



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 3406/85

(22) Indleveringsdag: 26 jul 1985

(41) Alm. tilgængelig: 28 jan 1986

(44) Fremlagt: 09 jul 1990

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 27 jul 1984 HU 2882/84

(51) Int.Cl.⁵ C 07 D 243/02

C 07 D 491/56

(71) Ansøger: *Egis Gyógyszergyár; 30-38, Kereszturi; Budapest 1106, HU

(72) Opfinder: Tibor *Lang; HU, Jenő *Koroesi; HU, Ferenc *Andrasi; HU, Peter *Botka; HU, Tamas *Hamori; HU, Pál *Berzsenyi; HU, Katalin *Goldschmidt; HU, Gabor *Zolyomi; HU, Istvan *Elekes; HU, Zsuzsanna *Lang; HU

(74) Fuldmægtig: Kontor for Industriel Eneret

(54) 5H-2,3-benzodiazepinderivater, fremgangsmåde til fremstilling deraf og farmaceutiske præparater indeholdende dem

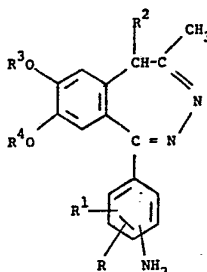
(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

3406-85

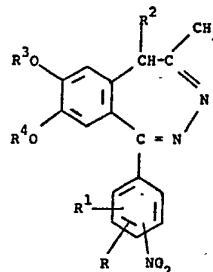
5H-2,3-benzodiazepinderivater, fremgangsmåde til fremstilling deraf og farmaceutiske præparater indeholdende dem

Hidtil ukendte 5H-2,3-benzodiazepinderivater med den almene formel I



I

hvor R og R¹ hver betegner H, Cl, C₁₋₄ alkyl eller C₁₋₄ alkoxy, R² H eller C₁₋₄ alkyl og R³ og R⁴ hver for sig C₁₋₄ alkyl eller tilsammen en metylengruppe, eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf fremstilles ved reduktion af en forbindelse med den almene formel II



II

hvor R, R¹, R², R³ og R⁴ har de ovenfor angivne betydninger, i et organisk opløsningsmiddel, og evt. omdannelse til et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt.

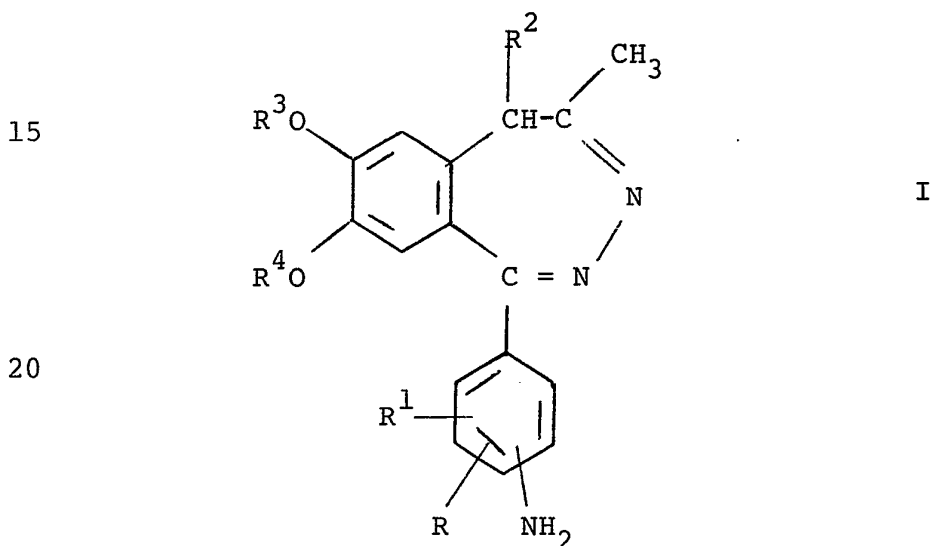
Forbindelserne har værdifulde egenskaber med effekt på centralnervesystemet og udviser i særdeleshed antiaggressive, anxiolytiske, narkoseforstærkende og søvndyssende egenskaber.

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte 5H-2,3-benzodiazepinderivater og en fremgangsmåde til fremstillingen deraf, samt farmaceutiske præparater indeholdende sådanne forbindelser.

5

Ifølge den foreliggende opfindelse er der tilvejebragt hidtil ukendte 5H-2,3-benzodiazepinderivater med den almene formel I eller farmaceutisk acceptable syre-additionssalte deraf

10



25

hvor R og R¹ hver for sig betegner hydrogen, klor, C₁₋₄ alkyl eller C₁₋₄ alkoxy, R² betegner hydrogen eller C₁₋₄ alkyl og R³ og R⁴ hver for sig betegner C₁₋₄ alkyl eller tilsammen en metylengruppe.

30

C₁₋₄ alkyl i den foranstående definition sigter til ligekædede eller forgrenede mættede alifatiske kulbrinte-grupper med 1-4 kulstofatomer (fx metyl, ætyl, n-propyl eller isopropyl), C₁₋₄ alkoxy refererer til ligekædede eller forgrenede alkoxygrupper med 1 til 4 kulstofatomer
fx metoxy, ætoxy, n-propoxy eller isopropoxy.

