

NORGE



**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

Utlegningskrift nr. 119841

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

Patentsøknad nr. 825/68 Inngitt 5.III 1968

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 7.IX 1968

Søknaden utlagt og utlegningskrift utgitt 13.VII 1970

Prioritet begjært fra: 6.III-67 USA,
nr. 620.799

Delmar Chemicals Limited,
9321 Airline Street, LaSalle, Quebec, Canada.

Oppfinnere: Ctirad Podesva, 3333 Maplewood Avenue, Montreal, Quebec og
Kitty Vagi, 434 Grosvenor Avenue, Montreal, Quebec,
Canada.

Fullmektig: Siv.ing. Rolf Dietrichson.

Fremgangsmåte til fremstilling av
et nytt benzodiazepinderivat.

Den foreliggende oppfinnelse angår en ny forbindelse og går ut på en fremgangsmåte til fremstilling av denne forbindelse. Nærmere bestemt går oppfinnelsen ut på fremstilling av 7-klor-1-metyl-5-fenyl-1,4-3H-benzodiazepin-2(1H)-on-kloralhydrat.

Denne forbindelse kan ifølge oppfinnelsen fremstilles ved at 7-klor-1-metyl-5-fenyl-1,4-3H-benzodiazepin-2(1H)-on omsettes med kloralhydrat.

Den fremstilte forbindelse er et benzodiazepinderivat med den generelle formel $C_{18}H_{16}Cl_2N_2O_3$ og et smeltepunkt på ca. $110^{\circ}C$ - $118^{\circ}C$. Forbindelsen har spesielt karakteristiske infrarødt-absorpsjonsbånd ved ca. 1670 cm^{-1} og ca. 3430 cm^{-1} . Det komplette infrarødt-spektrum tatt i kaliumbromid er vist på tegningen.

119841

Forbindelsen har verdifulle farmakologiske egenskaper.

Spesielt har det beroligende og muskelavslappende egenskaper og motvirker krampeanfall.

Ved prøver på mus ble forbindelsens virkning på sentralnervesystemet funnet å være såvel kvalitativt som kvantitativt forskjellig fra virkningen av 7-klor-1-metyl-5-fenyl-1,4-3H-benzodiazepin-2(1H)-on og mekaniske blandinger av denne forbindelse med kloralhydrat i molforhold på 1:1 og 1:2. Den forbindelse som fremstilles ifølge den foreliggende oppfinnelse, ble funnet å være et kraftig muskelavslappende middel, som vist i tabell I, og også virksomt mot (strykninfrembragte) krampeanfall, som vist i tabell II. I begge tabeller er produktet ifølge den foreliggende oppfinnelse betegnet med A, mens B representerer 7-klor-1-metyl-5-fenyl-1,3-3H-benzodiazepin-2(1H)-on, C representerer kloralhydrat, D representerer en mekanisk blanding av B og C i molforholdet 1:1 og E representerer en mekanisk blanding av B og C i molforholdet 1:2.

Som det klart vil fremgå av den ovenstående beskrivelse er den farmakologiske virkning av det fremstilte produkt kvalitativt og kvantitativt forskjellig fra virkningen av hvert av utgangsmaterialene og mekaniske blandinger av disse. Disse kraftige virkninger kunne ikke forutses fra virkningen av bestanddelene, og de resultater som er oppnådd ved forsøkene, er uventede og overraskende.

Like overraskende er det at det er meget lett å fremstille produktet, spesielt i lys av det forhold at benzodiazepinoner som ikke er substituert i 1-stillingen, eller som i 3-stillingen er substituert med substituenten som en fenylgruppe, ikke reagerer med kloralhydrat under betingelser som anvendes ved fremstilling av det nye produkt.

Forbindelsen kan blandes med vanlige farmasøytiske bærere for tilföring gjennom munnen. 2 til 200 mg av forbindelsen, alt etter den tilstand som skal behandles, kan f.eks. settes sammen med en hvilken som helst av de vanlige farmasøytiske bærere som f.eks. lactose, stivelse, gelatin etc. for å danne inngiftsenheter.

Ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen fås produktet uten videre med utmerket utbytte. De beste resultater oppnås når reaksjonsbestanddelene bringes sammen i omtrent like molforhold. Det foretrekkes å få istand reaksjonen ved oppvarming, f.eks. til over værelsetemperatur, men hvis der anvendes et opplösningmiddel, vil reaksjonen finne sted selv ved værelsetemperatur. Bare mekanisk blanding av de to reaksjonsbestanddeler i fravær av et opplösningmiddel vil ikke gi det önskede produkt ved værelsetemperatur. Reaksjonen utföres fortrinnsvis

Tabell I

Muskelavslappende dose av forskjellige forbindelser hos mus (per os)

Forbindelse	Antall mus	Analyse av ED ₅₀ -data			(Muskelavslapping)	
		ED ₅₀ mg/kg	Område ⁺	P-verdi i forhold til A	Styrke av A i forhold til de øvrige forbindelser	
A	50	5,4	3,27 - 8,91	-	-	
B	40	14,0	10,77 - 18,20	< 0,05	2,6 (1,5 - 4,55)	
C	74	270,0	142,1 - 513	< 0,05	50,0 (22,5 - 112,5)	
D	40	11,5	6,4 - 20,7	N.S.	2,13 (0,99 - 4,5)	
E	40	24,0	15,0 - 38,4	< 0,05	4,44 (2,24 - 8,79)	

+ 95 % konfidensområde

N.S. - ikke signifikant på 95 %-nivået

119841

4

Tabell II.

