



**NORGE**

(19) [NO]

[B] (12) **UTLEGNINGSSKRIFT** (11) **NR. 154883**

STYRET FOR DET  
INDUSTRIELLE RETTSVERN

(51) Int. Cl.<sup>4</sup> C 07 D 409/12, 405/12, 403/12,

C 07 D 401/12

(21) Patentsøknad nr. **803935**

(22) Inngivelsesdag 23.12.80

(24) Løpedag 23.12.80

(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(71)(73) Søker/Patenthaver **KALI-CHEMIE PHARMA GMBH.**,  
Hans-Böckler-Allee 20,  
D-3000 Hannover,  
BRD.

(86) Internasjonal søknad nr. -

(86) Internasjonal inngivelsesdag -

(85) Videreføringsdag -

(41) Alment tilgjengelig fra 25.06.81

(44) Utlegningsdag 29.09.86

(72) Oppfinner **HORST ZEUGNER**, Hannover,  
**HANS LIEPMANN**, Burgdorf,  
**WOLFGANG MILKOWSKI**, Burgdorf, BRD.  
**DIETMAR RÖMER**, Allschwil, Sveits.

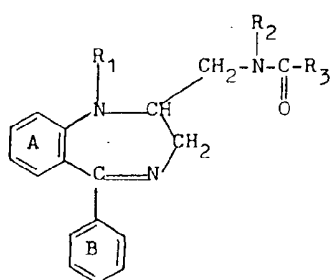
(74) Fullmektig Tandbergs Patentkontor A-S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 24.12.79, BRD,  
nr. P 29 52 279.

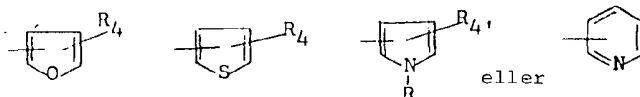
(54) Oppfinnelsens benevnelse **ANALOGIFREMANGSMÅTE VED FREMSTILLING AV NYE,  
TERAPEUTISK AKTIVE 2-ACYLAMINOMETHYL-1,4-  
BENZODIAZEPINER.**

(57) Sammendrag

2-acylaminomethyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepi-  
ner av generell formel I



hvor  $R_1$  er et hydrogenatom eller en lavmolekylær alkyl-  
eller alkenylgruppe eller cyclopropylmethylgruppe,  
 $R_2$  er et hydrogenatom eller en lavmolekylær alkyl- eller  
alkenylgruppe,  
 $R_3$  er en gruppe av formelen



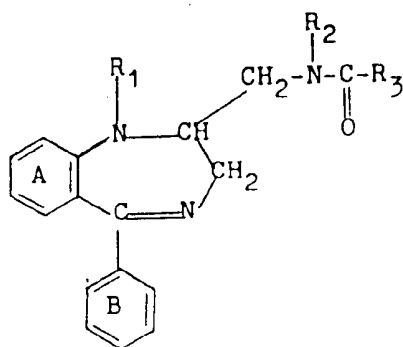
(56) Anførte publikasjoner Ingen.

Foreliggende oppfinnelse angår fremstilling av nye 2-acylaminomethyl-1,4-benzodiazepiner og deres salter.

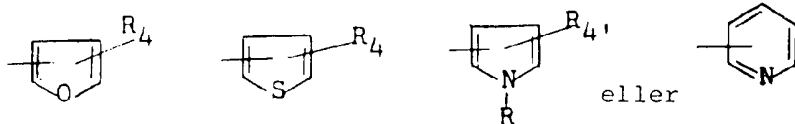
I DE-OS 2 353 187 er blant annet 2-acylaminomethyl-1,4-benzodiazepiner beskrevet, i hvilke acylresten er en lavmolekylær alkanoylgruppe. Disse forbindelser utviser i første rekke en antikonvulsiv virkning.

Et mål med oppfinnelsen er å tilveiebringe nye 2-acylaminomethyl-1,4-benzodiazepiner med en ny virkningsprofil. Overraskende er det funnet at de nye 2-acylaminomethyl-1,4-benzodiazepiner ved siden av psykofarmakologiske, diuretiske og antiarrhythmiske virkninger i første rekke utviser utpregede analgesiske egenskaper ved lav toksisitet.

Oppfinnelsen angår således en analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive 2-acylaminomethyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepiner av generell formel I



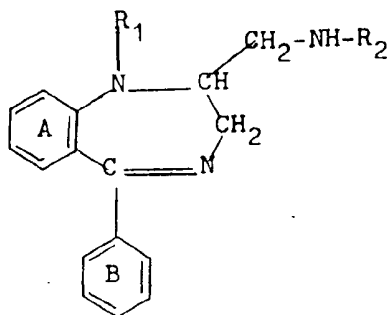
hvor  $R_1$  betegner et hydrogenatom eller en  $C_1$ - $C_4$ -alkylgruppe,  $R_2$  er et hydrogenatom eller en  $C_1$ - $C_3$ -alkyl- eller  $C_2$ - $C_3$ -alkenylgruppe,  $R_3$  er en gruppe av formelen



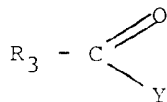
hvor  $R$  er et hydrogenatom eller  $C_1$ - $C_3$ -alkyl,  $R_4$  er et hydrogenatom, et halogenatom, i særdeleshet klor- eller bromatom,  $C_1$ - $C_3$ -alkyl,  $C_1$ - $C_3$ -alkoxy eller nitro og  $R_4'$  er

hydrogen eller  $C_1$ - $C_3$ -alkyl, ringen A er usubstituert eller substituert med 1 - 2 substituenten valgt fra gruppen bestående av halogen,  $C_1$ - $C_3$ -alkylthio,  $C_1$ - $C_3$ -alkoxy,  $C_1$ - $C_3$ -alkyl, hydroxy, nitro og trifluormethyl, eller A er en fenylrest, i hvilken to C-naboatomer er forbundet gjennom en methylen-dioxy- eller ethylendioxygruppe, og fenylingen B er usubstituert eller substituert med 1 - 3 substituenten valgt fra gruppen bestående av  $C_1$ - $C_3$ -alkyl,  $C_1$ - $C_3$ -alkoxy, halogen og trifluormethyl, såvel som deres optiske isomerer og syreaddisjonssalter av forbindelsene av generell formel I.

Analogifremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er kjennetegnet ved at et amin av formel II



hvor A, B,  $R_1$  og  $R_2$  har de ovenfor angitte betydninger, eller deres syreaddisjonssalter, på i og for seg kjent måte omsettes med en carboxylsyre eller et reaktivt carboxylsyrederivat av generell formel III



hvor  $R_3$  har den ovenfor angitte betydning og Y betegner hydroxy, halogen, en lavmolekylær alkoxygruppe eller  $O-CO-Z$ , hvor Z betegner  $R_3$  eller en lavmolekylær alkoxygruppe, i et inert løsningsmiddel ved temperaturer mellom  $-30^{\circ}C$  og det anvendte løsningsmidlets kokepunkt, ved normaltrykk

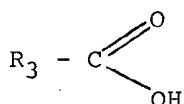
eller ved forhøyet trykk, under dannelsen av en forbindelse av generell formel I hvori A, B,  $R_1$ ,  $R_2$  og  $R_3$  er som ovenfor angitt, og at en forbindelse hvori  $R_2$  betegner hydrogen, eventuelt overføres i en forbindelse hvori  $R_2$  betegner lavmolekylær alkyl, at det i ringen A på i og for seg kjent måte eventuelt innføres klor, brom eller nitro, eventuelt at den racemiske blanding spaltes i optiske isomerer, og eventuelt at den dannede base overføres i et syreaddisjons-salt eller at den frie base isoleres fra syreaddisjonssaltet.

Ved anvendelse av et carboxylsyrehalogenid eller carboxylsyreanhydrid utføres omsetningen i nærvær av et syrebindende reagens, slik som for eksempel kaliumcarbonat, natriumcarbonat, kaliumhydroxyd, triethylamin, tripropylamin, tributylamin eller pyridin. Særlig egnet er også slike forbindelser som 4-dimethylaminopyridin eller 4-pyrrolidinopyridin. Anvendt i overskudd kan de tertiære aminer i tillegg virke som inerte løsningsmidler, og som sådant kan også anvendes eksempelvis methylenklorid, kloroform, aceton, methylisobutylketon, tetrahydrofuran, dioxan, benzen, toluen, xylen eller også klorbenzen.

Ved anvendelse av en forbindelse av formel III hvori Y betegner en lavmolekylær alkoxygruppe, utføres omsetningen hensiktsmessig i et lukket kar, hvorved den i overskudd anvendte ester kan virke som løsningsmiddel. Omsetningen kan katalyseres ved tilsetning av et metallalkoholat, eksempelvis ved tilsetning av aluminiumisopropylat.

Ved anvendelse av en forbindelse av formel III hvori Y betegner halogen, er særlig forbindelser hvori Y betegner klor egnet.

De nye forbindelser av generell formel I kan også erholdes ved at en forbindelse av generell formel II hvori A og B,  $R_1$  og  $R_2$  har de ovenfor angitte betydninger, omsettes i et inert løsningsmiddel ved en temperatur på fra -30 til løsningsmidlets koketemperatur, med en carboxylsyre av generell formel IV



6 hvor  $\text{R}_3$  har den ovenfor angitte betydning, i nærvær av et  
egnet koblingsreagens, slik som for eksempel dicyclohexyl-  
carbodiimid, carbonyldiimidazol eller lignende. Fortrinns-  
vis utføres omsetningen ved temperaturer på fra  $-30$  til  $+30^\circ\text{C}$   
10 i løsningsmidler slik som metylenklorid, kloroform, benzen  
eller toluen. De derved erholdte forbindelser av generell  
formel I hvori  $\text{R}_2$  betegner hydrogen, kan ved etterfølgende  
alkylering på i og for seg kjent måte overføres til de til-  
svarende N-alkylforbindelser. Dette kan eksempelvis utføres  
15 ved at det i en forbindelse av generell formel I hvori  $\text{R}_2$   
betegner hydrogen, denne erstattes med metall ved omsetning  
med et metalliseringsmiddel under anvendelse av et egnet,  
inert løsningsmiddel, hvorefter denne metalliserte forbindel-  
se derpå omsettes med et alkylhalogenid, alkylsulfat eller  
20 alkylsulfonsyreester.

Metalliseringsreaksjonen såvel som alkyleringen  
kan utføres ved temperaturer på fra  $-80$  til det anvendte  
løsningsmiddels koketemperatur.

Som metalliseringsmiddel kan anvendes eksempelvis  
25 natriumhydrid, lithiumbutyl, lithiumfenyl, natriumamid,  
lithiumdiisopropylamid, og også natriumalkoxyd og thallium-  
I-alkoxyd.

Inerte løsningsmidler er - avhengig av det an-  
vendte metalliseringsmiddel - diethylether, tetrahydrofuran,  
30 dioxan, benzen, toluen, dimethylformamid, dimethylsulfoxyd,  
og for metallalkoxyd også en tilsvarende alkohol, dvs.  
methanol for methoxyd og ethanol for ethoxyd.

De nye forbindelser av generell formel I erholdes  
ved syntesen i form av deres racemat. Oppfinnelsen omfat-  
35 ter såvel den racemiske blanding som de optisk aktive former.  
De optisk aktive forbindelser kan skilles fra den racemiske  
blanding av generell formel I på i og for seg kjent måte  
med egnede optisk aktive syrer, slik som for eksempel vin-

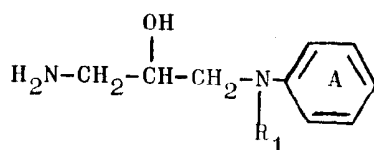
syre, O,O'-dibenzoylvinsyre, mandelsyre, di-O-isopropyliden-2-oxo-L-gluconsyre og derpå følgende krystallisering av de erholdte salt i de optisk aktive antipoder (S.H. Willen, A. Collet, J. Jacques, Tetrahedron 33, (1977), 2725 - 2736).

Fra disse salter kan de frie baser erholdes, og disse kan om ønsket overføres i farmakologisk akseptable salter. Ved omkrystallisering fra løsningsmidler slik som lavere alkoholer og /eller ethere, kan den racemiske blanding og de optisk aktive isomerer såvel som deres syreaddisjonssalter renses.

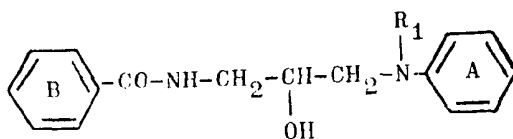
Separasjonen i optisk aktive forbindelser kan også skje ved et egnet fortrinn.