35

Foretrukne repræsentanter for forbindelser med den almene formel I er dem der er beskrevet i eksemplerne.

Særlig foretrukne forbindelser ifølge opfindelsen er de følgende:

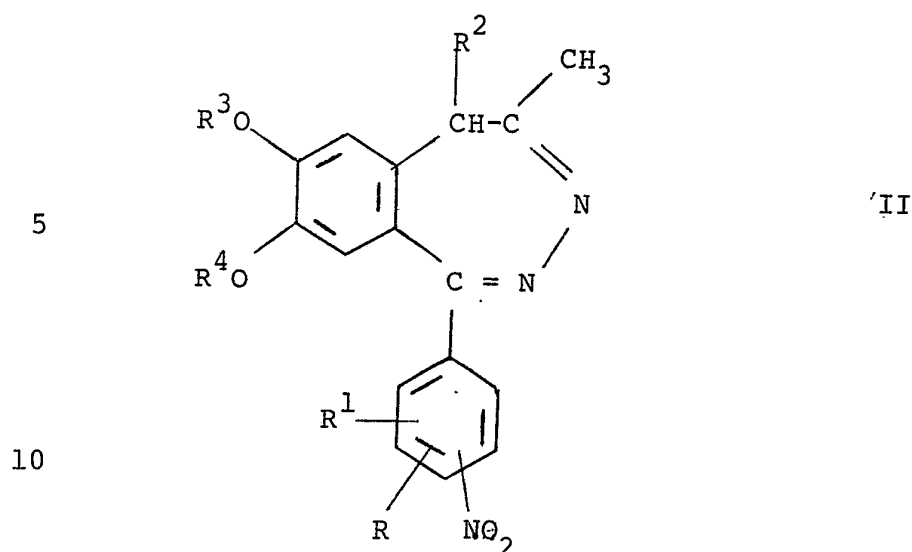
- 1-(4-aminofenyl)-4-metyl-7,8-dimetoxy-5H-2,3-benzodiazepin,
1-(3-aminofenyl)-4-metyl-7,8-dimetoxy-5H-2,3-benzodiazepin,
5 1-(3-metyl-4-aminofenyl)-4-metyl-7,8-dimetoxy-5H-2,3-benzodiazepin,
1-(3-klor-4-aminofenyl)-4-metyl-7,8-dimetoxy-5H-2,3-benzodiazepin,
1-(4-aminofenyl)-4-metyl-7,8-metylendioxy-5H-2,3-benzodia-
10 zepin
og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf.

Det farmaceutisk acceptable syreadditionssalt af forbindelsen med den almene formel I kan dannes med uor-
15 ganiske eller organiske syrer af de arter der almindeligvis anvendes til dette formål, fx med saltsyre, hydrogenbromid, svovlsyre, fosforsyre, perklorsyre, maleinsyre, fumar-
syre, ravsyre, p-toluensulfonsyre eller mælkesyre.

Forbindelserne med den almene formel I har værdifulde
20 farmaceutiske egenskaber. De har egenskaber som signifikant indvirker på centralnervesystemet og i særdeleshed udviser antiaggressive, anxiolytiske, narkoseforstærkende og hypnotiske virkninger.

Der er allerede beskrevet 5H-2,3-benzodiazepiner i
25 litteraturen (USA patentskrift nr. 3.736.315 og belgisk patentskrift nr. 879.404), og disse derivaters farmaceutiske egenskaber udviser store forskelle fra 1,4-benzodiazepinernes. Ligesom disse har de hidtil ukendte 5H-2,3-benzodiazepiner ingen muskelrelaxerende eller spasmolytiske
30 egenskaber og forårsager heller ingen koordinationsbesværligheder.

Ifølge et yderligere træk ved opfindelsen er der til-
vejebragt en fremgangsmåde til fremstilling af de hidtil
ukendte forbindelser med den almene formel I og farmaceu-
35 tisk acceptable syreadditionssalte deraf. Fremgangsmåden er ejendommelig ved at man reducerer en forbindelse med den almene formel II



15 hvor R, R¹, R², R³ og R⁴ har de foran angivne betydninger, i et organisk opløsningsmiddel, hvorpå man om ønsket omdanner den således vundne forbindelse med den almene formel I til et farmaceutisk acceptabelt syreadditionsalt deraf, eller frigør den fri base med den almene formel I fra et salt deraf og omdanner den til et andet syreadditionssalt.

20 Som organisk opløsningsmiddel foretrækkes det at anvende en C₁₋₄ alkohol, dioxan, tetrahydrofuran, benzen, toluen, xylen, dimetylformamid, dimetylacetamid eller blandinger deraf.

25 Ifølge en foretrukken udførelsesform for fremgangsmåden ifølge opfindelsen opløses en forbindelse med den almene formel II i dimetylformamid og underkastes katalytisk hydrogenering. Reaktionen udføres fortrinsvis ved stuetemperatur. Som katalysator kan anvendes palladium på benkul, platin eller raneynikkel.

