



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

237738

(11) (B1)

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>

C 07 D 243/22

(22) Přihlášeno 21 12 83  
(21) FV 9742-83

(40) Zveřejněno 14 12 84

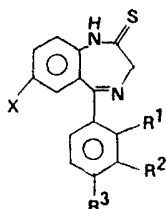
(45) Vydáno 15 04 87

(75)  
Autor vynálezu

VEJDELEK ZDENĚK ing. CSc., PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc., PRAHA

(54) Způsob přípravy arylsubstituovaných 5-aryl-7-halogen-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-thionů

Vynález spadá do oboru syntetických léčiv. Jeho předmětem je způsob přípravy arylsubstituovaných 5-aryl-7-halogen-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-thionů obecného vzorce I,



(I),

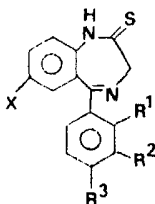
ve kterém X značí atom chloru nebo bromu, R<sup>1</sup> značí atom vodíku, atom chloru, metyl, metoxyl nebo metylthioskupinu, R<sup>2</sup> značí atom vodíku, atom chloru nebo metoxyl a R<sup>3</sup> značí atom vodíku nebo metoxyl.

Tyto látky jsou jedněm semy o sobě psychotropně účinné /mají centrálně tlumivou, anxiolytickou, myorelaxační a protikřečovou účinnost/, jednak slouží jako klíčové meziprodukty vysoce účinných 6-aryl-8-halogen-4H-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepinů. Příprava látek vzorce I se provádí reakcí příslušných 5-aryl-7-halogen-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-onů se sulfidem fosforečným v pyridinu, přičemž podstatou vynálezu je to, že se použije pyridinu s obsahem 0,5 až 2,5 % vody. Toto opatření zvyšuje

237738

výtěžek žádaných thionů obecného vzorce I z hodnot v literatuře udávaných /35 až 45 %/ na hodnoty 90 až 98 % s tím, že se současně usnadňuje izolace těchto látek, snižuje se spotřeba cenných výchozích substituovaných 1,4-diazepinů a postup tak vykazuje jak ekonomické, tak technologické výhody.

Vynález se týká způsobu přípravy arylsubstituovaných 5-aryl-7-halogen-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-thionů obecného vzorce I,

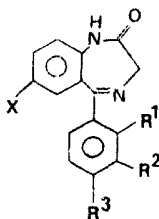


(I),

ve kterém X značí atom chloru nebo bromu,  $R^1$  značí atom vodíku, atom chloru, metyl, metoxyl nebo metylthioskupinu,  $R^2$  značí atom vodíku, atom chloru nebo metoxyl a  $R^3$  značí atom vodíku nebo metoxyl.

Látky obecného vzorce I podle vynálezu mají jednak samy o sobě psychotropní účinnost (centrálně tlumivou, anxiolytickou, myorelaxační a protikřečovou), jednak jsou klíčovými meziprodukty pro syntézu dalších psychotropně vysoce účinných léčiv, zejména látek typu 6-aryl-8-halogen-4H-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepinů (Moffett R. B., Lectures Heterocycl. Chem. 3, 123, 1976).

Některé z látek vzorce I byly v literatuře popsány a připravují se reakcí 5-aryl-7-halogen-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-onů obecného vzorce II



(II),

ve kterém X,  $R^1$ ,  $R^2$  a  $R^3$  mají též význam jako ve vzorci I, se sulfidem fosforečným ve vrocím pyridinu (Archer G. A., Sternbach L. H., J. Org. Chem. 29, 231, 1964; Hester J. B. jr., Rudzik A. D., Kamdar B. V., J. Med. Chem. 14, 1 078, 1971; Archer G. A., Matlesics W., Reader E., Sternbach L. H., Belg. pat. 620.773; US patent 3 109 843, 3 144 439, 3 243 427 a j.). Pro všechny literární prameny je charakteristické, že udávají relativně nízké výtěžky, jež se pohybují většinou mezi 35 až 45 % na žádaný thion vzorce I.

