



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

224646

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³

C 07 D 243/02

(22) Přihlášeno 12 03 82
(21) (PV 1739-82)

(32) (31)(33) Právo přednosti od 12 03 81
(620) Maďarská lidová republika

(40) Zveřejněno 28 01 83

(45) Vydáno 15 01 86

(72) Autor vynálezu

(73) Majitel patentu

KÖRÖSI JENŐ dr., LÁNG TIBOR dr., ANDRÁSI FERENC dr.,
SZÉKELY JÓZSEF dr., HÁMORI TAMÁS, BALOGH TIBOR dr., ILA LAJOS,
GOLDSCHMIDT KATALIN dr., SINEGER ELEONORA dr., MORÁVCSIK IMRE,
BUDAPEŠT (MLR)

EGYT GYÓGYSZERVEGYÉSZETI GYÁR, BUDAPEŠT (MLR)

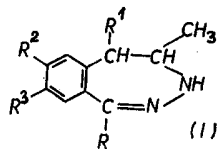
(54) Způsob výroby nových derivátů 3,4-dihydro-5H-2,3-benzodiazepinu

1

Tento vynález se týká způsobu výroby nových derivátů 3,4-dihydro-5H-2,3-benzodiazepinu.

Je známo, že se 1-(3,4-dimethoxyfenyl)-3-acetyl-4-methyl-5-ethyl-7,8-dimethoxy-3,4-dihydro-5H-2,3-benzodiazepin může vyrábět katalytickou hydrogenací odpovídajícího 4-methylidenového derivátu (Acta Chim. /Budapešť/ 83, 115 /1974/). Další tři sloučeniny se mohou také vyrábět reakcí odpovídajících bromalkylbenzofenonových derivátů s hydrazinem a 2-hydroxyethylhydrazinem (Rec. Trav. Chim. 84, 663 /1965/). Některé další deriváty 3,4-dihydro-5H-2,3-benzodiazepinu nesubstituované v poloze 1 byly také popsány (Chem. Ber. 92, 2 012 /1962/; Synthesis 1973, 159 a 1977, 1; Helv. Chim. Acta 59, 2 786 /1976/). Nové sloučeniny vyráběné způsobem podle vynálezu se liší od známých derivátů uvedených výše.

Podle znaku tohoto vynálezu se vyrábějí nové deriváty 3,4-dihydro-5H-2,3-benzodiazepinu obecného vzorce I



kde

R představuje fenylovou skupinu, která popřípadě obsahuje jeden nebo dva substituenty vybrané ze souboru zahrnujícího halogen, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu, s 1 až 4 atomy uhlíku a benzyloxyskupinu, furylovou nebo thienylovou skupinu,

R^1 představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, R^2 a R^3 znamenají vždy atom vodíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkoxy skupinu se 4 až 7 atomy uhlíku nebo benzyloxyskupinu, a jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami.

Výraz "atom halogenu" používaný v popise a předmětu vynálezu zahrnuje všechny čtyři atomy halogenu, jako fluor, chlor, brom a jod a s výhodou představuje chlor. Výraz "alkoxy skupina s 1 až 4 atomy uhlíku" se týká přímých nebo rozvětvených alkoxy skupin s 1 až 4 atomy uhlíku, například methoxy skupiny, ethoxy skupiny, n-propoxy skupiny, isopropoxy skupiny atd. Výraz "alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku" zahrnuje přímé nebo rozvětvené nasycené uhlovodíkové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, například methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl atd. Z cykloalkoxy skupin se 4 až 7 atomy uhlíku je třeba jmenovat cyklobutyloxyskupinu, cyklopentyloxyskupinu a cyklohexyloxyskupinu.

R^1 představuje s výhodou atom vodíku, methylovou nebo ethylovou skupinu. R^2 a R^3 jsou s výhodou alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, zvláště methoxy skupiny. Substituenty R^2 a R^3 mohou být shodné nebo odlišné.