Beskyttende dose (PD_{50}) mot stryknindödelse (I.V.) av forskjellige forbindelser hos mus (per os)

Forbindelse	Antall mus	PD_{50} beskyttende dose			Styrke av A i forhold til de øvrige forbindelser
		ED_{50} mg/kg	Område +	P-verdi i forhold til A	
A	50	5,5	3,24 - 9,35	-	-
B	40	13,0	9,0 - 18,9	< 0,05	1,63 (1,24 - 4,48)
C	24	Salv ved ED_{72} (500 mg/kg) - ingen beskyttelse (100% dödelse)			
D	40	14,5	9,4 - 22,48	< 0,05	2,64 (1,3 - 5,23)
E	40	10,5	6,77 - 16,28	N.S.	1,9 (0,96 - 3,76)

+ 95 % konfidensområde

N.S. - ikke signifikant på 95 %-nivået.

i et medium av et hovedsakelig kovalent organisk oppløsningsmiddel, f.eks. benzen, toluen, xylen eller heksen. Produktet ifølge oppfinnelsen fås imidlertid også når de to reaksjonsbestanddeler smeltes sammen i fravær av et oppløsningsmiddel.

Det er ikke klart hvilken art den binding som oppnås ved reaksjonen, er av. Det er mulig at den sterke delvis positive ladning av karbonatomet som er substituert av tre kloratomer i kloralhydrat, blir delvis kompensert av den delvis negative ladning av iminonitrogenet i den annen reaksjonsbestanddel. En annen hypotese er at iminodipolen blir utladet ved tilsetning av en hydroksylgruppe fra kloralhydrat. Den foreliggende oppfinnelse er imidlertid ikke begrenset til noen bestemt teoretisk tolkning av reaksjonen.

For at arten av den foreliggende oppfinnelse skal bli bedre forstått, skal der nedenfor angis en del eksempler som imidlertid ikke er begrensende for omfanget av oppfinnelsen.

Eksempel 1.

10 g 7-klor-1-metyl-5-fenyl-1,4-3H-benzodiazepin-2(1H)-on ble tilsatt en omrørt oppløsning av 6,8 g kloralhydrat i 12 ml benzen ved en temperatur på ca. 40°C. Den førstnevnte forbindelse gikk øyeblikkelig i oppløsning, og reaksjonsproduktet ble utfelt fra reaksjonsblandingen i løpet av kort tid. Produktet ble samlet ved filtrering, vasket med benzen og tørket ved værelsetemperatur. Utbyttet var ca. 15 g. En analytisk prøve ble fremstilt ved rekrySTALLISERING fra benzen. Prøven hadde et smeltepunkt på ca. 110°C. Analyse: Beregnet for $C_{18}H_{16}Cl_4N_2O_3$: C 48,02, H 3,58, Cl 31,51, N 6,22%; funnet C 48,01, H 3,77, Cl 31,52, N 6,10%.

Eksempel 2.

Fremgangsmåten ble utført som beskrevet i eksempel 1, bortsett fra at toluen ble anvendt som oppløsningsmiddel istedenfor benzen. Det samme produkt som i eksempel 1 ble oppnådd i en mengde av 13,2 g.

Eksempel 3.

Den samme fremgangsmåte som beskrevet i eksempel 1, ble utført med anvendelse av xylen som reaksjonsmedium istedenfor benzen. Det samme produkt som i eksempel 1 ble oppnådd. Utbyttet var 13 g.

Eksempel 4.

10 g 7-klor-1-metyl-5-fenyl-1,4-3H-benzodiazepin-2(1H)-on ble tilsatt en kokende oppløsning av 6,8 g kloralhydrat i 100 ml heksen. Det førstnevnte utgangsmateriale oppløste seg øyeblikkelig, og

119841

reaksjonsproduktet utfelte seg ved avkjøling. Utbyttet var 14,1 g, og produktet ble funnet å være det samme som det som er beskrevet i eksempel 1.

Eksempel 5.

En intim blanding av 1,4 g kloralhydrat og 2 g 7-klor-1-metyl-5-fenyl-1,4-3H-benzodiazepin-2(1H)-on ble oppvarmet til 100°C og holdt på denne temperatur i 10 minutter. Etter avkjøling ble produktet fin-delt med benzen og samlet ved filtrering. Utbyttet var 2,5 g, og produktet ble funnet å være det samme som det som er beskrevet i eksempel 1.

Eksempel 6.

10 g 7-klor-1-metyl-5-fenyl-1,4-3H-benzodiazepin-2(1H)-on ble tilsatt en omrørt oppløsning av 6,8 g kloralhydrat i 15 ml benzen ved værelsetemperatur. Den førstnevnte forbindelse gikk øyeblikkelig i oppløsning, og reaksjonsproduktet utfelte seg fra reaksjonsblandingen i løpet av kort tid. Produktet ble samlet ved filtrering, vasket med benzen og tørket ved værelsetemperatur. Utbyttet var 14,3 g, og produktet ble funnet å være det samme som det som er beskrevet i eksempel 1.

P a t e n t k r a v :

Fremgangsmåte til fremstilling av et nytt benzodiazepin-derivat som har farmasøytisk virkning og formelen $C_{18}H_{16}Cl_4N_2O_3$, og som videre er kjennetegnet ved et smeltepunkt på ca. 110°C - 118°C og infrarødt-absorpsjonsbånd ved ca. 3430 cm^{-1} og 1670 cm^{-1} , k a r a k - t e r i s e r t ved at 7-klor-1-metyl-5-fenyl-1,4-3H-benzodiazepin-2(1H)-on omsettes med kloralhydrat.

Anførte publikasjoner: -

119841

INFRARØDT SPEKTRUM
BØLGELENGDE [μm]