30 Reaktionsblandingen kan oparbejdes ved kendte metoder, fx ved frafiltrering af katalysatoren, afdampning af opløsningsmidlet i vakuum og rensning af remanensen ved omkrystallisation og/eller digerering. Til omkrystallisationen anvendes fortrinsvis lavtkogende alkoholer.

35 Ved den ovenfor nævnte reaktion reduceres kun nitrogruppen i 5H-2,3-benzodiazepinerne med den almene formel

II, i modsætning til 1,4-benzodiazepiner i hvilke C=N dobbeltbindingen i samme position mættes ved katalytisk hydrering (J. Org. Chem. 28, 2456 (1963); Coll. Czech. Chem. Comm. 31, 1264 (1966)).

5 Ifølge en anden foretrukken udførelsesform for fremgangsmåden ifølge opfindelsen suspenderes udgangsforbindelsen med den almene formel II i en lavtkogende alkohol og reduceres med hydrazin eller hydrazinhydrat i nærværelse af en katalysator. Til denne reaktion anvendes fortrinsvis 98-100% hydrazinhydrat og som katalysator, palla-
10 dium på benkul eller raneynikkel. Reduktionen kan udføres ved en temperatur mellem stuetemperatur og opløsningsmidlets kogepunkt. Reaktionsblandingen oparbejdes ved kendte metoder.

15 Det foretrækkes i særlig grad at udføre reduktionen med hydrazinhydrat i tilfælde hvor forbindelsen indeholder klorsubstituenten (Chem. Rev. 65, 51 (1965)).

Udover de ovenfor angivne fremgangsmåder kan nitroforbindelser med den almene formel II reduceres ved en
20 hvilken som helst kendt metode, som ikke bevirker nogen ændring i diazepinringens struktur. Fx kan komplekse metalhydrider ikke anvendes som reduktionsmidler fordi der foruden reduktionen af nitro-gruppen sker mætning af dobbeltbindingen mellem nitrogenatomet i 3-stillingen og kulstofatomet i 4-stillingen (USA patentskrift nr. 4.423.044).
25 Ved reduktion med porøst zink i iseddikesyre omdannes den 7-leddede ring i 5H-2,3-benzodiazepinerne til en 6-leddet ring, dvs. at der dannes isoquinolinderivater (Chem. Ber. 107, 3883 (1974)).

30 I de ovenfor nævnte reaktioner vindes forbindelserne med den almene formel I som baser. Saltene deraf dannes fortrinsvis ved at man opløser eller suspenderer basen i et passende opløsningsmiddel, fx metanol, ætanol, isopropanol, iseddikesyre eller vand, og til opløsningen sætter en egnet syre fx saltsyre, hydrogenbromid, fosforsyre,
35 svovlsyre eller en opløsning deraf i et passende opløsningsmiddel. Saltene fraskilles ved filtrering eller destillation og omdannes om ønsket, til andre syreadditionssalte.

Nogle rå baser kan ikke renses ved direkte omkrystallisation, hvorfor det foretrækkes at frigøre basen fra et rent syreadditionssalt. Baserne med den almene formel I kan frigøres fra deres salte fx ved at man opløser det
5 givne salt i vand, gør opløsningen alkalisk med en organisk base såsom triætylamin eller pyridin eller med en uorganisk base såsom vandigt natriumhydroxyd eller en ammoniumhydroxydopløsning og frafiltrerer den frigivne base. Den på denne måde opnåede rene base kan om ønsket omdannes til et andet syreadditionssalt.
10

Blandt udgangsforbindelserne med den almene formel II er der dels kendte og dels hidtil ukenote derivater. De fremstilles fortrinsvis ud fra de tilsvarende 2-benzopyridium salte eller 1,5-diketonen under anvendelse af henholdsvis
15 hydrazin og hydrazinhydrat (belgisk Patentskrift nr. 879.404).

De hidtil ukendte 5H-2,3-benzodiazepinderivater ifølge opfindelsen har værdifulde virkninger på centralnervesystemet fx antiaggressive, anxiolytiske, narkosepotentierende
20 og hypnotiske egenskaber. Styrken af deres aktivitet overgår i betydelig grad styrken af 1-(3-klorfenyl)-4-metyl-7,8-dimetoxy-5H-2,3-benzodiazepin (USA patentskrift nr. 4.322.346) og tofizopam (grandaxin, 1-(3,4-dimetoxyfenyl)-4-metyl-5-ætyl-7,8-dimetoxy-5H-2,3-benzodiazepin) som anvendes i terapien. Mens tofizapam foruden den anxiolytiske
25 virkning har en svag antidepressiv aktivitet, er de hidtil ukendte forbindelser ifølge opfindelsen af svagt neuroleptisk karakter. Disse forbindelser kan derfor anvendes som bestanddele i beroligende midler til brug i dagtimerne til
30 helbredelse af sjælekvaler og psykiske spændinger.

