



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 132354

(51) Int. Cl.² C 07 D 243/16

(21) Patensøknad nr. 750421

(22) Inngitt 10.02.75

(23) Løpedag 25.09.69

(62) Avdelt fra søknad nr. 3830/69

(41) Alment tilgjengelig fra 31.03.70

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 21.07.75

(30) Prioritet begjært 26.09.68, 25.04.69, USA, nr. 763004, 819410

(54) Oppfinnelsens benevnelse Fremgangsmåte for fremstilling av 2,3-dihydro-5-fenyl-2H-1,4-benzodiazepin-derivater.

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

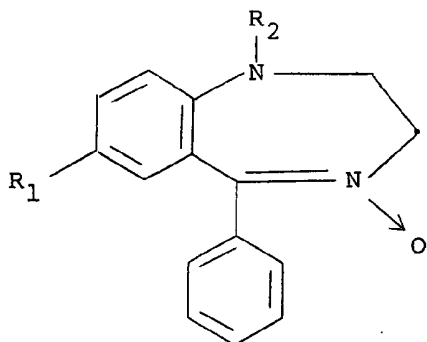
(72) Oppfinner
ARCHER, Giles Allan, Essex Fells,
STERNBACH, Leo Henryk, Upper Montclair,
N.J., USA.

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

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

132354

Oppfinnelsen vedrører en fremgangsmåte for fremstilling av 2,3-dihydro-5-fenyl-2H-1,4-benzodiazepin-derivater med den generelle formel



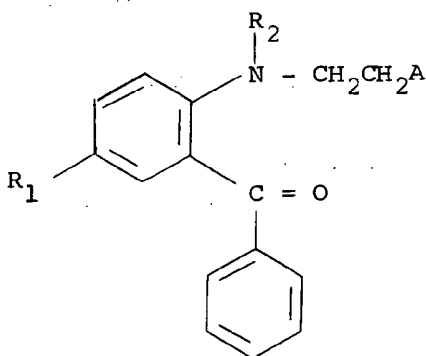
I

hvor R_1 betyr hydrogen, halogen eller nitro og R_2 betyr hydrogen eller metyl, og 4-desoksy-derivater derav.

En utførelsesform som er foretrukket på grunn av utbytter som oppnås ved denne, vedrører fremstillingen av forbindelser av formel I, hvor R_1 betyr halogen, fortrinnsvis klor, og R_2 betyr metyl. I denne henseende er fremstillingen av 7-klor-2,3-dihydro-1-metyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin særlig foretrukket.

Uttrykket "halogen" omfatter alle fire halogenene, dvs. fluor, klor, brom og jod.

Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er karakterisert ved at man omsetter en forbindelse med den generelle formel



II

hvor R_1 og R_2 har foran angitte betydninger, og

132354

2

A betyr klor, brom, jod, en mesyloksy- eller tosyloksygruppe, med hydroksylamin eller et salt derav og, hvis ønsket, desoksyderer en erholdt forbindelse på i og for seg kjent måte.

Den med A betegnede uttredende gruppe er i en foretrukket utførelsesform ett av de foran angitte halogenatomer, fortrinnsvis klor.

Reaksjonen av en forbindelse med formel II med hydroksylamin eller et salt derav, som f.eks. hydroksylamin-hydroklorid, kan gjennomføres på forskjellige måter. I en foretrukket utførelsesform gjennomføres reaksjonen med hydroksylamin i et egnet oppløsningsmiddel, som en vandig lavere alkanol i nærvær av en base, som f.eks. et karbonat, som kalium- eller natriumkarbonat eller et alkali- eller jordalkalihydroksyd og lignende. Reaksjonen kan dog også finne sted i overskudd i hydroksylaminet, hvilket herved såvel fungerer som oppløsningsmiddel som også som base. I en annen utførelsesform kan hydroksylaminet anvendes med en organisk base, som pyridin eller trietylamin, hvilken tjener såvel som oppløsningsmiddel som også som baser. I en foretrukket utførelsesform anvender man som reaksjonsblanding hydroksylamin-hydroklorid i etanol, til hvilket kaliumkarbonat i vann tilføyes.

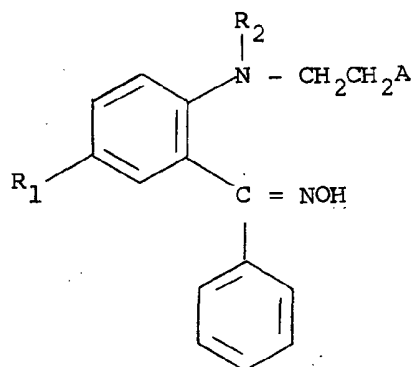
Den forannevnte reaksjonen for fremstilling av forbindelser med formel I, gjennomføres generelt i et temperaturområde fra 0° til tilbakeløpstemperaturen for oppløsningsmiddelmediet.