Fremstillingen av de som utgangsmaterialer anvendte 2-aminomethyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepiner av generell formel II kan utføres etter kjente fremgangsmåter, slik som beskrevet i DE-OS 2 221 558. Utgangsforbindelsene for forbindelsene av formel II er 1-acyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan, hvis fremstilling er beskrevet i tysk utlegnings-skrift 2 221 558, 2 314 993, 2 720 915 og 2 720 968.

Deretter kan 2-hydroxy-1,3-diaminopropaner av generellformel V



hvor  $\text{R}_1$  og A har de ovenfor angitte betydninger, omsettes med et eventuelt subsituert benzoylchlorid til forbindelser av generell formel VI



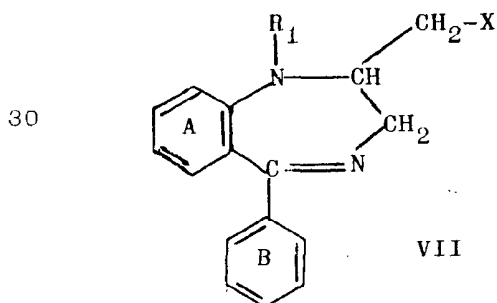
hvor A og B og  $R_1$  har de ovenfor angitte betydninger.

Utgangsforbindelsene av generell formel V kan fremstilles som beskrevet av M. Chadwick et al., i J. Med. Chem. 9, s. 874 (1966).

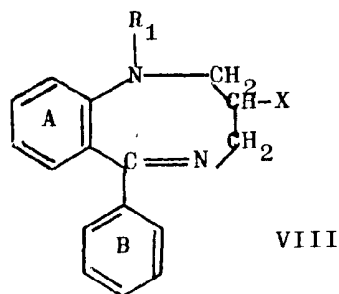
- 6 Forbindelsene av generell formel VI hvori  $R_1$  betegner hydrogen, kan på dette trinn ved etterfølgende alkylering, overføres på i og for seg kjent måte i de tilsvarende N-alkylforbindelser. Dette kan eksempelvis utføres etter de innen litteraturen kjente fremgangsmåter for reduktiv carbonyl-aminering slik som Leuchart-Wallach- hhv. Eschweiler-Clarke Reaksjon (s. H. Krauch, W. Kunz, Reaktion der Organischen Chemie (1976), s. 126 og 131), eller ved alkylering med dialkylsulfater (s. Houben-Weyl XI/1 (1957), s. 207 ff).

- 15 De således erholdte forbindelser av generell formel VI kan deretter på i og for seg kjent måte, som beskrevet i tysk offentliggjørelsesskrift 2 221 558, 2 314 993 og 2 520 937, sykliseres ved omsetning med fosforoxydhalogenider, fortrinnsvis fosforoxydklorid. Man behandler hensiktsmessig forbindelsene av generell formel VI eller deres syreaddisjonssalter, som beskrevet i DE-OS 2 520 937 med sykliseringsmidlet ved en temperatur mellom 100 og 150° C, og isolerer deretter blandingen av de begge isomere forbindelser med generell formel VII og VIII.

25



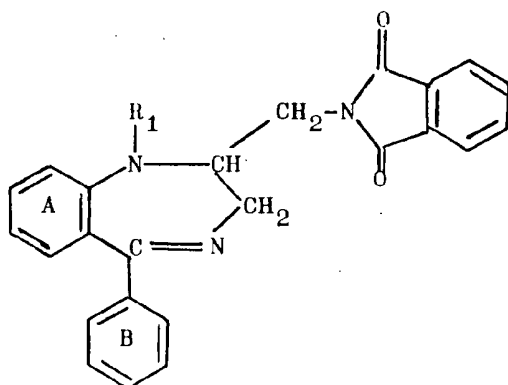
35



hvor  $A$  og  $B$  og  $R_1$  har den ovenfor angitte betydning, og  $X$  betegner halogen, fortrinnsvis klor.

De begge isomere forbindelser av formel VII og VIII foreligger i reaksjonsblanding i varierende mengdeforhold av VII til VIII avhengig av arten av substituentene på fenylringen  $A$  og  $B$ , såvel som deres stilling. Dette er imidlertid uten betydning for den etterfølgende omsetning av denne blanding, da begge isomerer reagerer i en enhetlig reaksjon til forbindelser av generell formel II hvor  $A$ ,  $B$ ,  $R_1$  og  $R_2$  har de ovenfor angitte betydninger, (se Milkowski et al. Eur. J. Med. Chem. 6, s. 501 - 507 (1976)). En langvarig separering eller analyse av isomerblandingen er dermed ikke nødvendig.

Således kan, som ovenfor beskrevet, den erholdte isomerblanding av forbindelser av generell formel VII og VIII etter grovadskillelse av biprodukter, dog uten separering i enkeltkomponenter, omsettes som beskrevet i DOS 2 353 187 for forbindelsene av type VII, med alkalimetallimider, fortrinnsvis med kaliumfthalimid, til 2-fthalimidoforbindelser av generell formel IX:

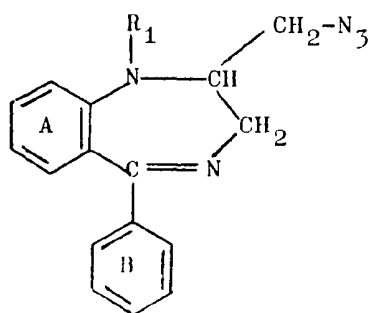


hvor  $A$  og  $B$  og  $R_1$  har de ovenfor angitte betydninger, og de således erholdte forbindelser av generell formel IX kan i uren tilstand eller etter foregående rensing, spaltes på i og for seg kjent måte med hydrazinhydrat eller med fortynt saltsyre til forbindelser av generell formel II hvor  $A$  og  $B$  og  $R_1$  har de ovenfor angitte betydninger og  $R_2$  betegner hydrogen, (s. H. Krauch, W. Kunz, Reaktion der Organischen Chemie (1976), s. 638). For fremstilling av 2-fthalimido-forbindelsene av generell formel IX anvendes fortrinnsvis

- . løsning midler slik som methanol, ethanol, isopropanol, dioxan, dimethylformamid med eller uten tilsetning av kaliumjodid som katalysator, og temperaturer på fra 50 til 130° C.
- 5 For spaltningsreaksjonen av forbindelsene av generell formel IX til forbindelser av generell formel II hvori  $R_2$  betegner hydrogen, anvendes fortrinnsvis alkoholer slik som methanol, ethanol, isopropanol, t-butanol eller vann, og temperaturer på fra 20 til 120° C, hensiktsmessig det anvend-
- 10 te løsningsmiddels koketemperatur.
- Isomerblandingen av formel VII og VIII kan også omvandles til forbindelser av formel II hvori  $R_2$  foruten hydrogen, også kan ha de andre betydninger for  $R_2$ , ved at den erholdte blanding, som beskrevet i DOS 2 221 558 for
- 15 forbindelser av type VII, omsettes med ammoniakk hvor  $R_2$  er lik hydrogen, eller hvor  $R_2$  er ulik hydrogen, omsettes med egnede primære aminer, slik som f.eks. methylamin, ethylamin, propylamin, butylamin, allylamin, cyclopropylmethylamin, med eller uten løsningsmiddel, ved normaltrykk eller
- 20 ved forhøyet trykk ved temperaturer på fra 20 til 150° C. Hensiktsmessig kan overskudd av amin tjene som løsningsmiddel ved omsetningen, men også andre inerte løsningsmidler slik som vann, methanol, ethanol, isopropanol, t-butanol, dioxan, benzen, toluen eller xylen kan anvendes.
- 25 En variant av denne fremgangsmåte består i at man i stedet for ammoniakk eller det primære amin, omsetter forbindelsene av formel VII og VIII med deres alkalimetallsalter. Som metaller kommer i første rekke lithium og natrium i betraktning, og som inerte løsningsmidler anvendes hen-
- 30 siktssmessig overskudd av ammoniakk eller det tilsvarende primære amin, imidlertid kan man også anvende inerte løsningsmidler slik som tetrahydrofuran, dioxan, benzen eller toluen. Alkalimetallsaltet kan dannes in situ eller tilsettes i fast form, og temperaturen ved omsetningen ligger mellom -50 og 150° C.
- 35

Forbindelsene av formel II kan også erholdes ved omsetning av forbindelsene av generell formel VII og/eller VIII med et alkalimetallazid, fortrinnsvis natrium- eller kaliumazid, i et inert løsningsmiddel ved temperaturer på

fra  $-30$  til  $150^{\circ}\text{C}$ , under dannelse av et 2-azidomethyl-1,4-benzodiazepin av generell formel X:



hvor i A og B og  $R_1$  har de ovenfor angitte betydninger. Disse forbindelser kan isoleres i form av deres baser eller syreaddisjonssalter, de kan imidlertid også, eventuelt etter fjerning av løsningsmidlet, videre omsettes uten separering fra reaksjonsblandingen.

Egnede løsningsmidler for fremstilling av azidet av formel X er eksempelvis metylenklorid, kloroform, tetrahydrofuran, dioxan, dimethylformamid, dimethylsulfoxyd, hexamethylfosfortriamid, metanol, ethanol, t-butanol, acetone, metylisobutylketon.

Ved derpå følgende spaltning av disse forbindelser på i og for seg kjent måte med hydrazinhydrat/Raney-nikkel under basisk katalyse, eller med propandithiol, erholdes 2-aminomethyl-1,4-benzodiazepin av generell formel II hvor  $R_2$  er lik hydrogen. Reduksjonen med hydrazin skjer hensiktsmessig i alkoholer slik som metanol, ethanol under tilsetning av tertiære aminer slik som triethylamin ved romtemperatur. Ved reduksjonen med propandithiol anvendes metanol, ethanol, dimethylformamid eller pyridin/vann som løsningsmiddel.

På således beskrevne måte kan 2-aminomethylforbindelsene overføres i de ønskede 2-acylaminomethyl-1,4-benzodiazepiner av generell formel I.

Det skal ytterligere bemerkes at for de ovenfor angitte reaksjoner for fremstilling av forbindelsene av generell formel II, IX og X, anvendes hensiktsmessig iserblandingen av forbindelsene av formel VII og VIII, men det er

selvsagt for fagmannen at isomerblandingen også kan skilles i enkeltkomponenter og at disse kan omsettes i de ovenfor angitte reaksjoner til forbindelser av generell formel II, IX og X.

- 5 En etterfølgende substitusjon av 1,4-benzodiazepin-systemet er mulig i fenylingen A på i og for seg kjent måte med halogen eller nitrogruppen, som beskrevet i DE-OS 2 221 558. Hensiktsmessig er egnede produkter for en slik substitusjon, forbindelser av generell formel I, VII, IX og  
10 X. Som halogeneringsmiddel kan eksempelvis anvendes N-klor-succinimid eller N-bromsuccinimid. For innføring av nitrogruppen kan anvendes vanlige nitreringsreagenser, eksempelvis  $\text{KNO}_3$  i  $\text{H}_2\text{SO}_4$  eller kobber-II-nitrat-trihydrat i acetanhydrid.

- Man kan også erholde de som utgangsmaterialer an-  
15 vendte forbindelser av generell formel II hvori A og B har de ovenfor angitte betydninger, unntatt alkyloxy og alkylthio, og hvor  $\text{R}_1$  er hydrogen, ved at forbindelser av generell formel II hvor  $\text{R}_1$  er alkyl, fortrinnsvis methyl, dealkyleres med hydrogenjodid. Reaksjonen utføres i konsentrert hydrogen-  
20 jodid ved temperaturer mellom 50 og 100° C.

- Forbindelsene av generell formel I som erholdes ved foreliggende fremgangsmåte, i særdeleshet som fri baser eller overføres om ønsket på vanlig måte til deres addisjons-  
25 salter ved uorganiske eller organiske syrer. For dette formål tilsettes eksempelvis til en løsning av en forbindelse av generell formel I i et egnet løsningsmiddel, den som saltkomponent ønskede syre. Fortrinnsvis velger man for omsetningen organiske løsningsmidler i hvilke det dannede salt er uløselig, slik at dette kan separeres ved filtrering. Slike  
30 løsningsmidler kan være eksempelvis ethanol, isopropanol, ether, aceton, eddiksyreethylester, aceton-ether, aceton-ethanol, ethanol-ether.