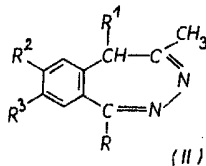
R znamená s výhodou fenylovou skupinu, která obsahuje jeden nebo dva halogeny a/nebo alkoxy substituent (a/nebo alkoxy substituenty) s 1 až 4 atomy uhlíku a představuje zvláště 3-chlorfenylovou nebo 3,4-dimethoxyfenylovou skupinu.

Výhodnými představiteli sloučenin obecného vzorce I jsou ty sloučeniny, které jsou popsány v příkladech.

Zvláště výhodným představitelem nových sloučenin obecného vzorce I je 1-(3-chlorfenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-3,4-dihydro-5H-2,3-benzodiazepin a jeho farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou.

Farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou odvozené od sloučenin obecného vzorce I mohou vzniknout s anorganickými nebo organickými kyselinami běžně používanými pro tyto účely, například s kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou bromovodíkovou, kyselinou sírovou, kyselinou fosforečnou, kyselinou chloristou, kyselinou maleinovou, kyselinou fumarovou, kyselinou mléčnou a podobně.

Podstata výroby nových derivátů 3,4-dihydro-5H-2,3-benzodiazepinu obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinami způsobem podle vynálezu spočívá v tom, že se derivát 5H-2,3-benzodiazepinu obecného vzorce II



kde

R, R^1 , R^2 a R^3 mají význam uvedený výše,

redukuje ve vhodném rozpouštědle anorganickým nebo organickým hydridem a/nebo komplexním hydridem kovu, a je-li zapotřebí, sloučenina obecného vzorce I takto získaná se převede na její farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou, nebo se ze své soli uvolní volná báze obecného vzorce I nebo se sůl derivátu 3,4-dihydro-5H-2,3-benzodiazepinu obecného vzorce I převede na jinou adiční sůl s kyselinou.

S překvapením bylo objeveno, že biologické účinky nových sloučenin obecného vzorce I významně překračují účinky derivátu 5H-2,3-benzodiazepinu (tofizopamu, 1-(3,4-dimethoxyfenyl)-4-methyl-5-ethyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepinu, maďarský patent č. 155 572).

Selektivní redukce sloučenin obecného vzorce II se může provádět známými hydridy a komplexními hydridy kovů. K tomuto účelu se s výhodou používají tyto redukční prostředky: hydrid sodný, hydrid lithný, hydrid vápenatý, diboran, silan, diethylsilan, lithiumaluminiumhydrid, borhydrid draselný, borhydrid sodný, natriumborhydrid aluminiumchlorid, natrium-dihydro-bis(2-methoxyethoxy)aluminát, natriumkyanborhydrid, lithiumtrimethoxyaluminiumhydrid, natriumborhydrid triethylxoniumfluorborát nebo natriumacyloxyborhydrid.

Redukce se s výhodou provádí v rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel. K tomuto účelu se s výhodou používají tato rozpouštědla: voda, ethery, alkoholy, primární aminy, aromatické uhlovodíky, chlorované alifatické uhlovodíky, alifatické karboxylové kyseliny a pyridin.

Reakční prostředí běžně použité závisí na redukčním prostředku. Je výhodné, aby se redukce prováděla v rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel, které nereagují s použitým hydridem nebo komplexním hydridem kovu nebo s ním reagují jen velmi pomalu.

Reakční teplota se mění mezi asi 10 a 100 °C. Redukčního prostředku se s výhodou používá v přebytku 50 až 300 %.

Takto získané sloučeniny obecného vzorce I se mohou převést, je-li to žádoucí, na adiční soli s kyselinami a to známými způsoby. Vznik solí může také sloužit pro čištění sloučenin obecného vzorce I. V tomto případě se s výhodou připravují soli sloučenin obecného vzorce I tvořené s kyselinou rhodanovodíkovou, kyselinou p-toluensulfonovou nebo kyselinou chloristou a báze obecného vzorce I se mohou uvolnit z těchto solí působením vhodné silné báze, například hydroxidu alkalického kovu nebo uhličitanu alkalického kovu a podobně, a je-li zapotřebí, tyto báze se převedou opět v jiné adiční soli s kyselinami.