Den antiaggressive effekt studeredes på mus ved den såkaldte "fighting behavior" test (J. Pharm. Exp. Ther. 125, 28 (1959)). Tofizopam og 1-(3-klorfenyl)-4-metyl-7,8-dimetoxy-5H-2,3-benzodiazepin anvendtes som reference-
35 forbindelser. Resultaterne fremgår af tabel I.

Tabel I

	Forb. ifølge eks.	ED mg/kg oralt	Relativ aktivitet
	1	8,1	7,9
5	2	12,5	5,1
	10	9,1	7,0
	11	16,0	4,6
	15	17,0	3,8
	18	7,9	8,1
10	Tofizopam	74,0	1,0
	1-(3-klorofenyl)- 4-metyl-7,8-di- metoxy-5H-2,3- benzodiazepin	16,0	4,6
15			

Den anxiolytiske effekt bestemtes ved Vogels metode (slik-konflikt test; Psychopharmacol. 21, 1 (1979)).

Tofizopam, 1-(3-klorfenyl)-4-metyl-7,8-dimetoxy-5H-2,3-benzodiazepin og klordiazepoxid (7-klor-2-metylamino-5-fenyl-3H-1,4-benzodiazepin-4-oxid) anvendtes som reference forbindelser. De opnåede data er opsummeret i tabel II.

Tabel II

	Forbindelse (eksempelnr.)	Dosis mg/kg intraperi- tonealt	Antal dyr	Antal elektriske chok der tåles	Signi- fikans
5	Bærestof	-	6	2,3 ± 0,4	Ikke sig- nifikant
	1	2,5	10	4,1 ± 0,7	
10	Bærestof	-	23	2,8 ± 0,3	p<0,001
	1	5	22	13,9 ± 2,7	
	Bærestof	-	20	4,4 ± 0,7	p<0,001
	1	10	21	19,7 ± 2,9	
15	Bærestof	-	5	3,2 ± 0,6	ikke sig- nifikant
	2	10	10	4,2 ± 0,7	
	Bærestof	-	10	5,5 ± 1,1	p<0,001
	2	25	17	15,1 ± 1,9	
20	Bærestof	-	8	3,3 ± 0,5	Ikke sig- nifikant
	18	2,5	8	7,6 ± 3,0	
	Bærestof	-	15	4,9 ± 0,94	p<0,05
	18	5	20	8,3 ± 1,0	
25	Bærestof	-	60	4,5 ± 0,4	ikke sig- fikant
	Tofizopam	25	10	3,6 ± 0,4	
		50	16	19,8 ± 3,7	p<0,001
	Klordiazepoxid	5	10	9,7 ± 3,7	ikke sig- nifikant
30		10	24	27,5 ± 2,5	p<0,001
	1-(3-klorfenyl)- 4-metyl-7,8-di- metoxy-5H-2,3-	25	13	9,9 ± 2,8	ikke sig- nifikant
	benzodiazepin	50	24	19,0 ± 2,3	p<0,001

Den spontane motoriske aktivitet målt på et motimeter af typen "Animex". Grupper på 3 mus af CFLP-stammen med en vægt på 20-23 g sultede i 24 timer og anbragtes i apparatet. Efter en forudgående behandling på 10 minutter registreres mængden af bevægelser kontinuerligt i 2 timer. Den dosis som nedsatte den spontane motoriske aktivitet til det halve sammenlignet med kontrolgruppen behandlet med kun bærestof bestemtes.

ED₅₀-værdierne bestemtes ved Litchfield and Wilcoxon's metode (J. Pharmacol. Exp. Ther. 96, 99 (1949)). De opnåede resultater er vist i tabel III.

Tabel III

15	Forb. ifølge eks.	ED ₅₀ værdi mg/kg oralt
20	1 2 8 10 15 Tofizopam	3,2 (1,8-5,9) 1,3 (0,6-2,8) 48,0 (37,8-61,0) 4,4 (3,7-5,2) 9,7 (6,7-14,1) 22,0 (16,4-29,5)
25	1-(3-klorfenyl)-4-metyl- 7,8-dimetoxy-5H-2,3-benzo- diazepin	6,2 (4,0-9,7)

Den narkoseforstærkende effekt undersøgtes på mus. Forbindelserne blev givet i 3 eller 4 orale doser til 15-20 dyr pr. dosis. Narkose fremkaldtes ved intravenøs injektion af 50 mg/kg natriumhexobarbital i dyrene. ED₅₀-værdien er den dosis som øger narkoseperioden til det dobbelte hos halvdelen af forsøgsdyrene. De opnåede resultater er vist i tabel IV.