I en foretrukken utførelsesform arbeider man ved en temperatur i området fra værelsetemperatur til tilbakeløpstemperaturen for oppløsningsmidlet. Trykket er ingen kritisk faktor. Det kan variere innenfor de vanlige laboratoriområder.

Reaksjonen av en forbindelse med formel II med hydroksylamin eller et salt derav kan løpe via et mellomprodukt med den generelle formel

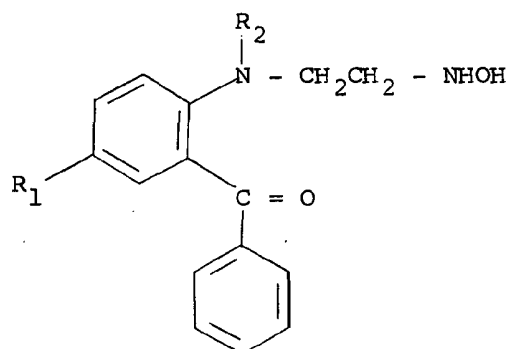
132354

3



III

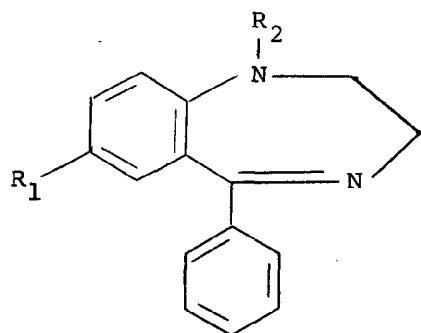
hvor R_1 , R_2 og A har foran angitte betydning, eller via et hydroksylaminderivat med den generelle formel



IV

hvor R_1 og R_2 har foran angitte betydning.

Desoksydasjonen av forbindelser med formel I under dannelsen av forbindelser med den generelle formel



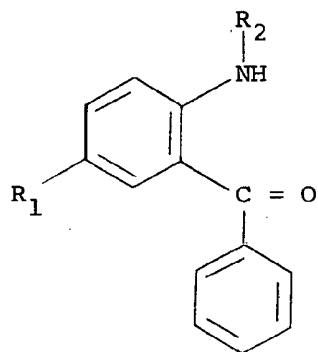
V

132354

4

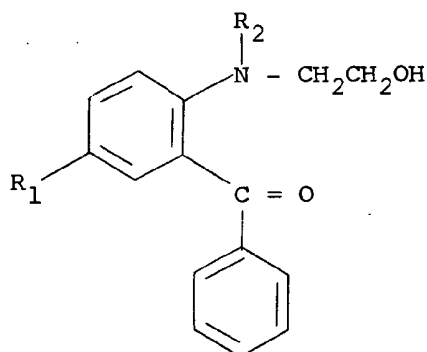
hvor R_1 og R_2 har foran angitte betydning, kan finne sted ved et reduksjonstrinn, idet oksygenatomet i 4-stilling reduktivt fjernes. Denne reduksjon kan finne sted katalytisk i nærvær av hydrogen med en vanlig hydreringskatalysator som Raney-nikkel. I en foretrukken utførelsesform, spesielt når R_1 er en nitrogruppe, anvender man kjemisk reduksjonsmiddel som fosfortriklorid. Den sistnevnte reaksjon gjennomføres i et temperaturområde på 0° til tilbakeløpstemperaturen for reaksjonsmediet. Ethvert vanlig inert organisk oppløsningsmiddel kan herved anvendes. Egnede oppløsningsmidler er f.eks. halogenerte hydrokarboner, som metylenklorid, kloroform og lignende eller aromatiske hydrokarboner som benzen, toluen, xylen og lignende.

Forbindelser med formel II kan fremstilles fra forbindelser med den generelle formel



VI

hvor R_1 og R_2 har foran angitte betydning, via et mellomprodukt med den generelle formel



VII

hvor R_1 og R_2 har foran angitte betydning.

Forbindelser med formel VI kan overføres til forbindelser med formel VII best ved reaksjon med etylenoksyd i nærvær av en aprotisk Lewis-syre, som f.eks. en Friedel-Kraft katalysator, som bortrifluorid, tinnklorid, titantetraklorid og aluminiumklorid. En spesielt foretrukket katalysator er aluminiumklorid. Ethvert vanlig for Friedel-Kraft-reaksjoner egnet oppløsningsmiddel kan anvendes. Foretrukne oppløsningsmidler er aromatiske hydrokarboner, som f.eks. benzen, xylen, toluen o.l. Reaksjonen kan gjennomføres ved temperaturer innen området fra $0 - 45^{\circ}\text{C}$, fortrinnsvis mellom $30 - 40^{\circ}\text{C}$. Det kan dog også anvendes høyere temperaturer, forutsatt at man arbeider under trykk for å unngå tap av flyktig etylenoksyd.