- Fra litteraturen er det kjent at 1,4-benzodiazepiner som er substituert i 2-stilling, utviser verdifulle  
35 farmakologiske egenskaper ved lavtoksisitet. Særlig innvirker disse beskrevne forbindelser på sentralnervesystemet på en spesifikk måte (DE-OS 2 520 937 og 2 754 112). Virkningen av disse forbindelser er av en slik art at de i første rekke

på grunn av deres anxiolyttiske og aggresjonsdempende egenskaper er verdifulle legemidler for behandling av disse symptomer hos mennesker. Det er overraskende at de nye 2-acylaminomethyl-1,4-benzodiazepiner utføres en ny farmakologisk virkningprofil, hvorved de ved siden av psykofarmakologiske, diuretiske og antiarrhythmiske virkninger også utviser utpregede analgesiske egenskaper ved lav toksisitet ved forskjellige tester på små gnagere og aper.

De nye forbindelser er nyttige analgetika, påviselige gjennom sine egenskaper som øker smerteterskelen hos pattedyr. Dette ble undersøkt i to farmakologiske standardmetoder, brennstråletesten på mus og arthritis-smertetesten på rotter.

#### Beskrivelse av farmakologiske undersøkelsesmetoder

##### 1. Bestemmelse av den maksimale toksiske dose

Tre hannmus med vekt på 20 - 25 g ble administrert per os maksimaldoser på 300 mg/kg av testsubstans og ble observert i 3 timer omhyggelig med hensyn til toksisitetssymptomer. Over et tidsrom på 24 timer etter administrering ble i tillegg alle symptomer og dødsfall registrert. Ledende symptomer ble også observert og registrert. Testsubstansen ble alt etter vannløseligheten enten fremstilt som vandige løsninger eller som suspensjoner uten anvendelse av løsningsmidlet. For å holde testforbindelsen i en stabil suspensjon kan en dråpe Tween-80 tilsettes, og det hele homogeniseres mekanisk. Når død eller toksiske symptomer ble observert, ble de ytterligere mus administrert stadig i mindre doser inntil ingen toksiske symptomer mer ble observert. Den laveste dose som fremkalte toksiske symptomer ble angitt som den minimale toksiske dose.

##### 2. Arthritis-smertetest på rotter

Hannrotter av stammen OFA med en vekt på 160 - 180 g ble anestesert med 20 mg/kg i.p. pentobarbitalnatrium og injisert intrakutant i venstre bakpote med 0,1 ml av en suspensjon av Mycobacterium smegmae (SI 043) i paraffinolje (0,6 mg mycobact./0,1 ml olje). 14 dager senere når det i høyre bakpote var utviklet en utpreget sekundær arthritis, ble virkningen av testsubstansen undersøkt. 30 minutter

før administrering av testsubstansen ble det foretatt en kontrollmåling, idet den høyre bakpotes ankelledd ble bøyet tre ganger, og antall skrik ble tellet. Rotter som ikke reagerte ble frasortert. 3 timer etter oral administrering av testsubstansen ble bøyeprosedyren gjentatt. Dyret som bare ga lyd fra seg én gang, eller slett ikke, ble ansett å være beskyttet mot smerte. Mellom 9 og 20 rotter ble anvendt pr. dose, og ED<sub>50</sub> (95 % sikkerhetsområde), bestemt etter metoden ifølge Litchfield og Wilcoxon (1949) ble beregnet som den dose som gir beskyttelse i 50 % av dyrene.

### 3. Brennstråletest på mus

Metoden er basert på D'Amour og Smith's beskrevne prosedyre (1941), men det ble anvendt forede hann- og hunnmus med en kroppevekt på 16 - 25 g i stedet for rotter. 30 minutter før behandling med testsubstans ble bare mus anbrakt i et sylindrisk bur slik at de ikke kunne snu seg eller bevege seg forover. Halen rager ut i en smal renne liggende ut fra buret. Et bestemt punkt på halen (ca. 35 mm fra haleroten) ble utsatt for bestrålingsvarmen fra en lampe med kjent styrke og temperatur, som befant seg direkte under halen. Den tid i sekunder som musen brukte på å løfte halen fra lysstrålen, ble bestemt to ganger, én gang 30 og én gang 15 minutter før subkutan administrering av testsubstansen (10 mg/kg). De mus hvis reaksjonstid avvek mere enn 25 % ble fraskilt. Reaksjonstiden ble på nytt målt 15 og 30 minutter etter behandling, og en forlengelse av reaksjonstiden på mer enn 75 % av den gjennomsnittlige forbehandlingsverdi av de samme mus, ble ansett som en analgesisk effekt. Som ED<sub>50</sub> (95 % sikkerhetsområde) for hver testsubstans 30 minutter etter administrering, beregnet ifølge Litchfield og Wilcoxon (1949) ble ansett som den dose som forlengte forbehandlingsreaksjonstiden med mer enn 75 % i 50 % av dyrene.

- 1) 1-methyl-2-[(thiofen-2-carbonyl)-aminomethyl]-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin  
(sesquitartrat/hemiisopropylat)
- 2) 1-methyl-2-[(furan-2-carbonyl)-aminomethyl]-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin  
(hydroklorid/semihydrat)

- 3) 8-methoxy-1-methyl-2-[(thiofen-2-carbonyl)-aminomethyl]-  
5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin)  
(hydroklorid)
- 4) 8-methoxy-1-methyl-2-[(furan-2-carbonyl)-aminomethyl]-5-  
5 fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin  
(hydroklorid)
- 5) 8-methoxy-1-methyl-2-[(thiofen-3-carbonyl)-aminomethyl]-  
5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin  
(hydroklorid)
- 10 6) 8-methoxy-1-methyl-2-[(furan-3-carbonyl)-aminomethyl]-5-  
fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin  
(hydroklorid)
- 7) 1-methyl-2-[(thiofen-3-carbonyl)-aminomethyl]-5-fenyl-  
1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin  
15 (hydroklorid)
- 8) 1,7,8-trimethyl-2-[(furan-3-carbonyl)-aminomethyl]-5-  
fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin  
(hydroklorid)
- 9) 8-methoxy-1-methyl-2-[(5-methylthiofen-2-carbonyl)-  
20 aminomethyl]-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin  
(hydroklorid)
- 10) 1,7-dimethyl-2-[(thiofen-3-carbonyl)-aminomethyl]-5-  
fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin  
(dihydroklorid)
- 25 11) 1,7-dimethyl-2-[(furan-3-carbonyl)-aminomethyl]-5-fenyl-  
1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin  
(hydroklorid)
- 12) 1-methyl-2-[(5-methylthiofen-2-carbonyl)-aminomethyl]-  
5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin  
30 (hydroklorid; 0,4 aceton)
- 13) 8-ethoxy-1-methyl-2-[(furan-3-carbonyl)-aminomethyl]-5-  
fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin  
(hydroklorid, 0,5 vann, 0,5 aceton)
- 14) 1-methyl-2-[(furan-2-carbonyl)-aminomethyl]-5-(3-methoxy-  
35 fenyl)-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin  
(hydroklorid)

- 15) 7-methoxy-1-methyl-2-[(furan-3-carbonyl)-aminomethyl]-  
5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin  
(sekvihydroklorid, 0,3 vann)
- 16) 1-methyl-2-[(thiofen-3-carbonyl)-aminomethyl]-5-(3-  
5 methoxyfenyl)-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin  
(hydroklorid)
- 17) 1-ethyl-2-[(furan-3-carbonyl)-aminomethyl]-5-fenyl-1H-  
2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin  
(hydroklorid, 0,15 vann)
- 10 18) 1-methyl-2-[(furan-2-carbonyl)-aminomethyl]-5-(2-fluor-  
fenyl)-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin  
(hydroklorid)
- 19) 1-methyl-2-[(furan-3-carbonyl)-aminomethyl]-5-(2-fluor-  
fenyl)-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin  
15 (hydroklorid)
- 20) 1-methyl-2-[(thiofen-3-carbonyl)-aminomethyl]-5-(2-  
fluorfenyl)-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin  
(hydroklorid)
- 21) 1-methyl-2-[(thiofen-2-carbonyl)-aminomethyl]-5-(2-fluor-  
20 fenyl)-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin  
(hydroklorid)
- 22) 1-methyl-2-[(furan-3-carbonyl)-aminomethyl]-5-fenyl-1H-  
2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin
- 23) 8-methoxy-1-methyl-2-[(3-methylthiofen-2-carbonyl)-amino-  
25 methyl]-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin  
(hydroklorid)
- 24) 7,8-methylendioxy-1-methyl-2-[(thiofen-2-carbonyl)-amino-  
methyl]-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin  
(hydroklorid)
- 30 25) 7,8-methylendioxy-1-methyl-2-[(furan-2-carbonyl)-amino-  
methyl]-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin  
(hydroklorid)
- 26) 7,8-methylendioxy-1-methyl-2-[(furan-3-carbonyl)-amino-  
methyl]-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin
- 35 27) 8-methoxy-1-methyl-2-[(5-bromthiofen-2-carbonyl)-amino-  
methyl]-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin  
(hydroklorid)

- 28) 2-[(thiofen-2-carbonyl)-aminomethyl]-5-fenyl-1h\_2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin
- 5 29) 8-methoxy-1-methyl-2-nicotinoylaminomethyl-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin  
(dihydroklorid, 0,4 vann, 0,8 aceton)
- 30) 8-methoxy-1-methyl-2-picolinoylaminomethyl-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin  
(1,8 hydroklorid)
- 10 31) 8-methoxy-1-methyl-2-[(5-methylfuran-2-carbonyl)-aminomethyl]-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin  
(hydroklorid)
- 32) 7,8-methylendioxy-1-methyl-2-[(5-methylthiofen-2-carbonyl)-aminomethyl]-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin  
15 (hydroklorid)
- 33) 8-methoxy-1-methyl-2-[(methylpyrrol-2-carbonyl)-aminomethyl]-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin  
(hydroklorid)
- 20 34) 8-methoxy-1-methyl-2-[(furan-3-carbonyl)-aminomethyl]-5-(4-fluorfenyl)-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin  
(hydroklorid)
- 35) 8-methoxy-1-methyl-2-[(furan-3-carbonyl)-aminomethyl]-5-(2-trifluormethylfenyl)-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin  
25 (hydroklorid)
- 36) 1-methyl-2-[(1-methylpyrrol-2-carbonyl)-aminomethyl]-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin  
(hydroklorid)
- 37) 8-klor-1-methyl-2-[(furan-3-carbonyl)-aminomethyl]-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin  
30 (hydroklorid)
- 38) 8-fluor-1-methyl-2-[(fluor-3-carbonyl)-aminomethyl]-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin  
(hydroklorid)
- 35 39) 8-methoxy-1-methyl-2-[(furan-3-carbonyl)-aminomethyl]-5-(2-fluorfenyl)-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin  
(hydroklorid)

- 40) 8-methoxy-1-methyl-2-[(thiofen-2-carbonyl)-aminomethyl]-  
5-(2-fluorfenyl)-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin  
(hydroklorid)
- 5 41) 7,8-methylenedioxy-1-methyl-2-[(thiofen-3-carbonyl)-  
aminomethyl]-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin  
(hydroklorid)
- 42) 8-methoxy-1-methyl-2-[(furan-3-carbonyl)-aminomethyl]-  
5-(3-fluorfenyl)-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin  
(hydroklorid)
- 10 43) 8-fluor-1-methyl-2-[(5-methylthiofen-2-carbonyl)-amino-  
methyl]-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin  
(hydroklorid)
- 44) 7,8-ethylenedioxy-1-methyl-2-[(furan-3-carbonyl)-amino-  
methyl]-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin  
(hydroklorid)
- 15 45) 1,7-dimethyl-2-[(furan-3-carbonyl)-aminomethyl]-5-(2-  
fluorfenyl)-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin  
(1,4 hydroklorid, 0,5 vann, 0,2 ethylacetat)
- 46) 8-methoxy-1-methyl-2-[(5-bromthiofen-2-carbonyl)-amino-  
methyl]-5-(2-fluorfenyl)-1H-2,3-dihydro-1,4-benzo-  
20 diazepin  
(hydroklorid)
- 47) 8-methoxy-1-methyl-2-[(thiofen-2-carbonyl)-aminomethyl]-  
5-(4-fluorfenyl)-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin  
(hydroklorid)
- 25 48) 8-methoxy-1-methyl-2-[(5-bromthiofen-2-carbonyl)-amino-  
methyl]-5-(3-fluorfenyl)-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin
- 49) 8-methoxy-1-methyl-2-[(5-bromthiofen-2-carbonyl)-amino-  
methyl]-5-(4-fluorfenyl)-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin  
30 (hydroklorid)

De i tabellen angitte farmakologiske resultater  
viser at de nye forbindelser hever smerteterskelen hos patte-  
dyr og mennesker. Forbindelsene utgjør således verdifulle  
analgetika for behandling av smerter av alle typer i doserin-  
35 ger på 0,1 - 100 mg/kg.