Tabel IV

Forb. ifølge eks.		ED ₅₀ mg/kg oralt
5	1	4,8 (3,4-6,6)
	2	8,2 (5,4-12,5)
	8	7,4 (4,8-11,3)
	10	7,4 (5,6-9,7)
10	15	25,0 (18,2-34,2)
	18	7,6 (5,5-10,4)
	Tofizopam	38
15	1-(klorfenyl)-4-metyl- 7,8-dimetoxy-5H-2,3-benzo- diazepin	16

- Resultaterne i de foranstående tabeller viser klart at effektiviteten af forbindelserne ifølge opfindelsen står på højde med eller væsentligt overgår referenceforbindelsernes
- 20 1-(4-Aminofenyl)-4-metyl-7,8-metylendioxy-5H-2,3-benzodiazepin (forbindelsen ifølge eksempel 8) har signifikant hypnotisk aktivitet, dets HD₅₀-værdier bestemt for mus er 140 mg/kg oralt (p.o.) 70 mg/kg intraperitonealt (i.p.)
- 25 og 40 mg/kg intravenøst (i.v.) og for rotter er den 40 mg/kg i.v. HD₅₀-værdierne for nitrazepam (7-nitro-5-fenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on) for mus er 185 mg/kg p.o., 150 mg/kg i.p. og 75 mg/kg i.v. mens den for rotter er 96 mg/kg i.v.
- 30 Forbindelserne med den almene formel I, hvori R³ og R⁴ tilsammen udgør en metylengruppe, har tillige i modsætning til andre forbindelser med den almene formel I, betydelig muskelafslappende og spasmolytisk aktivitet. Således er
- 35 1-(4-aminofenyl)-4-metyl-7,8-metylendioxy-5H-2,3-benzodiazepin (forbindelsen ifølge eksempel 8), et muskelafslappende middel med centralt angrebepunkt og er mere potent end referenceforbindelsen zoxazolamin (2-amino-5-klor-1,3-benzo-

xazol). Deres ED_{50} -værdier er henholdsvis 47 og >100 mg/kg i i.p. i "inclined screen" testen (J. Pharm. Exp. 129, 163 (1960)), og henholdsvis 24 og 74 mg/kg i.p. i testen med roterende stang (J. of Am. Pharm. Assoc. 46, 208 (1957)).

5 Ifølge et yderligere træk ved den foreliggende opfindelse angår den farmaceutiske præparater, der som aktiv bestanddel indeholder mindst én forbindelse med den almene formel I eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf, sammen med en eller flere farmaceutiske bærestoffer fortyndingsmidler og/eller additiver. Det farmaceutiske præparat kan
10 også indeholde andre biologisk aktive substanser, særligt andre anxiolytiske midler.

De farmaceutiske præparater kan udformes i fast form (fx tabletter, overtrukne tabletter, kapsler) eller flydende form (fx opløsninger, suspensioner, emulsioner). Bærestofferne kan være sådanne som alment anvendes i farmacien, fx stivelse, magnesiumstearat, magnesiumkarbonat, talkum, stearin, gelatine, laktose, cellulose, kalciumkarbonat, polyvinylpyrrolidon, vand eller polyalkylenglykol. Præparaterne kan også indeholde passende additiver, fx suspenderings-, emulgerings- og stabiliseringsmidler og puffere, og yderligere terapeutisk værdifulde midler.

Præparaterne kan fremstilles i form af præparater til oral, parental eller rektal indgift.

25 De farmaceutiske præparater kan fremstilles ved hjælp af alment i den farmaceutiske industri anvendte metoder.

Den daglige dosis af den hidtil ukendte forbindelse ifølge opfindelsen er omkring 25-70 mg, hvor den nøjagtige dosisstørrelse afhænger af patientens legemsvægt, alder og
30 almene helbredstilstand.

Opfindelsen beskrives mere udførligt ved hjælp af de følgende eksempler.

Eksempel 1

35 1-(4-Aminofenyl)-4-metyl-7,8-dimetoxy-5H-2,3-benzodiazepin

26,6 g (0,078 mmol) 1-(4-nitrofenyl)-4-metyl-7,8-dimetoxy-5H-2,3-benzodiazepin suspenderes i 540 ml dimetyl-

formamid og 2 g 10% palladium på benkul katalysator suspension i 60 ml dimetylformamid og tilsættes førstnævnte suspension. Reaktionsblandingen omrøres kraftigt under hydrogen ved stuetemperatur. Reduktionen er afsluttet i løbet af 15 timer. Derefter frafiltreres katalysatoren, filtratet klares med aktivt kul og inddampes i vakuum. Den krystallinske remanens koges med 250 ml ætanol i en time. Derefter afkøles den og krystallerne frafiltreres, vaskes med 2 x 30 ml ætanol og tørres ved 80-100°C. Udbytte: 21,5 g (89%). Smp. 225-227°C.

10 $C_{18}H_{19}N_3O_2 = 309,374$.

Hydrokloridsaltene fremstilles på følgende måde:

1 g base opløses i 5 ml iseddikesyre og der tilsættes vandfri ætanol mættet med den beregnede mængde gasformig hydrogenklorid. De udskilte krystaller frafiltreres og vaskes med ætylacetat.

15

Monoklorhydrat: $(C_{18}H_{20}N_3O_2)Cl = 345,839$, smp.: 237-238°C
(sønderdeling)

20 Analyse: beregnet Cl = 10,25%
fundet Cl = 10,4 %

Diklorhydrat: $(C_{18}H_{20}N_3O_2)Cl_2 = 382,304$, smp.: 236-238°C.

Analyse: beregnet Cl = 18,55%
fundet Cl = 18,3 %

Sulfatsaltet fremstilles på følgende måde:

25 1 g base opløses i vand og der tilsættes den beregnede mængde svovlsyre. Opløsningen inddampes og remanensen optages i varm isopropanol. Råproduktet omkrystalliseres fra iseddikesyre.