Overføringen av forbindelser med formel VII til forbindelser med formel II kan finne sted på forskjellige måter, avhengig av den uttredende gruppe. I tilfelle den uttredende gruppe er ett av de tre nevnte halogener, kan et halogeneringsmiddel anvendes i denne reaksjon. Egnede halogeneringsmidler er tionylklorid, fosfortriklorid, fosforpentaklorid og lignende, i tilfelle "A" betyr klor. For innføring av brom kan hydrogenbromid og fosfortribromid anvendes, mens hydrogenjodid er det foretrukne middel for innføring av jod. Tosyl- og mesylhalogenidene er foretrukket for innføringen av tosyloksy- eller mesyloksygrupper. Ved reaksjonen av en forbindelse med formel VII med et reagens for innføring av den uttredende gruppe kan ethvert inert organisk oppløsningsmiddel anvendes. Egnede

132354

6

oppløsningsmidler er f.eks. halogenerte hydrokarboner, som metylenklorid, kloroform og lignende, aromatiske hydrokarboner, som benzen, toluen, xylene og lignende. Et egnet temperaturområde er mellom 0 og 200°C, fortrinnsvis mellom 0°C og kokepunktet for reaksjonsblandingen. Det er også mulig å anvende reagenset, som gir den uttredende gruppe, i overskudd som oppløsningsmiddel. I dette tilfelle kan temperaturer anvendes i området fra 0 til 150°C.

Forbindelser med formel V er kjente terapeutisk verdifulle muskelrelaksantier, sedativa og antikonsulsiva.

Det følgende eksempel anskueliggjør oppfinnelsen. Alle temperaturer er angitt i Celsiusgrader. Alle smeltepunkter er korrigerte.

EKSEMPEL

Til en oppløsning av 5-klor-2-(2-kloretylmetylamino)-benzofenon (2 g, 6,5 mmol) i etanol (20 ml) tilsettes en oppløsning av hydroksylamin-hydroklorid (4,52 g, 65 mmol) og kaliumkarbonat (4,14 g, 30 mmol) i vann (10 ml). Blandingen røres og oppvarmes 24 timer til tilbakeløp, konsentreres så i vakuum og fortynnes med vann. Reaksjonsblandingen stilles derpå basisk med natriumhydroksydoopløsning og ekstraheres med metylenklorid. Ekstraktet inndampes, hvorved man oppnår et gult skum (1,82 g), hvilket oppløses i benzen og renses ved filtrering på en kolonne av nøytralt aluminiumoksyd (18 g Woelm Aktivitetsgrad III). Benzeneluatet inndampes, hvorved man erholder nesten rent, gult, delvis krystallinsk, gummiaktig produkt. Ved rivning med eter eller eter-heksan erholder man krystallinsk 7-klor-2,3-dihydro-1-metyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-4-oksyd som svakt gule prizmer med smeltepunkt 165 - 167°C.

En oppløsning av 7-klor-2,3-dihydro-1-metyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-4-oksyd (1 g, 3,48 mmol) i metylenklorid (40 ml) behandles med fosfortriklorid (1 ml, 1,57 g, 11,5 mmol) og oppvarmes 0,5 timer under tilbakeløp og under utelukkelse av luft-fuktighet. Den avkjølte reaksjonsblandingen helles på is og innstilles så basisk med natriumhydroksyd. Etter inndamp-

ning av det vaskede ekstraktet erholder man et lysebrunt, gummiaktig produkt, hvilket så tilsettes et overskudd av metanolholdig saltsyre og utfelles med eter, hvorved man erholder nesten rent 7-klor-2,3-dihydro-1-metyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-hydroklorid som oransje-fargede prismer med smeltepunkt 248 - 250°C (lukket rør).