Výchozí látky obecného vzorce II jsou známé sloučeniny nebo se mohou vyrobit metodami popsanými v literatuře (maďarský patentový spis č. 155 572; publikovaná maďarská patentová přihláška č. T/21 372; Chem. Ber. 107, 3 883 (1974)).

Na základě výsledků farmakologických studií bylo zjištěno, že nové deriváty 3,4-dihydro-5H-2,3-benzodiazepinu podle vynálezu mají významné účinky na centrální nervový systém (například způsobují pokles spontánní motorické aktivity, mají analogický, narkotický potenciační účinek a podobně).

Farmaceutické účinky nových sloučenin podle vynálezu jsou v následující tabulce. Účinky několika reprezentantů sloučenin obecného vzorce I na obecné chování testovaných zvířat, stejně jako údaje týkající se narkotický potenciačního účinku, jsou uvedeny v tabulce 1.

T a b u l k a 1

Sloučenina (čís. pří- kladu)	Obecné chování (Dávkování: 100 mg/kg i.p., myši)	Narkotický potenciační účinek		
		mg/kg p.o.	Vzrůst (%)	Relativní účinek
tofizopam	pokles SMA	25	81	1,0
		50	114	1,0
3	silný pokles SMA	25	294	3,63
	silný pokles SMA	50	825	7,24
9	silný pokles SMA	50	327	2,87
10	silný pokles SMA	50	283	2,48
11	pokles SMA	50	260	2,28
12	silný pokles SMA	50	382	3,35

T a b u l k a 1 - pokračování

Sloučenina (čís. pří- kladu)	Obecné chování (Dávkování: 100 mg/kg i.p., myši)	Narkoticky potenciační účinek		
		mg/kg p.o.	Vzrůst (%)	Relativní účinek
15	pokles SMA	50	131	1,15
16	bez symptomu	50	315	2,76
17	bez symptomu	50	600	5,26
18	bez symptomu	50	440	3,86
19	pokles SMA	50	122	1,07
20	pokles SMA	50	300	2,63
21	pokles SMA	50	280	2,46

Vysvětlivky:

tofizopam: 1-(3,4-dimethoxyfenyl)-4-methyl-5-ethyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin

SMA = spontánní motorická aktivita

Poznámka:

Narkoticky potenciační účinek se studuje na myších. Sloučeniny se orálně podávají v dávkách 25 a 50 mg/kg. Po třiceti minutách se zvířatům intravenózní injekcí podá 50 mg/kg natriumhexobarbitalu. Vypočítá se procento prodloužení období narkózy, ve srovnání s hodnotou pozorovanou u kontrolní skupiny ošetřené samotným natriumhexobarbitalem. Tofizopam se používá jako referenční látka.

Údaje pozorované při testu "bojovnosti myší" jsou shrnuty v tabulce 2.

T a b u l k a 2

Sloučenina (čís. příkladu)	Test "bojovnosti myší"		
	Dávka (mg/kg, p.o.)	Inhibice (%)	Relativní účinek
tofizopam	25	37	1,0
	50	59	1,0
	100	90	1,0
3	25	64	1,73
	50	100	1,70
12	50	73	1,24
16	100	90	1,00
20	100	90	1,00

Poznámka:

Trankvilizační účinek se studuje podle metody, kterou popsal Tedeschi a spol. (test "bojovnosti myší", J. Pharm. Exp. Ther. 25, 28 /1959/).

Některé sloučeniny obecného vzorce I, například deriváty vyrobené podle příkladů 1,

13, 14 a 15, mají kromě trankvilizačních vlastností analgetický účinek řádově stejné velikosti jako amidazofen (Fed. Proc. 18, 412 /1959/).