30 $(C_{18}H_{20}N_3O_2)_2SO_4 = 716,830$. Smp. 235-237°C (sønderdeling)
Analyse: beregnet $SO_4 = 13,40\%$
fundet $SO_4 = 13,55\%$

Forbindelserne ifølge eksempler 2-7 fremstilledes på samme måde som beskrevet i eksempel 1.

5 Eksempel 2: 1-(3-Aminofenyl)-4-metyl-7,8-dimetoxy-5H-2,3-benzodiazepin

$C_{18}H_{20}N_3O_2 = 309,374$. Smp. $213-215^{\circ}C$ (fra 50% ætanol)

Monoklorhydrat: $(C_{18}H_{20}N_3O_2)Cl = 345,839$.

smp.: $195-198^{\circ}C$ (sønderdeling).

10 Diklorhydrat: $(C_{18}H_{20}N_3O_2)Cl_2 = 382,304$.

Smp. $217-218^{\circ}C$ (sønderdeling fra isopropanol).

Eksempel 3: 1-(2-Aminofenyl)-4-metyl-7,8-dimetoxy-5H-2,3-benzodiazepin

15 Smp. $172-174^{\circ}C$ (fra vandigt dimetylformamid, derefter suspenderet i ætanol).

Diklorhydrat: Smp. $174-176^{\circ}C$ (sønderdeling fra isopropanol).

20 Eksempel 4: 1-(3-Aminofenyl)-4-metyl-7,8-diætoxy-5H-2,3-benzodiazepin

Smp. $133-134^{\circ}C$ (fra en blanding af ætanol og vand).

Eksempel 5: 1-(3-Aminofenyl)-4-metyl-7,8-metylendioxy-5H-2,3-benzodiazepin

Smp. $190-191^{\circ}C$ (fra en blanding af ætanol og vand).

25 Eksempel 6: 1-(2-Amino-4,5-dimetoxy-fenyl)-4-metyl-7,8-dimetoxy-5H-2,3-benzodiazepin

Smp. $194-196^{\circ}C$ (fra en blanding af dimetylformamid og vand).

30 Eksempel 7: 1-(2-Aminofenyl)-4-metyl-7,8-metylendioxy-5H-2,3-benzodiazepin

Smp. $171-173^{\circ}C$ (fra ætanol).

Eksempel 8: 1-(4-Aminofenyl)-4-metyl-7,8-metylendioxy-5H-2,3-benzodiazepin

Til en suspension af 1,52 g (0,0047 mmol) 1-(4-nitro-fenyl)-4-metyl-7,8-metylendioxy-5H-2,3-benzodiazepin i 45 ml
5 metanol sættes der 0,2 g 10% palladium på benkul katalysator
og 0,7 ml (0,014 mmol) 100% hydrazinhydrat, hvorpå reaktions
blandingen omrøres ved stuetemperatur i 6 timer. Derefter
opvarmes den til 50-60°C og katalysatoren frafiltreres og
vaskes tre gange med 10 ml metanol. Filtratet indampes i
10 vakuum og remanensen omkrystalliseres gentagne gange fra
5 mg 99,5% ætanol. Udbytte: 1,05 g (76%). Smp. 235-236°C.

Forbindelserne ifølge eksemplerne 9-12 fremstilledes
på samme måde som beskrevet i eksempel 8. Metanol, ætanol
15 eller dioxan anvendtes som reaktionsmedium og reduktionen
udførtes ved opløsningsmidlets kogepunkt.

Eksempel 9: 1-(2-Amino-5-klorfenyl)-4-metyl-7,8-dimetoxy-5H-2,3-benzodiazepin

20 Smp. 190-192°C (suspenderet i ætanol).

Eksempel 10: 1-(3-Metyl-4-aminofenyl)-4-metyl-7,8-dimetoxy-5H-2,3-benzodiazepin

Smp. 192-194°C (fra isopropanol).

25 Eksempel 11: 1-(4-Aminofenyl)-4,5-dimetyl-7,8-dimetoxy-5H-2,3-benzodiazepin

Smp. 188-190°C (suspenderet i ætanol).

Eksempel 12: 1-(4-Aminofenyl)-4-metyl-5-etyl-7,8-dimetoxy-5H-2,3-benzodiazepin

30 Smp. 166-168°C (frigivet fra sit diklorhydratsalt i vand).

Eksempel 13: 1-(2-Klor-4-aminofenyl)-4-metyl-7,8-dimetoxy-5H-2,3-benzodiazepin

35 En blanding af 4,10 g (0,011 mmol) 1-(2-klor-4-nitro-fenyl)-4-metyl-7,8-dimetoxy-5H-2,3-benzodiazepin, 100 ml metanol, 0,4 g raneynikkel katalysator og 1,2 ml (0,025 mmol) 98% hydrazinhydrat omrøres i en time. Reaktionsblandings

temperatur hæves først til 40-50°C hvorefter der afkøles til stuetemperatur. Når reduktionen er afsluttet opvarmes blandingen til 40-50°C, katalysatoren frafiltreres og der vaskes med 2 x 10 ml kloroform. Filtratet indampes i vakuum og remanensen koges i 20 ml ætanol i 2 timer. Derefter afkøles den, de udskilte krystaller frafiltreres, vaskes tre gange med 3 x 3 ml ætanol og tørres ved 60-100°C.