Při bližším studiu způsobu přípravy látek vzorce I uvedenou reakcí jsme nyní zjistili, že jak na výšce výtěžku, tak i na kvalitě reakcí získaných látek vzorce I má rozhodující vliv obsah vody v pyridinu, v němž se uvedená reakce za teploty varu tohoto rozpouštědla provádí. I když závislost výtěžku na obsahu vody v pyridinu tvoří plynulou křivku, lze v zásadě konstatovat toto: Při použití pyridinu s velmi nízkým obsahem vody (0 až asi 0,3 %) se získávají při izolaci thionů vzorce I olejovité mazy, produkty se špatně a dlouho odsávají, těžko se proto též promývají a výtěžky se pohybují v mezích 35 až 45 %, tj. na hodnotách, jak je většinou udává citovaná literatura.

Při příliš vysokém obsahu vody v použitém pyridinu (asi nad 3,5 až 4 %) sice uvedené mazy nevznikají, ale výtěžky thionů vzorce I se též pohybují v uvedeném rozmezí od 35 do 45 %. Provádí-li se však reakce v pyridinu s obsahem vody mezi 0,5 až 2,5 %, přičemž optimum leží kolem 1,5 až 2 %, získávají se dobře filtrovatelné, snadno izolovatelné pro-

dukty, které se dobře promývají, snadno se čistí, například povařením s etanolem a podobně, přičemž výtěžky se pohybují mezi 90 až 98 %. Výhody tohoto postupu tedy spočívají jak ve zvýšení výtěžnosti žádaných thionů vzorce I na více než dvojnásobek oproti údajům citované literatury, jednak v úspoře relativně cenných výchozích látek, jimiž jsou laktamy vzorce II.

Podrobnosti o provedení uvedených reakcí i o způsobu izolace produktů jsou uvedeny v následujících příkladech, které vynález pouze ilustrují, ale nijak necomezují. Identita nových látek (konečných produktů vzorce I i potřebných meziproductů) byla zajištěna analýzami a spektry.

#### P ř í k l a d 1

Směs 100 g 7-chlor-5-fenyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-onu (DDR-patent 57 126), 68 g sulfidu fosforečného a 650 ml pyridinu obsahujícího 1,7 % vody se zahřívá v atmosféře dusíku za míchání 50 min. pod zpětným chladičem k refluxu. Pak se ochladí na 30 až 32 °C a nalije se tenkým proudem za dobrého míchání do roztoku 500 g chloridu sodného v 1 700 ml vody, předchlazeného na 3 až 7 °C tak rychle, aby teplota nepřestoupila 14 °C. Vzniklá suspenze se míchá za chlazení ještě 1 h, produkt se odsaje, promyje 3 litry studené vody a 200 ml ledového etanolu a vysuší se do konstantní hmotnosti. Získá se tak 103,8 g (98 %) 7-chlor-5-fenyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-thionu tajícího při 224 až 227 °C. Krystalizací z etanolu se získá produkt tající při 228 až 233 °C.

#### P ř í k l a d 2

Ke směsi 250 g 7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-onu (Vejdělek Z. a spol., Collect. Czech. Chem. Commun. 45, 3 593, 1980) a 1 500 ml pyridinu s obsahem vody 0,7 % se najednou přisype 170 g sulfidu fosforečného a směs se v atmosféře dusíku zahřívá pod zpětným chladičem 55 min. k refluxu. Pak se ochladí na 30 až 35 °C, nalije se pomalu do roztoku 2 600 g chloridu sodného v 9 litrech vody, předchlazeného na 3 až 6 °C tak, aby teplota nepřestoupila 12 °C, míchá se za chlazení ještě 1 h, produkt se odsaje, promyje 5 litry studené vody a 280 ml ledového etanolu a vysuší do konstantní hmotnosti. Získá se tak 256 g (97,3 %) 7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-thionu tajícího při 220 až 223 °C. Povařením s etanolem a odsátím ochlazené suspenze se získá produkt o teplotě tání 224 až 238 °C.