Utgangsmaterialet kan fremstilles som følger:

Til en omrørt suspensjon av vannfritt aluminiumklorid (79,8 g, 0,6 mol) i tørr benzen (200 ml) tilsettes en oppløsning av 2-metylamino-5-klorbenzofenon (73,7 g 0,3 mol) i tørr benzen (200 ml) i løpet av 1,5 timer. Temperaturen stiger langsomt til 40°C. Man lar blandingen avkjøle til 30 - 35°C og tilsetter en oppløsning av etylenoksyd (44,0 g, 1,0 mol) i tørr benzen (100 ml) dråpevis i løpet av 1,5 timer, hvorved temperaturen holdes med et vannbad på 30 - 35°C. Reaksjonsfortsettelsen forfølges tynnsjiktskromatografisk og prøver på silikagelplater F254 (Merck) behandles med metylacetat og prøves under kortbølge UV. For å avslutte overføringen tilsettes to ytterligere porsjoner etylenoksyd på den foran angitte måte, idet det mellom de to tilsetninger skal være noen timers intervall. Reaksjonsblandingens helles deretter på is (1,5 kg) og tilsettes konsentrert saltsyre (300 ml). Den vandige fase skilles fra og den organiske fase ekstraheres med 3-N saltsyre (5 x 200 ml). De forente, vandige ekstrakter avkjøles, innstilles basisk med 40%'ig natriumhydroksydoopløsning og ekstraheres med metylenklorid. Ekstraktene vaskes med mettet vandig natriumklorid-oppløsning og tørkes over vannfritt natriumsulfat. Etter inndampningen oppnår man en rød olje, som oppløses i benzen og filtreres via en kolonne av nøytralt aluminiumoksyd (Woelm, aktivitetsgrad I 850 g). Benzeneluatene kastes, det rensede produkt oppnår man ved eluering av kolonnen med metylenklorid. Etter inndampning av eluatene oppnår man 5-klor-2-(2-hydroksyetylmetylamino)benzofenon som gul olje, som identifiseres ved sammenligning av IR-data og tynnsjiktskromatogram med autentisk materiale.

En oppløsning av 5-klor-2-(2-hydroksyetylmetylamino)benzofenon

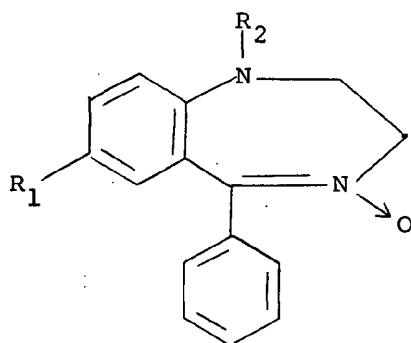
132354

8

(23,3 g, 80,3 mmol) og pyridin (2 dråper) i metylenklorid (200 ml) røres og tilsettes dråpevis en oppløsning av tionylklorid (14,4 ml, 23,8 g, 200 mmol) i metylenklorid (80 ml) i 1,5 timer og oppvarmes derpå under utelukkelse av luftfuktighet i 2 timer til tilbakelöp. Reaksjonsblandingen inndampes i vakuum og det overskytende tionylklorid fjernes ved destillasjon med metylenklorid. Det tilsettes isvann (200 ml) og 3 N natriumhydroksydoppløsning (100 ml) og ekstraheres med metylenklorid. Ekstraktet vaskes med mettett vandig natriumkloridoppløsning, tørkes over vannfritt natriumsulfat og inndampes i vakuum, idet man oppnår en mørkeröd olje. Denne opplöses i benzen og renses ved filtrering via en kolonne av nöytralt aluminiumoksyd (230 g Woelm aktivitetsgrad I). Etter inndampningen av benzeneluatene oppnår man rent 5-klor-2-(2-kloretylmetylamino)benzofenon som gul olje, hvilken identifiseres ved sammenligning av IR-data og tynnsjikt-skromatogram med autentisk materiale.

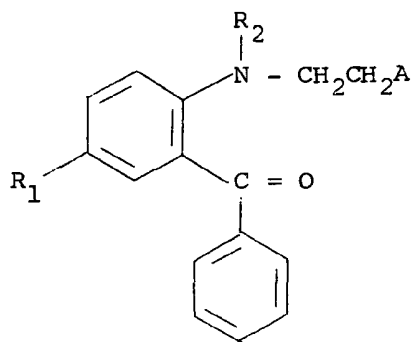
P a t e n t k r a v

Fremgangsmåte for fremstilling av 2,3-dihydro-5-fenyl-2H-1,4-benzodiazepinderivater med den generelle formel



I

hvor R_1 betyr hydrogen, halogen eller nitro og
 R_2 betyr hydrogen eller metyl,
 og 4-desoksyderivater, k a r a k t e r i s e r t v e d a t
 man omsetter en forbindelse med den generelle formel



II

hvor R_1 og R_2 har oven angitte betydning og
 A betyr klor, brom, jod, en mesyloksy- eller
 tosyloksy-gruppe,
 med hydroksylamin eller et syre-salt derav og, hvis ønsket,
 desoksyderer en erholdt forbindelse på i og for seg kjent måte.