Udbytte: 3,3 g (87%). Smp. 218-220°C (sønderdeling).

- 10 Forbindelserne ifølge eksemplerne 14-18 fremstilledes på samme måde som beskrevet i eksempel 13, dog med den forskel at der anvendtes ætanol, isopropanol eller dioxan i stedet for metanol og at reduktionen udførtes ved højere temperaturer.

Eksempel 14: 1-(3-Amino-4-klorfenyl)-4-metyl-7,8-dimetoxy-5H-2,3-benzodiazepin

15

Smp. 214-215°C (sønderdeling fra en blanding af dimetylformamid og vand og suspenderet i ætanol).

Eksempel 15: 1-(3-Amino-4-metylphenyl)-4-metyl-7,8-dimetoxy-5H-2,3-benzodiazepin

20

Smp. 197-199°C (sønderdeling; suspenderet i ætanol).

Eksempel 16: 1-(2-Klor-5-aminofenyl)-4-metyl-7,8-dimetoxy-5H-2,3-benzodiazepin

Smp. 188-190°C (fra en blanding af dimetylformamid og vand og suspenderet i ætanol).

- 25 Eksempel 17: 1-(4-Aminofenyl)-4-metyl-7,8-dimetoxy-5H-2,3-benzodiazepin

Smp. 133-135°C (suspenderet i ætanol).

- 30 Eksempel 18: 1-(3-Klor-4-aminofenyl)-4-metyl-7,8-dimetoxy-5H-2,3-benzodiazepin

Smp. 173-175°C (suspenderet i ætanol).

Eksempel 19: Farmaceutisk præparat

- 35 Dragéer indeholdende 20,0 mg 1-(4-aminofenyl)-4-metyl-7,8-dimetoxy-5H-2,3-benzodiazepin fremstilles på i og for sig kendt måde. Sammensætningen er dragéekernen er følgende:

15

	Aktiv bestanddel	20,0 mg
	lakose	122,0 mg
	majsstivelse	20,5 mg
5	mikrokrystallinsk cellulose	10,0 mg
	gelatine	3,5 mg
	talkum	2,0 mg
	stearin	1,0 mg
	magnesiumstearat	<u>1,0 mg</u>
10		180,0 mg

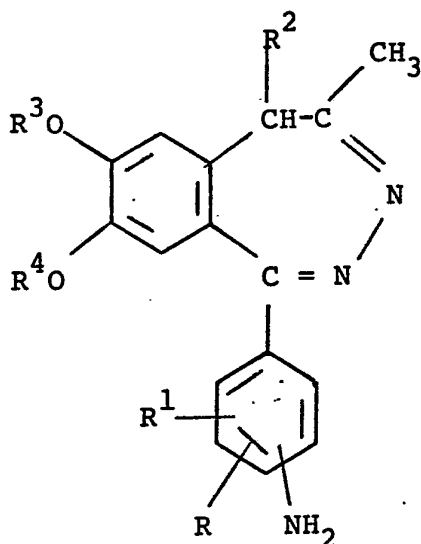
P a t e n t k r a v

1. 5H-2,3-benzodiazepinderivater k e n d e t e g n e t
ved at de har den almene formel I

5

10

15



I

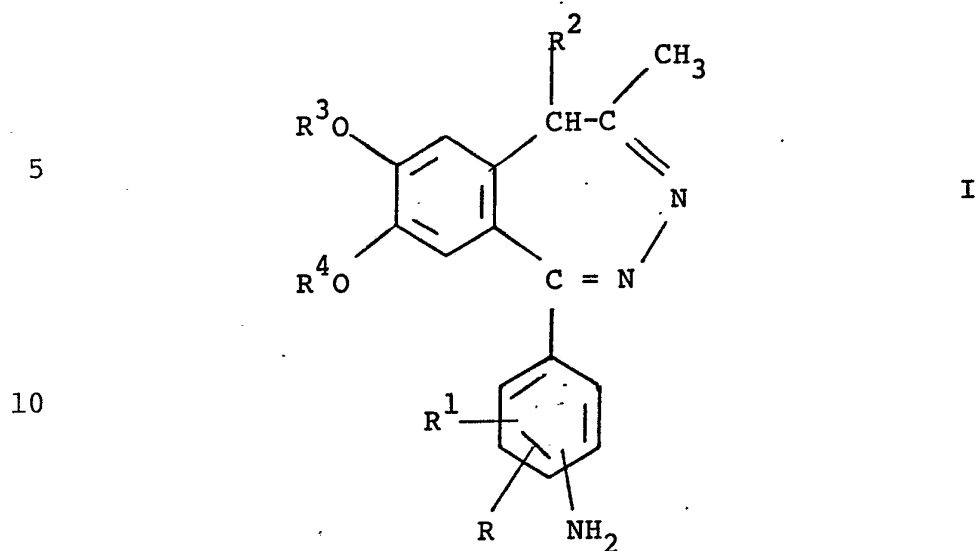
20 hvor R og R¹ hver for sig betegner hydrogen, klor, C₁₋₄ alkyl eller C₁₋₄ alkoxy, R² betegner hydrogen eller C₁₋₄ alkyl og R³ og R⁴ hver for sig betegner en C₁₋₄ alkylgruppe eller til sammen en metylengruppe, eller udgøres af farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf.