Údaje z výše uvedených tabulek jasně dokládají, že nové sloučeniny podle vynálezu mají výhodné biologické vlastnosti převyšující vlastnosti tofizopamu.

Podle dalšího znaku tohoto vynálezu se připravují nové farmaceutické prostředky obsahující jako účinnou látku alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I nebo jeho farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou společně s běžným inertním netoxickým pevným nebo kapalným nosičem a/nebo přísadou.

Farmaceutické prostředky mohou se zpracovávat na pevné formy (jako tablety, potažené tablety, kapsle a podobně) nebo na kapalné formy (jako například roztoky, suspenze, emulze atd). Nosiči mohou být takové látky, které se běžně používají ve farmacii (například škrob, stearat hořečnatý, uhličitan hořečnatý, mastek, stearin, želatina, laktóza, celulóza, uhličitan vápenatý, polyvinylpyrrolidon, voda, polyalkylenglykol a podobně).

Prostředky mohou také obsahovat vhodné přísady (například suspendační, emulgační, stabilizační prostředky, pufry a podobně) a terapeuticky hodnotné další prostředky.

Prostředky mohou být přítomny ve formě orálně, parenterálně nebo rektálně přijatelných preparátů.

Farmaceutické prostředky se mohou připravovat metodami obecně použitelnými ve farmaceutickém průmyslu.

Vynález je objasněn v detailech pomocí následujících příkladů, které vynález žádným způsobem neomezuje. Sloučeniny jsou identifikovány elementární analýzou (maximální odchylka od vypočtených hodnot: $\pm 0,3\%$), a IČ, $^1\text{H-NMR}$ a/nebo hmotnostní spektroskopií. IČ a $^1\text{H-NMR}$ spektra dokazují, že když se u sloučenin obecného vzorce I tvoří soli, proton je vázán na N-3 atom.

P ř í k l a d 1

Způsob výroby hydrochloridu 1-(3,4-dimethoxyfenyl)-4-methyl-5-ethyl-7,8-dimethoxy-3,4-dihydro-5H-2,3-benzodiazepinu

Směs 100 g (0,26 mol) 1-(3,4-dimethoxyfenyl)-4-methyl-5-ethyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepinu, 30 g (0,8 mol) borhydridu sodného a 150 ml pyridinu se míchá na vodní lázni v pětilitrové baňce s kulatým dnem. Získá se roztok obsahující pouze nepatrné množství pevného bromidu sodného. Zahřívání se potom ukončí a k roztoku se přikape 150 ml vody. Nastane silný vývoj plynu (vodíku) a vnitřní teplota poklesne na 60°C . K reakční směsi se potom přidá 1 400 ml vody a během jedné hodiny se přikape 600 ml vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové, který obsahuje 260 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové, za teploty mezi 8 a 15°C . Krystalická reakční směs se míchá další 2 hodiny, potom filtruje, čtyřikrát promyje vždy 50 ml ledově chladné vody a suší. Získá se 111,34 g (99,4 %) požadované sloučeniny (světlé žlutavého surového produktu, který se rozkládá při 218 až 220°C). Provede-li se rekrystalizace z isopropylalkoholu nebo bezvodého ethanolu, teplota rozkladu vzroste na 222 až 224°C . Výtěžek rekrystalizace se může zvýšit přidávkou ethylacetátu, acetonu nebo diethyletheru do směsi.

Provede-li se rekrystalizace z vody, získaný produkt obsahuje 3 moly krystalické vody a rozkládá se podobně při 222 až 224°C .

Stejný produkt se může získat v podobném výtěžku, když se jako výchozí látky použije - místo 5H-2,3-benzodiazepinové báze - příslušné množství jejího hydrochloridu.