#### P ř í k l a d 3

K míchané směsi 39 g 7-brom-5-(2-chlorfenyl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-onu (Bogatski V. se spol., Khim.-Farmats. Zh. 11 (11), 85, 1977) a 230 ml pyridinu s obsahem vody 1,2 % se v atmosféře dusíku přisype 24 g sirníku fosforečného, směs se zahřívá 50 min. k refluxu, ochladí na 20 °C a nalije do roztoku 370 g chloridu sodného v 1 200 ml vody, předchlazeného na 5 °C a míchá se pak při teplotě do 12 °C ještě dalších 50 min. Vyloučený produkt se odsaje, promyje 500 ml vody a 75 ml ledového etanolu a vysuší. Získá se tak 39,4 g (96,6 %) 7-brom-5-(2-chlorfenyl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-thionu, tajícího při 235 až 238 °C. Krystalizací ze směsi chloroformu a etanolu se získá analyticky čistá látka tající při 241 až 242 °C.

#### P ř í k l a d 4

12,5 g 7-chlor-5-(o-tolyl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-onu (Sternbach L. H. se spol., J. Org. Chem. 27, 3 788, 1962) se suspenduje v 90 ml pyridinu s obsahem vody 1,4 % a zahřívá se v atmosféře dusíku za míchání k varu pod zpětným chladičem po dobu 40 min. Pak se směs ochladí na 26 až 28 °C a nalije se do roztoku 150 g chloridu sodného v 500 ml vody, předchlazeného na 7 °C tak, aby teplota směsi nepřestoupila 8 °C.

Suspenze se pak míchá ještě 1 h. při této teplotě, vyloučený thion se odsaje, promyje 500 ml vody a 40 ml ledového etanolu a vysuší. Získá se tak 12,8 g (97 %) 7-chlor-5-(*o*-tolyl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-thionu tajícího při 224 až 226 °C. Krystalizací ze směsi chloroformu a etanolu se získá analyticky čistý vzorek tající při 240 až 241 °C.

#### P ř í k l a d 5

Směs 24 g 7-chlor-5-(2-metoxyfenyl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-onu (Archer G. A., Sternbach L. H., J. Org. Chem. 29, 231, 1964; Holá. přihl. 6 500 446 - Cl.C 07d), 240 ml pyridinu s obsahem vody 1,5 % a 26 g sulfidu fosforečného se v atmosféře dusíku refluxuje 45 min. pod zpětným chladičem. Pak se ochladí pod 25 °C, nalije se do míchaného roztoku 400 g chloridu sodného v 1 300 ml vody, předchlazeného na 6 °C a míchá se pak při této teplotě ještě 40 min. Produkt se odsaje, promyje 250 ml studené vody a 50 ml ledového etanolu a vysuší. Získá se tak 24,0 g (95 %) 7-chlor-5-(2-metoxyfenyl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-thionu tajícího při 220 až 223 °C. Krystalizací z 85% etanolu se získá produkt tající při 221 až 223 °C.

#### P ř í k l a d 6

V reakční baňce se smísí 3,8 g 7-chlor-5-(2-methylthiofenyl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-onu (Keller O., Steiger N., Sternbach L. H., US pat. 3 121 075 a 3 121 103, Belg. pat. 632 685), 30 ml pyridinu s obsahem vody 1,6 % a 3,0 g sulfidu fosforečného a v atmosféře dusíku se zahřívá k refluxu pod zpětným chladičem 45 min. Po ochlazení pod 32 °C se nalije do roztoku 60 g chloridu sodného ve 180 ml vody, předchlazeného na 5 °C, míchá se pak ještě 1 h při této teplotě, produkt se odsaje, promyje vodou a 25 ml ledového etanolu a vysuší. Získá se 3,8 g (95,2 %) produktu tajícího při 226 až 228 °C. Krystalizací ze směsi chloroformu a etanolu se získá analyticky čistý vzorek tající při 231 až 232 °C, představující příslušný 7-chlor-5-(2-methylthiofenyl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-thion.