25 2. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved at den er 1-(4-aminofenyl)-4-metyl-7,8-dimetoxy-5H-2,3-benzodiazepin,

1-(3-aminofenyl)-4-metyl-7,8-dimetoxy-5H-2,3-benzodiazepin,
1-(4-aminofenyl)-4-metyl-7,8-metylendioxy-5H-2,3-benzodiazepin,
1-(3-metyl-4-aminofenyl)-4-metyl-7,8-dimetoxy-5H-2,3-benzodia-
30 zepin,

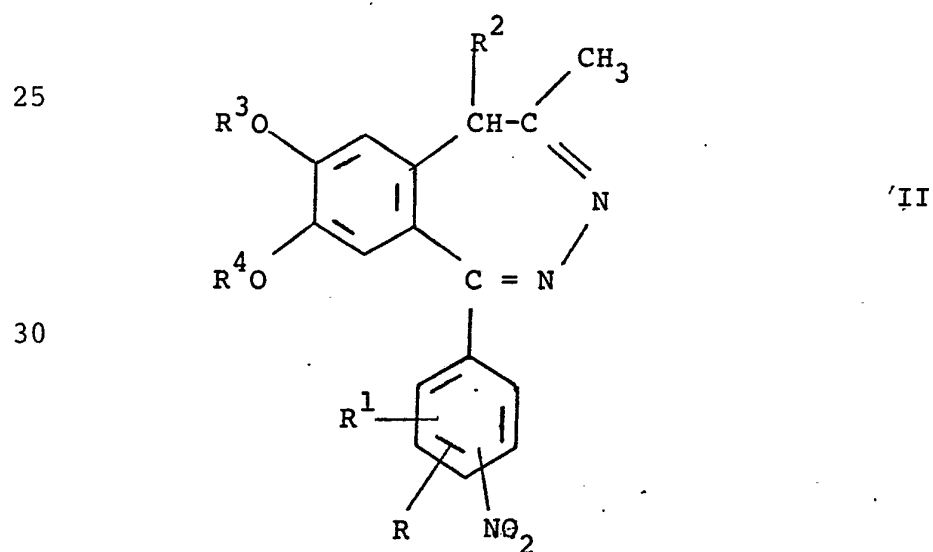
eller 1-(3-klor-4-aminofenyl)-4-metyl-7,8-dimetoxy-5H-2,3-benzodiazepin eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditions-salt deraf.

35 3. Fremgangsmåde til fremstilling af 5H-2,3-benzodiazepiner med den almene formel I



15 hvor R og R¹ hver for sig betegner et hydrogenatom, et kloratom, en C₁₋₄ alkylgruppe eller en C₁₋₄ alkoxygruppe, R² betegner et hydrogenatom eller en C₁₋₄ alkylgruppe og R³ og R⁴ hver for sig betegner en C₁₋₄ alkylgruppe eller tilsammen en metylengruppe, og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte

20 deraf, k e n d e t e g n e t ved at man reducerer en forbindelse med den almene formel II



- hvor R , R^1 , R^2 , R^3 og R^4 har de ovenfor angivne betydninger, i et organisk opløsningsmiddel, hvorpå man om ønsket, omdanner den således vundne forbindelse med den almene formel I til et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt
- 5 deraf eller frigør en fri base med den almene formel I fra et vundet salt deraf og omdanner den til et andet farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf.
4. Fremgangsmåde ifølge krav 3, kendet ved at en forbindelse med den almene formel II underkastes
- 10 katalytisk hydrogenering.
5. Fremgangsmåde ifølge krav 3, kendet ved at reduktionen udføres med hydrazin eller hydrazinhydrat under tilstedeværelse af en katalysator.
6. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af kravene
- 15 3-5, kendet ved at anvende palladium, platin eller raneynikkel som katalysator.
7. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af kravene 3-6, kendet ved at der anvendes en C_{1-4} alkohol, dioxan, tetrahydrofuran, benzen, toluen, xylen, dimetylformamid, dimetylacetamid eller en blanding deraf som
- 20 opløsningsmiddel.
8. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af kravene 3-7, kendet ved at reduktionen udføres ved en temperatur mellem stuetemperatur og opløsningsmidlets
- 25 kogepunkt.
9. Farmaceutisk præparat, kendt ved at det som aktiv bestanddel indeholder mindst én forbindelse med den almene formel I eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf, og eventuelt andre biologiske
- 30 aktive substanser, sammen med en eller flere farmaceutiske bærere, fortyndere og/eller additiver.