TABELL

| Forbindelse | MDL<br>(mus) | Brennstråle-<br>test                 | Arthritis-<br>smertetest               |
|-------------|--------------|--------------------------------------|----------------------------------------|
| nr.         | p.o. mg/kg   | (mus) s.c.<br>ED <sub>50</sub> mg/kg | (rotte) p.o.<br>ED <sub>50</sub> mg/kg |
| 5           | 1            | > 300                                | 2,8                                    |
|             | 2            | > 300                                | 2,8                                    |
|             | 3            | > 200                                | 5,3                                    |
|             | 4            | > 200                                | 7,0                                    |
| 10          | 5            | > 200                                | 2,4                                    |
|             | 6            | > 50                                 | 2,8                                    |
|             | 7            | > 200                                | 0,22                                   |
|             | 8            | > 200                                | 8,0                                    |
| 15          | 9            | > 200                                | 5,6                                    |
|             | 10           | > 300                                | 3,2                                    |
|             | 11           | > 300                                | 1,2                                    |
|             | 12           | > 300                                | 2,8                                    |
| 20          | 13           | > 200                                | 6,0                                    |
|             | 14           | > 300                                | 1,6                                    |
|             | 15           | > 300                                | 8,5                                    |
|             | 16           | > 300                                | 0,5                                    |
| 25          | 17           | > 200                                | 2,6                                    |
|             | 18           | > 300                                | 4,1                                    |
|             | 19           | > 300                                | 0,56                                   |
|             | 20           | > 300                                | 1,1                                    |
| 30          | 21           | > 300                                | 6,2                                    |
|             | 22           |                                      | 0,44                                   |
|             | 23           |                                      | 7,2                                    |
|             | 24           |                                      | 3,8                                    |
| 35          | 25           | < 5,6                                | < 32                                   |
|             | 26           | 2,0                                  | < 5,6                                  |
|             | 27           | > 5,6                                | < 32                                   |
|             | 28           | 4,2                                  | > 32                                   |

154883

18

TABELL (forts.)

| Forbindelse<br>nr. | Brennstråle-<br>test<br>(mus) s.c.<br>ED <sub>50</sub> mg/kg | Arthritis-<br>smertetest<br>(rotte) p.o.<br>ED <sub>50</sub> mg/kg |
|--------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| 5                  |                                                              |                                                                    |
| 29                 | 4,0                                                          | 30                                                                 |
| 30                 | 7,0                                                          | > 32                                                               |
| 31                 | 4,4                                                          | 30                                                                 |
| 10 32              | 5,6                                                          | < 18                                                               |
| 33                 | 1,0                                                          | < 18                                                               |
| 34                 | 2,1                                                          | 5,6                                                                |
| 35                 | 1,0                                                          | < 18                                                               |
| 36                 | 2,1                                                          | > 18                                                               |
| 15 37              | 1,2                                                          | > 18                                                               |
| 38                 | 0,32                                                         | < 18                                                               |
| 39                 | 0,7                                                          | < 10                                                               |
| 40                 | 1,2                                                          | < 18                                                               |
| 20 41              | 2,1                                                          | 5,6                                                                |
| 42                 | 5,6                                                          | < 18                                                               |
| 43                 | 5,6                                                          | < 18                                                               |
| 44                 | > 5,6                                                        | < 18                                                               |
| 45                 | 3,8                                                          | < 18                                                               |
| 25 46              | 5,6                                                          | < 18                                                               |
| 47                 | 3,2                                                          | < 18                                                               |
| 48                 | > 5,6                                                        | < 18                                                               |
| 49                 | > 5,6                                                        | < 18                                                               |
| 30                 |                                                              |                                                                    |
| 35                 |                                                              |                                                                    |

For anvendelse som legemidler kan såvel de frie baser som deres farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter anvendes, dvs. salter med slike syrer hvis anioner ved den angjeldende dosering ikke er toksisk. Envidere er det en  
5 fordel når saltene for anvendelse som legemidler er godt krystalliserbare og ikke eller bare svakt hygroskopiske. For saltdannelse med forbindelsene av generell formel I egner seg eksempelvis for dette formål hydrogenklorid, hydrogenbromid, svovelsyre, fosforsyre, methansulfonsyre,  
10 ethansulfonsyre, benzensulfonsyre, p-toluensulfonsyre, citronsyre, eddiksyre, melkesyre, ravsyre, maleinsyre, fumarsyre, eplesyre, vinsyre, benzoesyre, fenyleddiksyre og mandelsyre.

Forbindelsene av formel I kan forarbeides i farma-  
15 søytiske bruksformer som inneholder 0,1 - 100 mg aktiv bestanddel, hvor doseringen er avpasset til de arter som skal behandles og de individuelle krav. Parenterale formuleringer inneholder vanligvis mindre aktiv bestanddel enn preparater for oral administrering. Forbindelsene av formel  
20 I kan administreres alene eller i kombinasjon med farmasøytisk anvendbare bærere i flere doseringsformer. Eksempelvis kan faste preparater slik som tabletter, kapsler, pulvere, granulater, stikkpiller, dragéer og lignende anvendes for oral administrering. Faste preparater kan inneholde en  
25 uorganisk bærer slik som talkum eller en organisk bærer slik som melkesukker eller stivelse. Tilsetning slik som magnesiumstearat (gli-middel) kan eventuelt anvendes. Flytende preparater slik som løsninger, suspensjoner eller emulsjoner kan inneholde vanlige fortynningsmidler slik som  
30 vann, vaselin, suspenderingsmidler slik som polyoxyetylen-glycol og lignende. De kan også i tillegg inneholde andre bestanddeler slik som konserveringsmidler, stabiliseringsmidler og fuktemidler.

De etterfølgende eksempler illustrerer fremstil-  
35 lingen av de nye forbindelser av generell formel I.

Strukturen av de nye forbindelser ble fastslått ved spektroskopiske undersøkelser, i særdeleshet gjennom en

154883

nøye analyse av NMR-spekteret. I tabellene er, når ikke annet er angitt, smeltepunktene angitt for monohydrokloridet. Eventuelt foreliggende innesluttete mengder av vann, aceton, ethanol eller lignende er angitt.

- 5 Når ikke annet er angitt ble amid-C=O-bånd i området  $1630 - 1650 \text{ cm}^{-1}$  bestemt for de oljeaktige baser i IR-spekteret (Perkin-Elmer IR-spektrofotometer 157 G).

Eksempel 1

- 10 1-methyl-2-[(thiofen-2-carbonyl)-aminomethyl]-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin

- a) 202 g  $N_1$ -benzoyl- $N_2$ -methyl- $N_2$ -fenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan ble kokt i 1000 ml fosforoxyklorid i 2,5 timer under tilbakeløpskjøling. Deretter ble overskudd fosforoxyklorid destillert fra og residuet ble tatt opp i 1000 ml kloroform.

- 15 Kloroformløsningen ble omrørt med 1000 ml is/vann, den organiske fase ble fraskilt og vasket 5 til 6 ganger med 200 ml vann. Deretter ble den organiske fase ristet med 1200 ml natronlut (20 %) og deretter vasket nøytralt med 20 vann. Kloroformfasen ble deretter tørket under tilsetning av natriumsulfat og  $\gamma$ -aluminiumoxyd, og avfarvet. Etter filtrering ble løsningen inndampet.

- b) Den beholdte råbase (202 g) av blandingen av 1-methyl-2-klormethyl-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin 25 og 1-methyl-3-klor-6-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-benzodiazocin ble oppvarmet i 1300 ml methanol med 138,5 g kaliumfthalimid og 38,2 g kaliumjodid i 22 timer under tilakeløpskjøling. Deretter ble methanolen destillert fra og residuet ble tilsatt 500 ml kloroform. De uløselige bestanddeler ble filtrert 30 fra og kastet. Filtratet ble inndampet, hvorved det ble beholdt 256,4 g 1-methyl-2-fthalimidomethyl-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin som et oljeaktig residuum.

- Dette ble uten ytterligere rensing kokt under tilbakeløpskjøling med 71,1 g hydrazinhydrat i 3200 ml ethanol 35 i 4,5 timer. Deretter ble 330 ml konsentrert saltsyre (32 %) tilsatt, og reaksjonsblandingen ble oppvarmet i ytterligere 15 minutter under tilbakeløpskjøling. Etter avkjøling ble de utskilte krystaller filtrert fra. Filtratet ble deretter

- inndampet i vakuum. Residuet ble tilsatt 1500 ml vann og filtrert på nytt. Filtratet ble tilsatt saltsyre, og med methylenklorid ble alle ikke-basiske bestanddeler fjernet. Ved tilsetning av konsentrert natronlut (50 %) ble den sure, 5 vandige fase gjort alkalisk. Den utskilte oljeaktige base ble tatt opp i methylenklorid, vasket flere ganger med koksaltløsning (10 %), tørket over natriumsulfat og filtrert.

Det etter avdestillering beholdte residuum (127,3 g) ble løst i ether, filtrert og filtratet ble tilsatt en met- 10 tet løsning av hydrogenklorid i ether. De utskilte krystaller ble filtrert fra, vasket med ether og omrørt med aceton og litt isopropanol. Krystallene ble fraskilt, vasket med aceton og tørket. Det ble beholdt 108,5 g 1-methyl-2-amino- methyl-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-dihydroklorid 15 med sm.p. 209 - 213° C.

- c) 13,4 g 1-methyl-2-aminomethyl-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin (beholdt som ovenfor beskrevet) og 7,65 ml triethylamin ble løst i 320 ml methylenklorid, og under omrøring og avkjøling med is tilsatt en løsning av 20 8,12 g thiofen-2-carboxylsyreklorid i 20 ml methylenklorid. Derpå fikk reaksjonsløsningen stå over natten ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble vasket med vann, natriumcarbonatløsning (10 %) og mettet koksaltløsning, ble tørket over natriumsulfat og filtrert. Etter avdestillering av 25 løsningsmidlet ble det beholdt 21 g materiale, som ble kromatografert med cyclohexan, toluen, methylenklorid og ethanol på 300 g aluminiumoxyd. Toluen- og methylenklorideluatet (19,4 g) ble forenet, løst i ether og tilsatt en løsning av 7,8 g racemisk vinsyre i ethanol. Ved tilsetning av ether 30 ble saltet utfelt, og etter filtrering ble dette omkrystallisert fra ethanol ved -70 til 60° C.

- Det ble beholdt 10 g 1-methyl-2-[(thiofen-2-carboxyl)-aminomethyl]-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-tartrat x 0,4 mol ethanol med sm.p. 110 - 125° C (spaltning). 35 Basen hadde et smeltepunkt på 112 - 115° C.

## Eksempel 2

1-methyl-2-[(2-thiofen-3-carbonyl)-aminomethyl]-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin

- a) 68,4 g av den ifølge eksempel 1a erholdte cycliseringsblanding av 1-methyl-2-klormethyl-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin og 1-methyl-3-klor-6-fenyl-1,2,3,4-tetrahydro-benzodiazocin ble oppvarmet med 47,2 g natriumazid i 450 ml dimethylformamid i 4 timer ved 100° C. Deretter ble dimethylformamidet destillert av i vakuum, og residu-  
10 duet ble fordelt mellom 300 ml toluen og 200 ml vann. Den organiske fase ble fraskilt, vasket med koksaltløsning (10 %), tørket over natriumsulfat og filtrert. Deretter ble løsningsmidlet destillert fra (råprodukt 56,1 g).

- Residuet ble løst i ether og tilsatt en mettet  
15 løsning av hydrogenklorid i ether. De utfelte krystaller ble filtrert fra og omkrystallisert fra aceton/isopropanol.