#### P ř í k l a d 7

K míchané směsi 7-chlor-5-(3,4-dimetoxyfenyl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-onu (24,6 g), 250 ml pyridinu s obsahem vody 1,8 % a 17 g sulfidu fosforečného se vhná dusík, vyhřeje se na 45 min. k refluxu a ochladí na teplotu pod 30 °C. Pak se nalije tenkým proudem do roztoku 420 g chloridu sodného v 1 500 ml vody, předchlazeného na 10 °C, míchá se při této teplotě ještě 30 min, produkt se odsaje, promyje 250 ml studené vody a 70 ml ledového etanolu a vysuší. Získá se tak 23,8 g (92,2 %) produktu tajícího při 235 až 238 °C. Krystalizací z pyridinu se získá analyticky čistý 7-chlor-5-(3,4-dimetoxyfenyl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-thion, tající při 243 až 244 °C.

Použitý výchozí 7-chlor-5-(3,4-dimetoxyfenyl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-on nebyl v literatuře popsán a lze jej připravit např. tímto způsobem:

K roztoku 218 g 80 % hydroxidu draselného ve 430 ml metanolu se při 25 až 30 °C přikape během 90 min. roztok 53,6 g 3,4-dimetoxyfenylacetonitrilu a 61,0 g 4-chlornitrobenzenu ve 100 ml benzenu a směs se míchá ještě 3 h při teplotě místnosti. Pak se nalije ke směsi roztoku 220 g chloridu amonného v 1 400 ml vody a 250 ml benzenu, protřepe se, vyloučená látka se odsaje (32 g podílu tajícího při 130 až 135 °C), z filtrátu se oddělí organický podíl, vodná fáze se vytřepe ještě benzenem, spojené extrakty se promyjí 250 ml 5% roztoku chloridu sodného a po vysušení se benzen oddestiluje. Odparek se rozmíchá se 140 ml etanolu, nechá přes noc stát v lednici, produkt se odsaje a promyje 50 ml ledového etanolu. Získá se 33 g druhého podílu tajícího při 127 až 130 °C. Oba podíly se spojí a chromatografují na sloupci 1,3 kg oxidu hlinitého při eluci benzenem.

Jako nejméně polární podíl se po odpaření rozpouštědla získá 59,6 g (69 %) 3-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-chlor-2,1-benzisoxazolu, který v čistém stavu taje při 143 až 144 °C.

Ke směsi 33 g práškovitého železa, 61 ml etanolu, 33 ml vody a 90 ml kyseliny octové, vyhřáté na 50 °C se bez dalšího zahřívání přisype 60 g předchozího 3-(3,4-dimetoxyfenyl)-5-chlor-2,1-benzisoxazolu. Pak se teplota směsi zvýší na 60 až 65 °C a po odeznění exotermické reakce se zahřívá ještě 2 h k varu. Po částečném ochlazení se směs extrahuje benzenem, extrakty se promyjí vodou a 8% roztokem natriumhydrogenkarbonátu a po vysušení se benzen odpaří. Získá se tak 59,5 g (98 %) žlutého 2-amino-5-chlor-3',4'-dimetoxybenzofenonu, tajícího při 124,5 až 126 °C. Krystalizací ze směsi benzenu a hexanu se získá analytický produkt tající při 126 až 127 °C.

K roztoku 59 g předešlého substituovaného benzofenonu v 250 ml chloroformu se přidá 56 g 82% ftalimidoacetylchloridu (Balenovič K. se spol., J. Org. Chem. 16, 1 308, 1951) a směs se zahřívá 8 h k varu pod zpětným chladičem. Pak se oddestiluje 230 ml chloroformu, k teplému odparku se za míchání a chlazení přikape 240 ml etanolu, míchá se pak ještě 3 h při teplotě 3 až 5 °C, látka se odsaje, promyje 150 ml studeného etanolu a vysuší. Získaný 2-(ftalimidoacetamido)-5-chlor-3',4'-dimetoxybenzofenon taje při 243 až 244 °C, výtěžek 95,5 g (98%). Po krystalizaci ze směsi chloroformu a etanolu se získá analytický vzorek tající při 245 °C.

