen. Reaksjonsblandingen oppvarmes derefter under tilbakelöp inntil avslutning av reaksjonen (4 timer), hvorved man fremdeles leder inn metylamingass. Man kjöler så reaksjonsblandingen, heller i vann og ekstraherer med metylenklorid, hvorved man oppnår et rått reaksjonsprodukt i form av en svak gul, krystallisert rest. Omkrystallasjonen fra metylenklorid/heksan gir 7-klor-2-metylamino-5-fenyl-3H-1,4-benzodiazepin-4-oksyd i form av svakt gule prizmer med smeltepunkt 236 - 238°.

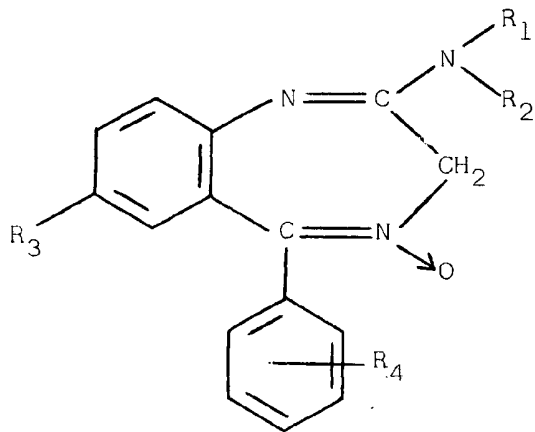
E K S E M P E L 3

0,50 g 7-klor-2-metoksy-5-fenyl-3H-1,4-benzodiazepin-4-oksyd

tilsettes til en blanding av 15 ml vannfri etanol og 1,7 ml dimetylsulfoksyd. I reaksjonsblandingen leder man en langsom strøm av tørr dimetylamingass og oppvarmer under tilbakelöp i 8 timer. Utgangsmaterialet opplöser seg i löpet av reaksjonen. Efter fullstendig omsetning kjøles opplösningen, helles i vann og ekstraheres med metylenklorid. Man oppnär 7-klor-2-dimetylamino-5-fenyl-3H-1,4-benzodiazepin-4-oksyd som gult skum. Ved omkrystallisasjon fra metylenklorid/heksan oppnär man gule prismer med smeltepunkt 198 - 200°.

P a t e n t k r ä v

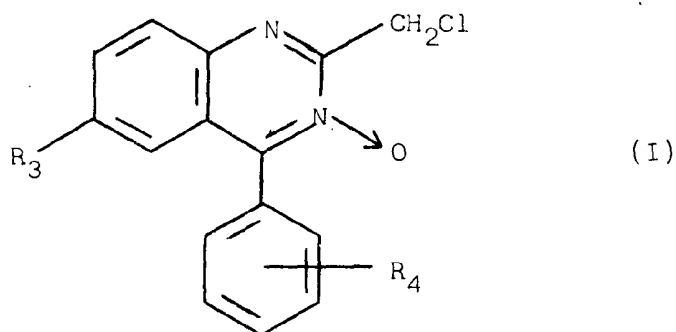
Fremgangsmäte for fremstilling av benzodiazepin-derivater med den generelle formel



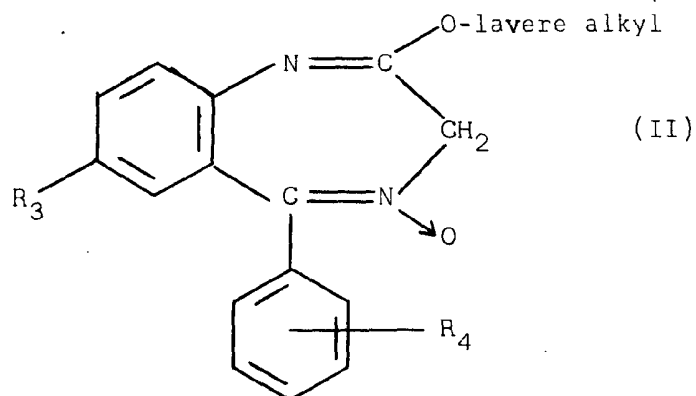
hvor R_1 og R_2 betyr hydrogen, lavere alkyl eller lavere alkenyl og

R_3 og R_4 hydrogen, halogen, trifluormetyl eller lavere alkyl,

karakterisert ved at man omsetter en forbindelse med den generelle formel



hvor R_3 og R_4 har den foran angitte betydning, med et lavere alkoholat av et alkali- eller jordalkalimetall og omsetter det erholdte produkt med den generelle formel



hvor R_3 og R_4 har den foran angitte betydning, med et amin med den generelle formel



hvor R_1 og R_2 har den foran angitte betydning.

Anførte publikasjoner:

Australsk patent nr. 256.748, J.Org.Chem., 1962, 27,562