P ř í k l a d 2

Způsob výroby 1-(3,4-dimethoxyfenyl)-4-methyl-5-ethyl-7,8-dimethoxy-3,4-dihydro-5H-2,3-benzodiazepinu

K suspenzi 42,1 g (0,1 mol) hydrochloridu 1-(3,4-dimethoxyfenyl)-4-methyl-5-ethyl-7,8-dimethoxy-3,4-dihydro-5H-2,3-benzodiazepinu ve 400 ml vody (nebo k roztoku této sloučeniny v horké vodě) se po malých částech přidá 8 g uhličitanu draselného. Požadovaná sloučenina se oddělí ve formě krystalů obsahujících 1 mol krystalické vody. Produkt se odfiltruje, promyje pětkrát vždy 15 ml vody zbavené chloru a suší. Získá se 34 g (85 %) požadované sloučeniny. Bílý surový produkt zmenšuje objem od 75 °C, mezi 105 a 115 °C má formu bublinovatého koagulátu.

Rekrystalizace sloučeniny z alkoholů (například methanolu, bezvodého ethanolu, isopropylalkoholu) se s výhodou provádí po odstranění krystalové vody. Tímto způsobem se získá surová sloučenina sumárního vzorce $C_{22}H_{28}N_2O_4$, která taje při 120 až 122 °C.

Místo použití uhličitanu draselného se k uvolnění báze může použít také uhličitán sodný, hydrogenuhličitán sodný nebo hydroxid amonný.

Výtěžek uvedený výše se může zvýšit protřepáním roztoku sloučeniny z příkladu 1 v chloroformu nebo methylenchloridu s vodným roztokem některé z anorganickýchází uvedených výše nebo pokud se uvolnění provádí v methanolu, ethanolu nebo isopropylalkoholu s organickouází, například triethylaminem nebo pyridinem.

P ř í k l a d 3

Způsob výroby 1-(3-chlorfenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-3,4-dihydro-5H-2,3-benzodiazepinu

Do 750 ml baňky s kulatým dnem, vybavené míchadlem, kapací nálevkou a zpětným chladičem se vnese 9,87 g (0,03 mol) 1-(3-chlorfenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepinu, 25 ml pyridinu a 4,5 g (0,12 mol) borhydridu sodného a reakční směs se míchá při 95 až 100 °C na vodní lázni po dobu 4 hodin. Dostane se žlutavý roztok obsahující určité množství nezreagovaného borhydridu sodného, ke kterému se přikape 25 ml vody během 30 minut za chlazení. K reakční směsi se během jedné hodiny přikape za chlazení ledem a míchání směs 56 ml (0,7 mol) koncentrované kyseliny chlorovodíkové a 110 ml vody.

Když bylo již přidáno 60 ml výše uvedené směsi, z roztoku se začne oddělovat beztvář hmota. Potom se přeruší chlazení a směs se míchá dalších 30 minut za teploty místnosti. Velká část beztvář měkké sraženiny se rozpustí. Surový konečný produkt se dostane, když se k roztoku během 15 minut přikape 60 ml vodného roztoku hydroxidu sodného obsahujícího 20 g (0,5 mol) hydroxidu sodného. Oddělený produkt je měkký, avšak během dalšího míchání tuhne. Beztvář hmota se rozmačká, odfiltruje, čtyřikrát promyje vždy 20 ml vody a nakonec suší při 50 až 60 °C. Výtěžek je 9,6 g (96,5 %), teplota tání: 116 až 120 °C.

Surový produkt se získá s obdobně vysokým výtěžkem, pokud se reakční směs po její alkalizaci podrobí extrakci, například chloroformem.

Surový produkt se rekrystaluje z 30 ml isopropylalkoholu. Výtěžek je 8,5 g (85,5 %). Bílý produkt taje za teploty 121 až 123 °C. Sumární vzorec: $C_{18}H_{19}ClN_2O_2$.

Hydrochlorid tohoto produktu sumárního vzorce $C_{18}H_{19}ClN_2O_2 \cdot HCl$ taje při 216 až 218 °C (z isopropylalkoholu nebo ze směsi isopropylalkoholu s ethylacetátem).

Jako reakčního prostředí se může použít místo pyridinu jiného rozpouštědla (například methanolu, primárních aminů kyseliny octové (příklad 6) nebo jejich směsi s methylenchloridem nebo ethylenchloridem).