Směs 70 g předešlé látky, 80 ml pyridinu, 200 ml etanolu a 80 ml 18% hydrazinhydrátu se zahřívá za míchání 2,5 h na teplotu 60 až 65 °C. Pak se rozpouštědla za sníženého tlaku odpaří, zbytek se rozmíchá se směsí 80 ml konc. vodného hydroxidu amonného a 700 ml vody, produkt se odsaje a promyje zředěným roztokem amoniaku a nakonec vodou. Vysušený produkt se krystaluje rozpouštěním v 100 ml vroucího pyridinu, po odpaření roztoku na objem 350 ml a stáním v chladu. Získá se 43 g (90 %) 7-chlor-5-(3,4-dimetoxyfenyl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-onu tajícího při 286 až 288 °C. Opakovanou krystalizací se tato teplota tání již nemění.

#### P ř í k l a d 8

Směs 13,4 g 7-chlor-5-(3-chlor-4-metoxyfenyl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-onu, 135 ml pyridinu s obsahem vody 2 % a 10 g sulfidu fosforečného se uvede v atmosféře dusíku na 45 min. k varu. Pak se ochladí pod 30 °C, nalije do roztoku 230 g chloridu sodného v 850 ml vody, předchlazeného na 8 °C, míchá se pak při této teplotě ještě 30 min, produkt se odsaje, promyje vodou a ledovým etanolem a vysuší. Získá se tak 13,4 g (95,4 %) 7-chlor-5-(3-chlor-4-metoxyfenyl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-thionu tajícího při 256 až 259 °C. Rekrystalizací ze směsi pyridinu a etanolu se získá analyticky čistý produkt tající při 262 až 263 °C.

Výchozí 7-chlor-5-(3-chlor-4-metoxyfenyl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-on je látka nová, v literatuře dosud nepopsaná; připraví se analogickým sledem reakcí, jak je popsáno v příkladu 7, přes tyto meziprodukty:

Reakcí 3-chlor-4-metoxyfenylacetonitrilu (Belg. pat. 704 368) se 4-chlornitrobenzenem a roztokem hydroxidu draselného v metanolu za přítomnosti benzenu se získá ve výtěžku 66 % 3-(3-chlor-4-metoxyfenyl)-5-chlor-2,1-benzisoxazol, tající při 183 °C (z benzenu).

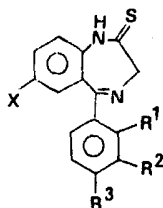
Redukcí tohoto benzisoxazolu železem ve směsi vody, kyseliny octové a etanolu se získá ve výtěžku 97 % 2-amino-5,3'-dichlor-4'-metoxybenzofenon tající při 153 až 154 °C (z cyklohexanu).

Kondenzací této látky s ftalimidoacetylchloridem v chloroformu se připraví 2-(ftalimidoacetamido)-5,3'-dichlor-4'-metoxybenzofenon tající při 190 až 191 °C (z chloroformu a etanolu) v prakticky kvantitativním výtěžku.

Hydrazinolýzou předeklá látky v prostředí metanolu se ve výtěžku 95 % připraví 7-chlor-5-(3-chlor-4-metoxyfenyl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-on, tající při 272 až 275 °C (ze směsi pyridinu a etanolu).

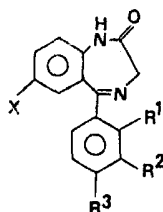
## PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy arylsubstituovaných 5-aryl-7-halogen-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-thionů obecného vzorce I,



(I),

ve kterém X značí atom chloru nebo bromu,  $R^1$  značí atom vodíku, atom chloru, metyl, metoxyl nebo metylthioskupinu,  $R^2$  značí atom vodíku, atom chloru nebo metoxyl a  $R^3$  značí atom vodíku nebo metoxyl, reakcí 5-aryl-7-halogen-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-onů obecného vzorce II,



(II),

ve kterém X,  $R^1$ ,  $R^2$  a  $R^3$  mají též význam jako ve vzorci I, se sulfidem fosforečným v pyridinu vyznačující se tím, že se k reakci použije pyridinu s obsahem 0,5 až 2,5 % vody.