- Det ble erholdt 36,7 g 1-methyl-2-azidomethyl-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepinhydroklorid med sm.p. på 181 - 183° C.
- 20 b) 21,7 g 1-methyl-2-azidomethyl-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepinhydroklorid ble løst i 325 ml metanol, og ved tilsetning av 9,5 ml triethylamin ble blandingen tilsatt 13,5 ml hydrazinhydrat. Deretter ble reaksjonsløsningen ved romtemperatur porsjonsvis og under  
25 omrøring tilsatt 10 g Raney-nikkel. Raney-nikkeltilsetningen varte i 3 timer. Reaksjonsblandingene ble omrørt i 1 time, og ble deretter frafiltrert Raney-nikkelet. Filtratet ble inndampet i vakuum, tatt opp i metylenklorid og vasket med vann og koksaltløsning (10 %). Deretter ble den orga-  
30 niske fase tørket over natriumsulfat, filtrert og inndampet. Det ble erholdt 17,1 g 1-methyl-2-aminomethyl-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin hvis dihydroklorid hadde et smeltepunkt på 209 - 213° C.
- c) 13,5 g thiofen-3-carboxylsyre ble løst i 300 ml  
35 metylenklorid og avkjølt til 0 - 5° C. Derpå ble 14,5 ml triethylamin tilsatt og i løpet av 5 - 10 minutter ble 11,2 ml klormaursyreethylester dråpevis tilsatt. Reaksjonsløsningen ble deretter omrørt i ytterligere 30 minutter ved 0 -

5° C og deretter ved avkjøling dråpevis tilsatt en løsning av 27,9 g 1-methyl-2-aminomethyl-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin i 200 ml metylenklorid, idet temperaturen ble holdt mellom 0 og 5° C. Deretter ble reaksjonsløsningen omrørt i ytterligere 4 timer ved romtemperatur, vasket med vann, fortynnet ammoniakkløsning (10 %) og koksaltløsning, tørket over natriumsulfat og filtrert. Løsningsmidlet ble destillert av. Det ble erholdt 37,8 g råprodukt.

Råbasen ble løst i ether og tilsatt en mettet løsning av hydrogenklorid i ether. De utfelte krystaller ble filtrert fra og utkocht med aceton/eddiksyreethylester. Det ble erholdt 21,9 g 1-methyl-2-[(thiofen-3-carbonyl)-aminomethyl]-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepinhydroklorid med sm.p. på 234 - 237,5° C.

#### Eksempel 3

7-nitro-1-methyl-2-[(thiofen-2-carbonyl)-aminomethyl]-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin

2,5 g 1-methyl-2-[(thiofen-2-carbonyl)-aminomethyl]-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin ble løst i 9 ml acetanhydrid og ved 30 - 35° C porsjonsvis tilsatt 1,58 g kobber(II)-nitrat · 3H<sub>2</sub>O. Etter endt tilsetning av kobbersaltet ble reaksjonsblandingen tilsatt til en mettet natriumbicarbonatløsning og is. Den alkaliske løsning ble ekstrahert med 50 ml metylenklorid og opparbeidet på vanlig måte.

Etter overføring i hydroklorid ble det erholdt 0,7 g 7-nitro-1-methyl-2-[(thiofen-2-carbonyl)-aminomethyl]-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-hydroklorid med sm.p. på 254 - 256° C.

#### Eksempel 4

7-nitro-1-methyl-2-[(thiofen-2-carbonyl)-aminomethyl]-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin

En løsning av 5,2 g 1-methyl-2-klormethyl-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin i 50 ml iseddik ble ved 5° C tilsatt en løsning av 4,5 g kaliumnitrat i 8 ml konsentrert svovelsyre. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time ved romtemperatur, ble deretter helt over på 200 g is, gjort alkalisk med fortynnet natronlut (20 %) og ekstrahert med metylenklorid. Derpå ble den organiske fase vasket nøytral

- . med vann, tørket over natriumsulfat og filtrert. Etter avdestillering av løsningsmidlet ble det erholdt 7-nitro-1-methyl-2-klormethyl-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin hvis hydroklorid smelter ved 213 - 214° C.
- 5           4,5 g av denne forbindelse ble i 50 ml methanol oppvarmet med 2,7 g kaliumfthalimid og 800 mg kaliumjodid under tilbakeløpskjøling. Etter vanlig opparbeidelse ble det erholdt 4 g 7-nitro-1-methyl-2-fthalimidomethyl-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin. Denne ble oppvarmet med
- 10 200 ml saltsyre (24 %) i 4 timer under tilbakeløpskjøling. Reaksjonsløsningen ble inndampet og forsiktig tilsatt natriumhydroxydløsning til alkalisk reaksjon. Deretter ble det urene reaksjonsprodukt (2 g 7-nitro-1-methyl-2-aminomethyl-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin) isolert på vanlig
- 15 måte med metylenklorid og uten rensing løst i 100 ml metylenklorid. Etter tilsetning av 0,65 g triethylamin ble løsningen under isavkjøling tilsatt en løsning av 0,93 g thiofen-2-carboxylsyreklorid i 20 ml metylenklorid. Etter vanlig opparbeidelse ble det erholdt 1,8 g 7-nitro-1-methyl-
- 20 2-[(thiofen-2-carbonyl)-aminomethyl]-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepinhydroklorid med sm.p. 254 - 256° C.

Eksempel 5

7-klor-1-methyl-2-[(furan-2-carbonyl)-aminomethyl]-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin

- 25           4,2 g 1-methyl-2-klormethyl-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin og 1,95 g N-klorsuccinimid ble kokt i 75 ml metylenklorid i 24 timer under tilbakeløpskjøling. Deretter ble reaksjonsløsningen vasket med vann og tørket over natriumsulfat. Etter filtrering og avdestillering av løsningsmidlet ble det erholdt 4,5 g 7-klor-1-methyl-2-klormethyl-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin hvis hydroklorid har et smeltepunkt på 110 - 112° C (fra isopropanol).
- 30           4,0 g av denne forbindelse ble i 25 ml methanol oppvarmet med 2,5 g kaliumfthalimid og 750 mg kaliumjodid i
- 35 20 timer under tilbakeløpskjøling. Deretter ble methanolen destillert fra, og residuet ble tilsatt 25 ml kloroform. De uløselige bestanddeler ble filtrert fra og kastet. Filtratet ble inndampet og residuet (6,3 g) ble oppvarmet med

1,9 g hydrazidhydrat i 100 ml ethanol i 4 timer under tilbake-  
løpskjøling. Deretter ble 10 ml konsentrert saltsyre  
(32 %-ig) tilsatt, og reaksjonsblandingen ble oppvarmet i  
ytterligere 15 minutter under tilbakeløpskjøling. Etter av-  
5 kjøling ble de utskilte krystaller filtrert fra og filtratet  
inndampet i vakuum. Residuet ble tilsatt 50 ml vann og fil-  
trert på nytt. Filtratet ble surgjort med konsentrert salt-  
syre og ekstrahert med 100 ml metylenklorid. Under tilset-  
ning av konsentrert natriumhydroxydløsning (50 %-ig) ble den  
10 oljeaktige base utfelt, ble løst i metylenklorid, vasket  
med mettet natriumkloridløsning, tørket over natriumsulfat  
og filtrert. Etter avdestillering av løsningsmidlet ble  
det erholdt 3,1 g 7-klor-1-metyl-2-aminometyl-5-fenyl-1H-  
2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin.

15 Residuet ble uten ytterligere rensning løst i 80  
ml metylenklorid og tilsatt 1,05 g triethylamin. Deretter  
ble under avkjøling med is og under utelukkelse av fuktighet  
dråpevis tilsatt en løsning av 1,35 g furan-2-carboxylsyre-  
klorid i 10 ml metylenklorid. Deretter ble reaksjonsløs-  
20 ningen omrørt i ytterligere 2 timer ved romtemperatur og opp-  
arbeidet på vanlig måte.

Etter overføring i hydroklorid ble det erholdt  
2,67 g 7-klor-1-metyl-2-[(furan-2-carbonyl)-aminometyl]-5-  
fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepinhydroklorid med sm.p.  
25 235 - 236,5° C.

Eksempel 6

1-metyl-2-[(furan-3-carbonyl)-aminometyl]-5-(2'-fluorfenyl)-  
1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin

12,5 g 1-metyl-2-aminometyl-5-(2'-fluorfenyl)-1H-  
30 2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-dihydroklorid ble løst i 160 ml  
metylenklorid under tilsetning av 15,9 ml triethylamin.  
Deretter ble under isavkjøling dråpevis tilsatt en løsning  
av 5,0 g furan-3-carboxylsyreklorid i 50 ml metylenklorid.  
Etter at reaksjonsblandingen var omrørt i ytterligere 3  
35 timer ved romtemperatur, ble den opparbeidet på vanlig måte.  
Det ble erholdt 9,0 g hydroklorid med smeltepunkt 227 -  
228° C.

Eksempel 7

8-methoxy-1-methyl-2-[(1-methylpyrrol-2-carbonyl)-aminomethyl]-5-(2'-klorfenyl)-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin

- 9,2 g 8-methoxy-1-methyl-2-aminomethyl-5-(2'-klorfenyl)-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin ble løst i 230 ml metylenklorid og tilsatt 4,0 ml triethylamin. Deretter ble dråpevis tilsatt en løsning av 4,0 g 1-methyl-pyrrol-2-carboxylsyreklorid i 25 ml metylenklorid under isavkjøling. Etter endt tilsetning ble blandingen opparbeidet på vanlig måte. Det ble erholdt 2,4 g hydroklorid som inneholdt 0,66 mol H<sub>2</sub>O, og med smeltepunkt 178 - 225° C (under spaltning).

Eksempel 8

2-[(thiofen-2-carbonyl)-aminomethyl]-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin

- 10 g 1-methyl-2-aminomethyl-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin ble oppvarmet i 40 ml hydrogenjodid (67 %) under omrøring i 4 timer ved 80° C. Deretter ble reaksjonsvæsken helt over på 500 g is og nøytralisert forsiktig med fast natriumcarbonat. Etter tilsetning av 50 ml konsentrert natronlut ble basen ekstrahert med metylenklorid. Den organiske fase ble vasket med mettet koksaltløsning, tørket over natriumsulfat og filtrert. Etter avdestillering av løsningsmidlet ble det erholdt 9 g oljeaktig base av 2-aminomethyl-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin.

- Den oljeaktige base ble løst i 250 ml metylenklorid under tilsetning av 3,6 g triethylamin, og under omrøring og avkjøling ble dråpevis tilsatt en løsning av 5,2 g thiofen-2-carboxylsyreklorid i 25 ml metylenklorid. Reaksjonsløsningen ble omrørt i 2 timer ved romtemperatur og ble opparbeidet. Det ble erholdt 20 g oljeaktig residuum som ble kromatografert med tolueen på 200 g aluminiumoxyd II. I 200 ml's fraksjoner ble i fraksjonen 10 til 24 det ønskede reaksjonsprodukt anriket, og etter fordampning av tolueen ble dette tatt opp i 200 ml metylenklorid. Metylenkloridløsningen ble omrørt med 50 g γ-aluminiumoxyd, ble filtrert hvorpå filtratet ble inndampet. Som residuum ble det erholdt 14,2 g råprodukt som ble omkrystallisert fra tolueen. Det ble

erholdt 6,7 g base med smeltepunkt 172 - 174° C.

Eksempel 9

1-methyl-2-[(thiofen-2-carbonyl)-N-methylaminomethyl]-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin

- 5                   7,6 g 1-methyl-2-[(thiofen-2-carbonyl)-aminomethyl]-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin ble løst i 100 ml tetrahydrofuran og under omrøring ved romtemperatur tilsatt 0,66 g natriumhydrid (80 % i olje). Deretter ble reaksjonsblandingens avkjølt til 5° C og langsomt tilsatt en løsning  
10 av 1,36 ml metyljodid i 10 ml tetrahydrofuran (dråpevis tilsetning ca. 30 minutter). Reaksjonsløsningen ble deretter omrørt i 2 timer ved 5 - 10° C, ble fortynnet med 10 ml isvann og så mye toluen at det ved ytterligere tilsetning av vann ble dannet to faser. Den organiske fase ble vasket  
15 flere ganger med vann, ble tørket over natriumsulfat og filtrert. Etter avdestillering av løsningsmidlet ble det 7,5 g urent produkt.

- Det urene produkt ble løst i 50 ml tørr ether og tilsatt en mettet løsning av 7,8 g D,L-vinsyre i ethanol.  
20 Ved ytterligere tilsetning av ether ble tartratet utfelt, som ble filtrert fra og omkrystallisert fra ethanol.

- Det ble erholdt 9 g 1-methyl-2-[(thiofen-2-carbonyl)-N-methylaminomethyl]-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepintartrat x 0,4 mol ethanol med sm.p. 110 - 125° C.