Příklad 4

Způsob výroby 1-(3,4-dimethoxyfenyl)-4-methyl-5-ethyl-7,8-dimethoxy-3,4-dihydro-5H-2,3-benzodiazepinu

70 % benzenový roztok 90 ml (0,6 mol) $\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$ se zředí 90 ml benzenem. Roztok takto získaný se přidá během 20 minut za míchání k roztoku 114,6 g (0,3 mol) 1-(3,4-dimethoxyfenyl)-4-methyl-5-ethyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepinu v 500 ml benzenem. Vnitřní teplota vystoupí na 33 až 35 °C. Reakční směs se zahřeje k varu během 30 minut (vývoj plynu se zastaví), opět ochladí na 20 °C a přikape se 450 ml 20% roztoku hydroxidu sodného (nebo v případě sloučeniny obsahující fenolické hydroxyskupiny vodného roztoku uhličitanu sodného). Dostane se dvoufázová světle žlutavá směs.

Benzenová fáze se oddělí, čtyřikrát protřepe vždy s 350 ml vody, suší bezvodým síranem hořečnatým a odpaří. Odparek o hmotnosti 120 g takto získaný se rekrystaluje ze 100 ml methanolu. Výtěžek je 106,5 g (91,5 %) požadované sloučeniny sumárního vzorce $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$. Teplota tání: 118 až 120 °C.

Provede-li se rekrystalizace z isopropylalkoholu, teplota tání vzroste na 121 až 123 °C.

Příklad 5

Způsob výroby hydrobromidu 1-(3,4-dimethoxyfenyl)-4-methyl-5-ethyl-7,8-dimethoxy-3,4-dihydro-5H-2,3-benzodiazepinu

K roztoku 3,84 g (0,01 mol) sloučeniny vyrobené podle příkladu 4 v 25 ml isopropylalkoholu se přidá 1,1 ml 48 % vodné kyseliny bromovodíkové (nebo isopropylalkoholu obsahujícího 0,01 mol bromovodíku, nasyceno plynným bromovodíkem). Reakční směs se ochladí a promyje malým objemem isopropylalkoholu. Dostane se 4,15 g (90 %) požadované sloučeniny sumárního vzorce $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{HBr}$. Tento produkt se rozkládá za teploty 210 až 213 °C. Po rekrystalizaci z isopropylalkoholu se sloučenina rozkládá při 214 až 215 °C.

Sůl se může také připravovat ze surové báze za použití ethylacetátu, směsi isopropylalkoholu a acetonu nebo isopropylalkoholu a diethyletheru jako prostředí místo isopropylalkoholu.

Příklad 6

Způsob výroby 1-(3,4-dimethoxyfenyl)-4-methyl-5-ethyl-7,8-dimethoxy-3,4-dihydro-5H-2,3-benzodiazepinu

K roztoku 3,82 g (0,01 mol) 1-(3,4-dimethoxyfenyl)-4-methyl-5-ethyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepinu v 38 ml ledové kyseliny octové se přikape roztok 3 g borhydridu sodného v 10 ml vody během 2 hodin za teploty 3 až 8 °C při míchání. Potom se reakční směs míchá dalších 5 hodin při 20 až 25 °C a odpaří ve vakuu. Odparek o hmotnosti 18 g se rozpustí v 30 ml vody a k roztoku se přidá 10 ml 40% roztoku hydroxidu sodného. Produkt oddělený v jemné formě se krystaluje po ochlazení. Výtěžek je 3,1 g. Produkt zmenšuje objem od 75 °C. Čistý produkt se může získat zpracováním jak je popsáno v příkladě 2. Výtěžek je 2,29 g. Teplota tání 120 až 122 °C. Sumární vzorec: $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$.