25 Eksempel 10

1-methyl-2-[(thiofen-2-carbonyl)-N-n-propylaminomethyl]-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin

- 10 g av det ifølge eksempel 1a erholdte produkt ved cyclisering av N<sub>1</sub>-benzoyl-N<sub>2</sub>-methyl-N<sub>2</sub>-fenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan med fosforoxyklorid, ble oppvarmet med 100  
30 ml n-propylamin i 24 timer i autoklaven ved 80° C. Etter avkjøling ble overskudd amin destillert fra. Residuet ble tatt opp i vann og etter tilsetning av 50 ml fortynnet natronlut (20 %) ble dette ekstrahert med metylenklorid.  
35 Den organiske fase ble vasket med mettet koksaltløsning, tørket over natriumsulfat og filtrert. Etter avdestillering av løsningsmidlet ble det erholdt 8 g 1-methyl-2-propylaminomethyl-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin som et oljeaktig residuum.

Residuet ble løst i 150 ml metylenklorid under tilsetning av 2,6 g triethylamin, og under omrøring og avkjøling med is tilsatt en løsning av 3,8 g thiofen-2-carboxylsyreklorid i 20 ml metylenklorid ble tilsatt. Reak-

5 sjonsløsningen ble omrørt i 2 timer ved romtemperatur, og ble deretter vasket med vann, natriumcarbonatløsning (10 %) og mettet natriumkloridløsning. Etter tørking over natriumsulfat og filtrering ble løsningsmidlet destillert fra. Residuet (9 g) ble i ethanol tilsatt 2 mol racemisk vinsyre

10 og krystallisert fra ethanol/ether.

Det ble erholdt 7 g base som krystalliserte med 1,6 mol vinsyre og 0,5 mol  $H_2O$ . Sm.p.  $108 - 118^{\circ}C$  (spaltning).

Tilsvarende eksempel 1 - 10 ble følgende forbindelser fremstilt:

1-methyl-2-[(thiofen-2-carbonyl)-aminomethyl]-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-derivat av generell formel I, hvori substituentene i ringene A, B og  $R_4$  har følgende betydninger:

|    | A                                 | B | $R_4$ | Smeltepunkt $^{\circ}C$<br>Hydroklorid |
|----|-----------------------------------|---|-------|----------------------------------------|
| 20 | H                                 | H | H     | 112 - 115                              |
|    | 8-Cl                              | H | H     | 240 - 242                              |
|    |                                   |   |       | 1,5 HCl                                |
| 25 | 7-F                               | H | H     | 224 - 227                              |
|    | 8-F                               | H | H     | 232 - 236                              |
|    | 7-CH <sub>3</sub>                 | H | H     | 219 - 224                              |
| 30 | 6,8-di-CH <sub>3</sub>            | H | H     | 232 - 234                              |
|    | 7,8-di-CH <sub>3</sub>            | H | H     | 246 - 249                              |
|    | 8-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | H | H     | 221 - 223,5                            |
| 35 | 7-i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | H | H     | 262 - 264                              |

154883

29

|    | A                                     | B                       | R <sub>4</sub> | Smeltepunkt °C<br>Hydrochlorid      |
|----|---------------------------------------|-------------------------|----------------|-------------------------------------|
|    | 7-OCH <sub>3</sub>                    | H                       | H              | 150 - 157<br>. 0,5 H <sub>2</sub> O |
| 5  | 8-OCH <sub>3</sub>                    | H                       | H              | 230,5-231,5                         |
|    | 7,8-di-OCH <sub>3</sub>               | H                       | H              | 243 - 245                           |
|    | 6,8-di-OCH <sub>3</sub>               | H                       | H              | 245 - 246,5                         |
|    | 8-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>      | H                       | H              | 195 - 197<br>. 1 aceton             |
| 10 | 7-n-OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>    | H                       | H              | 227 - 230<br>1,4 HCl                |
|    | 7,8-OCH <sub>2</sub> O-               | H                       | H              | 259 - 263                           |
|    | 7,8-OC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O- | H                       | H              | 265 - 276                           |
|    | 8-SCH <sub>3</sub>                    | H                       | H              | 259 - 265                           |
| 15 | H                                     | 2-F                     | H              | 241 - 242                           |
|    | H                                     | 3-OCH <sub>3</sub>      | H              | 205 - 208                           |
|    | H                                     | 2,6-di-OCH <sub>3</sub> | H              | 202 - 205                           |
|    | H                                     | 3,4-di-OCH <sub>3</sub> | H              | 218 - 220                           |
|    | 7-CH <sub>3</sub>                     | 2-F                     | H              | 238 - 249                           |
| 20 | 8-OCH <sub>3</sub>                    | 3-F                     | H              | 236 - 238                           |
|    | 8-OCH <sub>3</sub>                    | 4-F                     | H              | 226 - 229                           |
|    | 8-OCH <sub>3</sub>                    | 2-F                     | H              | 213 - 216                           |
|    | 8-OCH <sub>3</sub>                    | 2-Cl                    | H              | 220 - 229                           |
|    | 8-OCH <sub>3</sub>                    | 2-Br                    | H              | 229 - 232                           |
| 25 | 8-OCH <sub>3</sub>                    | 2-CF <sub>3</sub>       | H              | 173 - 177                           |
|    | 8-OCH <sub>3</sub>                    | 3-CF <sub>3</sub>       | H              | 224 - 227                           |
|    | 8-OCH <sub>3</sub>                    | 4-CF <sub>3</sub>       | H              | 224 - 227                           |
|    | 8-OCH <sub>3</sub>                    | 2-CH <sub>3</sub>       | H              | 229 - 232                           |

154883

30

|                                    |                            |                                 |                  | Smeltepunkt °C          |
|------------------------------------|----------------------------|---------------------------------|------------------|-------------------------|
|                                    |                            |                                 |                  | Hydroklorid             |
| A                                  | B                          | R <sub>4</sub>                  |                  |                         |
| 7-F                                | 3,4,5-tri-OCH <sub>3</sub> | H                               | 201 - 203        |                         |
| 7-CH <sub>3</sub>                  | 3,4,5-tri-OCH <sub>3</sub> | H                               | 178 - 182        |                         |
| 5 7-Br                             | 2-Cl                       | H                               | 246 - 247,5      |                         |
| 7-CF <sub>3</sub>                  | H                          | H                               | 254 - 256        |                         |
| 7,8-OCH <sub>2</sub> O-            | 2-F                        | H                               | 199 - 201 (base) |                         |
| H                                  | H                          | 5-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 192 - 195        |                         |
| 8-OCH <sub>3</sub>                 | 2-F                        | 5-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 171 - 174        |                         |
| 10 H                               | H                          | 4-CH <sub>3</sub>               | 221 - 223        |                         |
|                                    |                            |                                 |                  | . 0,75 acetone          |
| H                                  | H                          | 3-CH <sub>3</sub>               | 227 - 228        |                         |
| 8-OCH <sub>3</sub>                 | H                          | 3-CH <sub>3</sub>               | 226 - 227        |                         |
| 7-n-OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | H                          | 3-CH <sub>3</sub>               | 186 - 189        |                         |
| 15 8-OCH <sub>3</sub>              | 2-F                        | 3-CH <sub>3</sub>               | 161 - 165        |                         |
|                                    |                            |                                 |                  | . 0,5 H <sub>2</sub> O  |
| 8-OCH <sub>3</sub>                 | 2-F                        | 5-CH <sub>3</sub>               | 180 - 189        |                         |
|                                    |                            |                                 |                  | (spaltning)             |
|                                    |                            |                                 |                  | . 0,25 H <sub>2</sub> O |
| 20 8-OCH <sub>3</sub>              | 2-F                        | 4-CH <sub>3</sub>               | 198 - 202        |                         |
|                                    |                            |                                 |                  | . 0,15 H <sub>2</sub> O |
| H                                  | H                          | 4-Br                            | 202 - 205        |                         |
| H                                  | H                          | 5-Br                            | 236 - 245        |                         |
| 8-OCH <sub>3</sub>                 | H                          | 5-Br                            | 225 - 226        |                         |
| 25 8-OCH <sub>3</sub>              | 2-F                        | 5-Br                            | 219,5-220,5      |                         |
| 8-OCH <sub>3</sub>                 | 3-F                        | 5-Br                            | 221 - 222        |                         |
| 8-OCH <sub>3</sub>                 | 4-F                        | 5-Br                            | 228 - 231        |                         |

|    |                                  |                                  |              | Smeltepunkt °C |
|----|----------------------------------|----------------------------------|--------------|----------------|
|    |                                  |                                  |              | Hydroklorid    |
| A  | B                                | R <sub>4</sub>                   |              |                |
|    | H                                | 5-CH <sub>3</sub>                | 218 - 223    |                |
|    |                                  |                                  | . 0,4 aceton |                |
| 5  | 8-F                              | 5-CH <sub>3</sub>                | 238 - 240    |                |
|    | 7-OCH <sub>3</sub>               | 5-CH <sub>3</sub>                | 246 - 251    |                |
|    | 8-OCH <sub>3</sub>               | 5-CH <sub>3</sub>                | 231 - 233    |                |
|    | 8-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 5-CH <sub>3</sub>                | 238 - 240    |                |
|    | 7,8-OCH <sub>2</sub> O-          | 5-CH <sub>3</sub>                | 257 - 267    |                |
| 10 | 8-SCH <sub>3</sub>               | 5-CH <sub>3</sub>                | 229 - 232    |                |
|    | 7-CH <sub>3</sub>                | 2-F                              | 238 - 247    |                |
|    | 7-F                              | 3,4,5-OCH <sub>3</sub>           | 170 - 172    |                |
|    | H                                | 5-OCH <sub>3</sub>               | olje         |                |
|    | H                                | 5-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | olje         |                |
| 15 | H                                | 5-Cl                             | olje         |                |
|    | 8-OCH <sub>3</sub>               | 4-F                              | olje         |                |
|    | 8-OCH <sub>3</sub>               | 4-F                              | olje         |                |
|    | 7,8-OCH <sub>2</sub> O-          | 2-F                              | 238 - 248    |                |
|    | 7,8-OCH <sub>2</sub> O-          | 2-F                              | olje         |                |
| 20 | 7,8-OCH <sub>2</sub> O-          | 2-F                              | 218 - 223    |                |
|    | H                                | 5-OCH <sub>3</sub>               | olje         |                |
|    | H                                | 4-Br                             | 204 - 208    |                |
|    | 7,8-OCH <sub>2</sub> O-          | 5-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 179-183      |                |

- 1-methyl-2-[(thiofen-3-carbonyl)-aminomethyl]-5-fenyl-1H-2,3-dinydro-1,4-benzodiazepin-derivater av generell formel I, hvori substituentene i ringene A, B og R<sub>4</sub> har følgende betydninger:

| 5  | A                                 | B                          | R <sub>4</sub> | Smeltepunkt °C                              |
|----|-----------------------------------|----------------------------|----------------|---------------------------------------------|
|    |                                   |                            |                | Hydroklorid                                 |
|    | 7-CH <sub>3</sub>                 | H                          | H              | 244 - 245,5<br>2 HCL                        |
| 10 | 6,8-di-CH <sub>3</sub>            | H                          | H              | 227 - 229                                   |
|    | 7,8-di-CH <sub>3</sub>            | H                          | H              | 245 - 247                                   |
|    | 8-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | H                          | H              | 209 - 212                                   |
|    | 7-i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | H                          | H              | 247 - 252                                   |
| 15 | 7-OCH <sub>3</sub>                | H                          | H              | 127 - 130<br>1,34 HCL 0,45 H <sub>2</sub> O |
|    | 8-OCH <sub>3</sub>                | H                          | H              | 222 - 224                                   |
| 20 | 7,8-di-OCH <sub>3</sub>           | H                          | H              | 227 - 229                                   |
|    | 8-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | H                          | H              | 160 - 166<br>. 0,9 aceton                   |
|    | 7-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | H                          | H              | 227 - 230                                   |
| 25 | 7,8-OCH <sub>2</sub> O-           | H                          | H              | 264 - 269                                   |
|    | 8-SCH <sub>3</sub>                | H                          | H              | 243 - 246                                   |
|    | H                                 | 2-F                        | H              | 242 - 243                                   |
|    | H                                 | 3-OCH <sub>3</sub>         | H              | 205 - 207,5                                 |
| 30 | H                                 | 3,4-di-OCH <sub>3</sub>    | H              | 216 - 217                                   |
|    | 7-Br                              | 2-Cl                       | H              | 259 - 263                                   |
|    | 7-F                               | 3,4,5-tri-OCH <sub>3</sub> | H              | 219 - 223                                   |