P ř í k l a d 7

Čištění sloučenin obecného vzorce I přes jejich dobře krystalovatelné soli

Sloučeniny obecného vzorce I, které mají nízkou teplotu tání, nebo jsou znečištěny výchozími látkami, se mohou čistit nejen sloupcovou chromatografií, ale také přes jejich soli, které tvoří s kyselinou rhodanovodíkovou, p-toluensulfonovou nebo chloristou. Rhodanát sloučeniny podle příkladu 2, sumárního vzorce $C_{22}H_{28}N_2O_4 \cdot HSCN$, se rozkládá za teploty 214 až 216 °C (vyrábí se reakcí čisté nebo surové sloučeniny podle příkladu 2 s rhodanátem amonným a potom se zrekrytaluje z vody nebo vodného roztoku obsahujícího 90 % isopropylalkoholu). p-Toluensulfonát této sloučeniny sumárního vzorce $C_{22}H_{28}N_2O_4 \cdot C_7H_8O_3S$ taje při 173 až 175 °C (vyrábí se ze sloučeniny z příkladu 2 v acetonu). Chloristan sumárního vzorce $C_{22}H_{28}N_2O_4 \cdot HClO_4$ se rozkládá při 215 až 217 °C (vyrábí se ze sloučeniny podle příkladu 2 v isopropylalkoholu a rekrystaluje z 90% isopropylalkoholového roztoku).

Z těchto solí se mohou uvolnit báze například metodou popsanou v příkladu 2.

P ř í k l a d y 8 až 21

Sloučeniny obecného vzorce I uvedené v tabulce 3 se mohou vyrobit metodami popsanými v příkladech 1 až 7.

Vysvětlění symbolů použitých v tabulce 3:

d. = teplota rozkladu

Písmena v závorkách = rozpouštědla použita pro rekrystalizaci:

(a) = isopropylalkohol

(b) = 50% ethanol

(c) = ethanol nebo bezvodý ethanol

(d) = směs isopropylalkoholu a ethylacetátu, acetonu nebo diethyletheru

(e) = 90% isopropylalkohol

Me = methyl

Et = ethyl

iPr = isopropyl

nBu = n-butyl

Tabulka 3

Čís. příkladu	R	R ¹	R ²	R ³	Metoda (číslo příkladu)	Sumární vzorec báze nebo soli	Teplota tání (°C) (rekrytalizace)
8	3-hydroxy-4-iso- propoxyfenyl	Et	MeO	iPrO	3	C ₂₆ H ₃₆ N ₂ O ₄	124 až 126 (a)
9	3,4-dimethoxy- fenyl	Et	cyklopen- tyloxy	MeO	3	C ₂₆ H ₃₄ N ₂ O ₄	102 až 104 (b)
10	2-furyl	H	MeO	MeO	3	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₃	148 až 150 (c)
11	2-thienyl	H	MeO	MeO	3	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₂ S	151 až 153 (c)
12	3-fluorfenyl	H	MeO	MeO	3	C ₁₈ H ₁₉ FN ₂ O ₂	118 až 120 (c)
13	3-methoxy-4-n- butoxyfenyl	Et	MeO	nBuO	4, 5	C ₂₈ H ₄₀ N ₂ O ₄ .HCl	147 až 149 (d)
14	3-methoxy-4-benzyl- oxyfenyl	Et	MeO	PhCH ₂ O	4, 5	C ₃₄ H ₃₆ N ₂ O ₄ .HCl	208 až 210 d. (c)
15	3,4-dimethoxyfenyl	Me	MeO	MeO	1	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₄ .HCl	232 až 233 d. (e)
16	2-chlorfenyl	Et	MeO	MeO	3	C ₂₀ H ₂₃ ClN ₂ O ₂	177 až 179 (c)
17	3,4-dimethoxyfenyl	nBu	MeO	MeO	3	C ₂₄ H ₃₂ N ₂ O ₄	88 až 90 (b)
18	2-chlorfenyl	H	MeO	MeO	3	C ₁₈ H ₁₉ ClN ₂ O ₂	126 až 128 (c)
19	3-chlorfenyl	Me	MeO	MeO	3	C ₁₉ H ₂₁ ClN ₂ O ₂	124 až 126 (c)
20	3,5-dichlorfenyl	H	MeO	MeO	3	C ₁₈ H ₁₇ Cl ₂ N ₂ O ₂	140 až 142 (c)
21	3-chlorfenyl	H	EtO	EtO	3	C ₂₀ H ₂₃ ClN ₂ O ₂	116 až 118 (b)

P ř í k l a d 22

Způsob přípravy farmaceutických prostředků

Tablety obsahující 20 mg účinné složky /například 1-(3-chlorfenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-3,4-dihydro-5H-2,3-benzodiazepinu/ se připraví o sobě známým způsobem. Složení jedné tablety je toto:

Účinná složka	20,0 mg
Stearát hořečnatý	1,0 mg
Stearín	1,0 mg
Mastek	2,0 mg
Želatina	3,5 mg
Kukuřičný škrob	20,5 mg
Laktóza	122,0 mg
Mikrokryсталická celulóza	10,0 mg
	180,0 mg

P ř í k l a d 23

Způsob přípravy farmaceutických prostředků

Dražé obsahující 20 mg účinné složky /například 1-(3-chlorfenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-3,4-dihydro-5H-2,3-benzodiazepinu/ se připraví o sobě známým způsobem. Složení jádra dražé je toto:

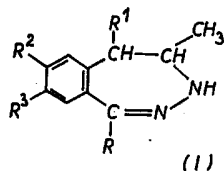
Účinná látka	20,0 mg
Kukuřičný škrob	16,0 mg
Stearát hořečnatý	1,0 mg
Laktóza	38,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	5,0 mg
	80,0 mg

Jádra dražé se potáhnou vrstvou obsahující mastek a cukr. Hmotnost dražé po konečné úpravě je 120 mg.

Jiné sloučeniny obecného vzorce I mohou také sloužit jako účinné složky farmaceutických prostředků.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob výroby nových derivátů 3,4-dihydro-5H-2,3-benzodiazepinu obecného vzorce I

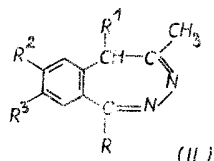


kde

R představuje fenylovou skupinu, která popřípadě obsahuje jeden nebo dva substituenty vybrané ze souboru zahrnujícího halogen, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a benzyloxyskupinu, furylovou nebo thienylovou skupinu,

R^1 představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,
 R^2 a R^3 znamenají vždy atom vodíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkoxy skupinu
 se 4 až 7 atomy uhlíku nebo benzyloxy skupinu,

a jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami, vyznačující se tím, že se derivát 5H-2,3-Benzodiazepinu obecného vzorce II



kde

R , R^1 , R^2 a R^3 mají význam uvedený výše,

redukuje ve vhodném rozpouštědle anorganickým nebo organickým hydridem a/nebo komplexním hydridem kovu, a je-li zapotřebí, sloučenina obecného vzorce I takto získaná se převede na její farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou, nebo se ze své soli uvolní volná báze obecného vzorce I nebo se sůl derivátu 3,4-dihydro-5H-2,3-benzodiazepinu obecného vzorce I převede na jinou adiční sůl s kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako redukční prostředek použije hydrid sodný, hydrid lithný, hydrid vápenatý, dibornan, silan, diethylsilan, lithium-aluminiumhydrid, borhydrid, draselný, natriumborhydrid, aluminiumchlorid, natriumdihydro-bis(2-methoxyethoxy)aluminát, natriumkyanborhydrid, lithiumtrimethoxyaluminiumhydrid, natriumborhydrid triethyloxoniumfluorborát nebo natriumacyloxyborhydrid.

3. Způsob podle bodu 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se reakce provádí v rozpouštědle nebo ve směsi rozpouštědel, která nereagují s použitým hydridem nebo komplexním hydridem kovu nebo s touto sloučeninou reagují jen velmi pomalu.