154883

|    | A                                     | B                          | R <sub>4</sub>    | Smeltepunkt °C<br>Hydroklorid |
|----|---------------------------------------|----------------------------|-------------------|-------------------------------|
| 5  | 7-CH <sub>3</sub>                     | 3,4,5-tri-OCH <sub>3</sub> | H                 | 184 - 187                     |
|    | H                                     | 3-CF <sub>3</sub>          | H                 | 231 - 232                     |
|    | 8-OCH <sub>3</sub>                    | 4-OCH <sub>3</sub>         | H                 | 218 - 222                     |
| 10 | 7-Cl,8-OCH <sub>3</sub>               | 2-F                        | H                 | Olje                          |
|    | 8-CH <sub>3</sub>                     | 2-F                        | H                 | 237 - 247                     |
|    | 8-NO <sub>2</sub>                     | H                          | H                 | Olje                          |
|    | 8-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>      | 2-F                        | H                 | 229 - 237                     |
| 15 | 8-1-OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>    | 2-F                        | H                 | 222 - 226                     |
|    | 7,8-OCH <sub>2</sub> O-               | 2-F                        | H                 | 164 - 168                     |
|    | 6-OCH <sub>3</sub>                    | 2-F                        | H                 | Olje                          |
|    | 7-F,8-OCH <sub>3</sub>                | 2-F                        | H                 | Olje                          |
| 20 | 6,7-OCH <sub>2</sub> O-               | 2-F                        | H                 | Olje                          |
|    | H                                     | 2-F                        | H                 | Olje                          |
|    | H                                     | 4-CF <sub>3</sub>          | H                 | Olje                          |
|    | 6-OH                                  | 2-F                        | H                 | 242 - 245                     |
| 25 | 9-CH <sub>3</sub>                     | H                          | H                 | Olje                          |
|    | 8-CH <sub>3</sub>                     | H                          | H                 | 226 - 236                     |
|    | H                                     | H                          | 2-CH <sub>3</sub> | Olje                          |
|    | H                                     | 2-F                        | 2-CH <sub>3</sub> | Olje                          |
| 30 | 8-CH <sub>3</sub> ,6-OCH <sub>3</sub> | 2-F                        | H                 | Olje                          |

1-methyl-2-[(furan-2-carbonyl)-aminomethyl]-5-fenyl-1H-  
2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-derivater av generell formel  
I hvori substituentene i ringene A, B og R<sub>4</sub> har følgende betyd-  
ninger:

|    | A                                 | B                          | R <sub>4</sub>    | Smeltepunkt °C<br>Hydroklorid |
|----|-----------------------------------|----------------------------|-------------------|-------------------------------|
| 5  | H                                 | H                          | H                 | 222 - 225                     |
|    | 7-CH <sub>3</sub>                 | H                          | H                 | 238 - 240                     |
| 10 | 8-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | H                          | H                 | 217,5-219                     |
|    | 7-i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | H                          | H                 | 245 - 251                     |
|    | 7-OCH <sub>3</sub>                | H                          | H                 | 219 - 222                     |
|    |                                   |                            |                   | 0,25 H <sub>2</sub> O         |
| 15 | 6,8-di-OCH <sub>3</sub>           | H                          | H                 | 242 - 244                     |
|    | 7,8-di-OCH <sub>3</sub>           | H                          | H                 | 242,5-244                     |
|    | 7,8-OCH <sub>2</sub> O-           | H                          | H                 | 258 - 265                     |
|    | 8-SCH <sub>3</sub>                | H                          | H                 | 246 - 249                     |
| 20 | H                                 | 2-F                        | H                 | 225 - 227                     |
|    | H                                 | 3-OCH <sub>3</sub>         | H                 | 195 - 197                     |
|    | H                                 | 3,4-di-OCH <sub>3</sub>    | H                 | 215 - 217                     |
| 25 |                                   |                            |                   | 0,3 H <sub>2</sub> O          |
|    | 7-Br                              | 2-Cl                       | H                 | 237 - 239                     |
|    | 7-F                               | 3,4,5-tri-OCH <sub>3</sub> | H                 | 168 - 172                     |
|    | 7-CH <sub>3</sub>                 | 3,4,5-tri-OCH <sub>3</sub> | H                 | 191 - 197                     |
| 30 | 7,8-di-CH <sub>3</sub>            | H                          | H                 | 241 - 244                     |
|    | 6,8-di-CH <sub>3</sub>            | H                          | H                 | 232,5-234                     |
|    | H                                 | H                          | 5-CH <sub>3</sub> | 196 - 198                     |

|   | A                                  | B | R <sub>4</sub>    | Smeltepunkt °C<br>Hydroklorid |
|---|------------------------------------|---|-------------------|-------------------------------|
| 5 | 8-OCH <sub>3</sub>                 | H | 5-CH <sub>3</sub> | 228 - 230                     |
|   | 7-n-OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | H | 5-CH <sub>3</sub> | 216 - 219                     |
|   | H                                  | H | 5-NO <sub>2</sub> | 199 - 200                     |
|   |                                    |   |                   | (Base)                        |

10 1-methyl-2-[(furan-3-carbonyl)-aminomethyl]-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-derivater av generell formel I, hvori substituentene i ringene A, B og R<sub>4</sub> har følgende betydninger:

|    | A                                 | B | R <sub>4</sub> | Smeltepunkt °C<br>Hydroklorid |
|----|-----------------------------------|---|----------------|-------------------------------|
| 15 | H                                 | H | H              | 135 - 137                     |
|    |                                   |   |                | (Base)                        |
| 20 | 7-Cl                              | H | H              | 251 - 253                     |
|    |                                   |   |                | 1,1 HCl                       |
|    | 8-Cl                              | H | H              | 229 - 231                     |
| 25 | 7-F                               | H | H              | 224 - 226                     |
|    | 8-F                               | H | H              | 235 - 236                     |
|    | 7-CH <sub>3</sub>                 | H | H              | 224 - 226                     |
|    | 7,8-di-CH <sub>3</sub>            | H | H              | 243,5-247                     |
| 30 | 6,8-di-CH <sub>3</sub>            | H | H              | 231 - 232                     |
|    | 8-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | H | H              | 201 - 204                     |
|    | 7-i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | H | H              | 243 - 246                     |
| 35 |                                   |   |                | 0,2 H <sub>2</sub> O          |
|    | 7-OCH <sub>3</sub>                | H | H              | 132 - 138                     |
|    |                                   |   |                | 1,5 HCl.0,3 H <sub>2</sub> O  |

154883

36

|    | A                                       | B                        | R <sub>4</sub> | Smeltepunkt °C<br>Hydroklorid    |
|----|-----------------------------------------|--------------------------|----------------|----------------------------------|
|    | 8-OCH <sub>3</sub>                      | H                        | H              | 213 - 216                        |
| 5  | 8-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>        | H                        | H              | 147 - 152                        |
|    |                                         |                          |                | .0,5 H <sub>2</sub> O.0,5 aceton |
|    | 7-n-OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>      | H                        | H              | 214 - 218                        |
|    | 7,8-di-OCH <sub>3</sub>                 | H                        | H              | 240 - 241,5                      |
| 10 | 7,8-OCH <sub>2</sub> O-                 | H                        | H              | 201 - 204                        |
|    |                                         |                          |                | (Base)                           |
|    | 7,8-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O- | H                        | H              | 267 - 275                        |
|    | 8-SCH <sub>3</sub>                      | H                        | H              | 247 - 249                        |
| 15 | H                                       | 2-F                      | H              | 227 - 228                        |
|    | H                                       | 3-CF <sub>3</sub> , 4-Cl | H              | 184 - 186                        |
|    |                                         |                          |                | .0,6 H <sub>2</sub> O.0,3 aceton |
|    | H                                       | 3-OCH <sub>3</sub>       | H              | 183 - 186                        |
| 20 | H                                       | 2,6-di-OCH <sub>3</sub>  | H              | 198 - 202                        |
|    | H                                       | 3,4-di-OCH <sub>3</sub>  | H              | 215 - 217                        |
|    | 7-CH <sub>3</sub>                       | 2-F                      | H              | 236 - 243                        |
| 25 |                                         |                          |                | 1,4 HCl.0,5 H <sub>2</sub> O     |
|    |                                         |                          |                | . 0,2 eddikester                 |
|    | 8-OCH <sub>3</sub>                      | 2-Cl                     | H              | 220 - 222                        |
|    |                                         |                          |                | .0,5 H <sub>2</sub> O            |
| 30 | 8-OCH <sub>3</sub>                      | 2-Br                     | H              | 228 - 233                        |
|    |                                         |                          |                | . 0,5 H <sub>2</sub> O           |
|    | 8-OCH <sub>3</sub>                      | 3-F                      | H              | 234 - 236                        |
| 35 | 8-OCH <sub>3</sub>                      | 4-F                      | H              | 229 - 232                        |
|    | 8-OCH <sub>3</sub>                      | 2-F                      | H              | 220 - 221                        |

|    | A                                  | B                           | R <sub>4</sub> | Smeltepunkt °C<br>Hydroklorid       |
|----|------------------------------------|-----------------------------|----------------|-------------------------------------|
| 5  | 8-OCH <sub>3</sub>                 | 2-CF <sub>3</sub>           | H              | 219 - 222<br>. 1,3 H <sub>2</sub> O |
|    | 8-OCH <sub>3</sub>                 | 3-CF <sub>3</sub>           | H              | 179 - 181<br>(Base)                 |
| 10 | 8-OCH <sub>3</sub>                 | 4-CF <sub>3</sub>           | H              | 231 - 232<br>. 0,7 H <sub>2</sub> O |
|    | 8-OCH <sub>3</sub>                 | 2-CH <sub>3</sub>           | H              | 211 - 214                           |
| 15 | 8-OCH <sub>3</sub>                 | 2,4-di-Cl                   | H              | 229 - 233                           |
|    | 7-F                                | 3,4,5,-tri-OCH <sub>3</sub> | H              | 218 - 221                           |
|    | 7-CH <sub>3</sub>                  | 3,4,5-tri-OCH <sub>3</sub>  | H              | 164 - 167                           |
|    | H                                  | 2-CF <sub>3</sub>           | H              | 199 - 201                           |
| 20 | H                                  | 2,6-di-F                    | H              | 228 - 229                           |
|    | H                                  | 2-Br                        | H              | 218 - 220                           |
|    | H                                  | 3-CF <sub>3</sub>           | H              | 215 - 217                           |
|    |                                    |                             |                | 194 - 195                           |
| 25 | 8-OCH <sub>3</sub>                 | 2-OCH <sub>3</sub>          | H              | 206 - 209                           |
|    | 8-OCH <sub>3</sub>                 | 3-OCH <sub>3</sub>          | H              | 216 - 219                           |
|    | 8 - OCH <sub>3</sub>               | 4-OCH <sub>3</sub>          | H              | 230 - 233                           |
|    | H                                  | 4-CF <sub>3</sub>           | H              | Olje                                |
| 30 | 8-CH <sub>3</sub>                  | 2-F                         | H              | 214 - 223                           |
|    | 8-OCH <sub>3</sub>                 | 2,6-di-F                    | H              | 231 - 233                           |
|    | 8-NO <sub>2</sub>                  | H                           | H              | Olje                                |
|    | 8-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | 2-F                         | H              | 199 - 204                           |
| 35 | 8-i-OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | 2-F                         | H              | 183 - 186                           |
|    | 7,8-OCH <sub>2</sub> O-            | 2-F                         | H              | 203 - 213                           |

154883

38

|    |                                        |     |                   | Smeltepunkt °C                 |
|----|----------------------------------------|-----|-------------------|--------------------------------|
|    |                                        |     |                   | Hydroklorid                    |
|    | A                                      | B   | R <sub>4</sub>    |                                |
| 5  | 6-OCH <sub>3</sub>                     | 2-F | H                 | 216 - 219                      |
|    | 7-F, 8-OCH <sub>3</sub>                | H   | H                 | Olje                           |
|    | 8-OCH <sub>3</sub>                     | 4-F | 2-CH <sub>3</sub> | Olje                           |
| 10 | 8-OCH <sub>3</sub>                     | 4-F | 5-CH <sub>3</sub> | Olje                           |
|    | H                                      | H   | 2-CH <sub>3</sub> | Olje                           |
|    | H                                      | H   | 5-CH <sub>3</sub> | 188 - 192<br>(0,7 mol aceton)  |
|    | 8-i-OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>     | 2-F | 2-CH <sub>3</sub> | Olje                           |
| 15 | 8-i-OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>     | 2-F | 5-CH <sub>3</sub> | Olje                           |
|    | 7,8-OCH <sub>2</sub> O-                | 2-F | 2-CH <sub>3</sub> | Olje                           |
|    | 7,8-OCH <sub>2</sub> O-                | 2-F | 5-CH <sub>3</sub> | Olje                           |
|    | H                                      | 2-F | 2-CH <sub>3</sub> | 238 - 240<br>(0.66 mol aceton) |
| 20 | H                                      | 2-F | 5-CH <sub>3</sub> | 191 - 193<br>(0.66 mol aceton) |
|    | 8-CH <sub>3</sub>                      | H   | H                 | 234 - 243                      |
|    | 8-CH <sub>3</sub> , 6-OCH <sub>3</sub> | 2-F | H                 | Olje                           |
| 25 | 7-CH <sub>3</sub> , 9-Cl               | H   | H                 | Olje                           |

R<sub>1</sub>-2-(R<sub>3</sub>-carbonyl-R<sub>2</sub>-aminomethyl)-5-B-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-derivater av generell formel I hvori substituentene i ringene A, B og R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> og R<sub>4</sub> har følgende betydninger:

35

Smeltepunkt °C

| R <sub>3</sub> | R <sub>1</sub>                  | R <sub>2</sub>                  | R <sub>4</sub>    | A                  | B        |                                   | Smeltepunkt °C |
|----------------|---------------------------------|---------------------------------|-------------------|--------------------|----------|-----------------------------------|----------------|
| Thio fen-2-    | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | H                               | H                 | H                  | H        | HCl                               | 238 - 241      |
| "              | CH <sub>3</sub>                 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | H                 | H                  | H        | Base                              | 115 - 117      |
| "              | CH <sub>3</sub>                 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | H                 | 8-OCH <sub>3</sub> | H        | 1,2 HCl.0,5 Aceton                | 102 - 115      |
| "              | CH <sub>3</sub>                 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | H                 | H                  | H        | 1,6 Tartrat, 0,5 H <sub>2</sub> O | 108 - 118      |
| "              | CH <sub>3</sub>                 | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | H                 | H                  | H        | Base                              | 112 - 114      |
| "              | CH <sub>3</sub>                 | Allyl                           | H                 | H                  | H        | 1,4 Tartrat                       | 96 - 105       |
| Thio fen-3-    | CH <sub>3</sub>                 | CH <sub>3</sub>                 | H                 | H                  | H        | Base                              | Olje           |
|                | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | H                               | H                 | 8-OCH <sub>3</sub> | 2,4-diF  | HCl                               | 199 - 201      |
|                | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | H                               | 2-CH <sub>3</sub> | 8-OCH <sub>3</sub> | 2-F      | Base                              | Olje           |
| "              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | H                               | 2-CH <sub>3</sub> | H                  | 2-F      | Base                              | 224,5-226,5    |
| "              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | H                               | H                 | H                  | H        | HCl                               | 223 - 225      |
| "              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | H                               | H                 | 8-OCH <sub>3</sub> | 2-F      | Base                              | Olje           |
| "              | Cyclopropyl-                    | H                               | H                 | 8-OCH <sub>3</sub> | H        | Base                              | Olje           |
| "              | methyl                          | H                               | H                 | H                  | 2-F      | Base                              | Olje           |
| "              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | H                               | H                 | 8-OCH <sub>3</sub> | 2,3-diCl | Base                              | Olje           |
| Furan-3        | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | H                               | H                 | H                  | H        | HCl.0,15 H <sub>2</sub> O         | 246 - 247      |
| "              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | H                               | H                 | 8-OCH <sub>3</sub> | 2-F      | HCl                               | 228 - 231      |
| "              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | H                               | H                 | 8-OCH <sub>3</sub> | 2-F      | HCl                               | 204 - 206      |
| "              | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> | H                               | H                 | 8-OCH <sub>3</sub> | H        | HCl                               | 186 - 189      |
| "              | CH <sub>3</sub>                 | CH <sub>3</sub>                 | H                 | 8-OCH <sub>3</sub> | H        | 1,5 Tartrat                       | 95 - 110       |
| "              | CH <sub>3</sub>                 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | H                 | 8-OCH <sub>3</sub> | H        | Base                              | Olje           |
| "              | CH <sub>3</sub>                 | Allyl                           | H                 | 8-OCH <sub>3</sub> | H        | Base                              | Olje           |
| "              | H                               | H                               | H                 | H                  | 2-F      | Base                              | Olje           |

- 1-methyl-2-[(5-2-carbonyl)-aminomethyl]-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-derivater av generell formel I, hvori substituentene i ringene A, B og R<sub>5</sub> har følgende betydninger:

| 5  | A                       | B                  | R <sub>5</sub>     | Smeltepunkt °C<br>Hydroklorid                                                     |
|----|-------------------------|--------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
|    | H                       | H                  | 1H-Pyrrol          | 224 - 229                                                                         |
|    | 8-OCH <sub>3</sub>      | H                  | "                  | 234 - 235                                                                         |
| 10 | H                       | 2-F                | "                  | 250 - 252                                                                         |
|    | 8-CH <sub>3</sub>       | 2-F                | "                  | Olje                                                                              |
|    | 7,8-OCH <sub>2</sub> O- | 2-F                | "                  | 127 - 138 (base)<br>(0.25 mol ether)                                              |
|    | 8-OCH <sub>3</sub>      | 4-OCH <sub>3</sub> | "                  | 234 - 235                                                                         |
| 15 | H                       | H                  | 1-Methylpyrrol     | 232 - 238                                                                         |
|    | 8-OCH <sub>3</sub>      | H                  | "                  | 233 - 235                                                                         |
|    | 8-OCH <sub>3</sub>      | 2-Br               | "                  | 176 - 191 (spaltn.)<br>.0,4 H <sub>2</sub> O.0,4 C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH |
| 20 | 8-OCH <sub>3</sub>      | 2-CH <sub>3</sub>  | "                  | 210 - 213                                                                         |
|    | 8-OCH <sub>3</sub>      | 4-OCH <sub>3</sub> | "                  | 222 - 224                                                                         |
|    | 7,8-OCH <sub>2</sub> O- | 2-F                | "                  | 236 - 249                                                                         |
|    | H                       | 2-F                | "                  | 174 - 184                                                                         |
| 25 | 8-CH <sub>3</sub>       | 2-F                | "                  | 163 - 165<br>(0.5 mol aceton)                                                     |
|    | 8-CH <sub>3</sub>       | H                  | "                  | 217 - 229<br>(0.4 mol aceton)                                                     |
|    | H                       | H                  | 1,2-Dimethylpyrrol | 206 - 209<br>(0.5 mol aceton)                                                     |

30

35

1-methyl-2-(R<sub>6</sub>-aminomethyl)-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-derivater av generell formel I, hvori substituentene i ringene A, B og R<sub>6</sub> har følgende betydninger:

| 5  | A                  | B    | R <sub>6</sub> | Smeltepunkt °C<br>Dihydroklorid                   |
|----|--------------------|------|----------------|---------------------------------------------------|
|    | 8-OCH <sub>3</sub> | H    | Picolinoyl     | 216 - 218<br>1,8 HCl                              |
| 10 | 7-Br               | 2-Cl | "              | 217,5-219<br>1 HCl                                |
|    | H                  | H    | Nicotinoyl     | 211 - 214<br>.0,13 H <sub>2</sub> O               |
| 15 | 8-OCH <sub>3</sub> | H    | "              | 164 - 175<br>.0,4 H <sub>2</sub> O.0,83<br>Aceton |
|    | 7-Br               | 2-F  | "              | 245 - 248                                         |
|    | 7-Br               | 2-Cl | "              | 235 - 238<br>.0,25 H <sub>2</sub> O               |
| 20 | 7-Cl               | 2-Cl | "              | 231 - 233                                         |
|    | 8-OCH <sub>3</sub> | H    | Isonicotinoyl  | 231 - 234<br>.0,4 H <sub>2</sub> O                |
| 25 | 7-Br               | 2-Cl | "              | 243 - 244                                         |

30

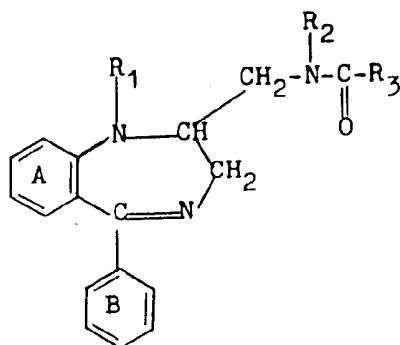
35

154883

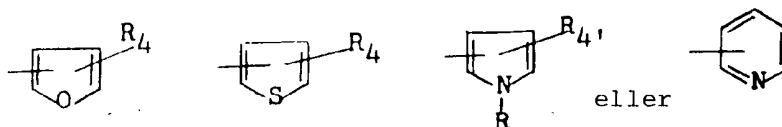
42

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive 2-acylaminomethyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepiner av generell formel I

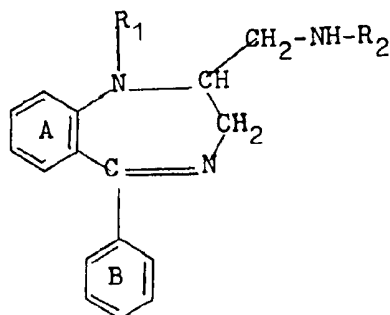


hvor  $R_1$  betegner et hydrogenatom eller en  $C_1$ - $C_4$ -alkylgruppe,  $R_2$  er et hydrogenatom eller en  $C_1$ - $C_3$ -alkyl- eller  $C_2$ - $C_3$ -alkenylgruppe,  $R_3$  er en gruppe av formelen

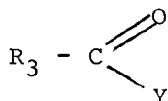


hvor  $R$  er et hydrogenatom eller  $C_1$ - $C_3$ -alkyl,  $R_4$  er et hydrogenatom, et halogenatom, i særdeleshet klor- eller bromatom,  $C_1$ - $C_3$ -alkyl,  $C_1$ - $C_3$ -alkoxy eller nitro og  $R_4'$  er hydrogen eller  $C_1$ - $C_3$ -alkyl, ringen A er usubstituert eller substituert med 1 - 2 substituenten valgt fra gruppen bestående av halogen,  $C_1$ - $C_3$ -alkylthio,  $C_1$ - $C_3$ -alkoxy,  $C_1$ - $C_3$ -alkyl, hydroxy, nitro og trifluormethyl, eller A er en fenylrest, i hvilken to C-naboatomer er forbundet gjennom en methylen-dioxy- eller ethylendioxygruppe, og fenylringen B er usubstituert eller substituert med 1 - 3 substituenten valgt fra gruppen bestående av  $C_1$ - $C_3$ -alkyl,  $C_1$ - $C_3$ -alkoxy, halogen og trifluormethyl,

såvel som deres optiske isomerer og syreaddisjonssalter av forbindelsene av generell formel I, k a r a k t e r i - s e r t ved at et amin av formel II



15 hvori A, B,  $R_1$  og  $R_2$  har de ovenfor angitte betydninger, eller deres syreaddisjonssalter, på i og for seg kjent måte omsettes med en carboxylsyre eller et reaktivt carboxylsyrederivat av generell formel III



25 hvori  $R_3$  har den ovenfor angitte betydning og Y betegner hydroxy, halogen, en lavmolekylær alkoxygruppe eller O-CO-Z, hvori Z betegner  $R_3$  eller en lavmolekylær alkoxygruppe, i et inert løsningsmiddel ved temperaturer mellom  $-30^{\circ}\text{C}$  og det anvendte løsningsmiddels kokepunkt, ved normaltrykk eller ved forhøyet trykk, under dannelse av en forbindelse av generell formel I hvori A, B,  $R_1$ ,  $R_2$  og  $R_3$  er som ovenfor angitt, og at en forbindelse hvori  $R_2$  betegner hydrogen, eventuelt overføres i en forbindelse hvori  $R_2$  betegner lavmolekylær alkyl, at det i ringen A på i og for seg kjent måte eventuelt innføres klor, brom eller nitro, eventuelt at den racemiske blanding spaltes i optiske isomerer, og eventuelt at den dannede base overføres i et syreaddisjonssalt eller at den frie base isoleres fra syreaddisjonssaltet.

30

35