



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) UTLEGNINGSSKRIFT (11) Nr. 162115

(51) Int. Cl.⁴ C 07 D 243/00

(21) Patentsøknad nr. 852973

(22) Inngivelsesdag 26.07.85

(24) Løpedag 26.07.85

(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(71)(73) Søker/Patenthaver EGIS GYOGYSZERGYAR,
30-38 Kereszturi ut,
H-1106 Budapest, Ungarn.

(83)

(86) Internasjonal søknad nr. -

(86) Internasjonal inngivelsesdag -

(85) Videreføringsdag -

(41) Alment tilgjengelig fra 28.01.86

(44) Utlegningsdag 31.07.89

(72) Oppfinner TIBOR LANG, Budapest, JENO KORDSI,
Budapest, FERENC ANDRASI, Budapest, PETER BOTKA,
Budapest, TAMAS HAMORI, Budapest, PAL BERZSENYI,
Budapest, KATALIN GOLDSCHMIDT, Budapest,
GABOR ZOLYOMI, Budapest, ISTVAN ELEKES, Budapest,
ZSUZSANNA LANG, Budapest, Ungarn.

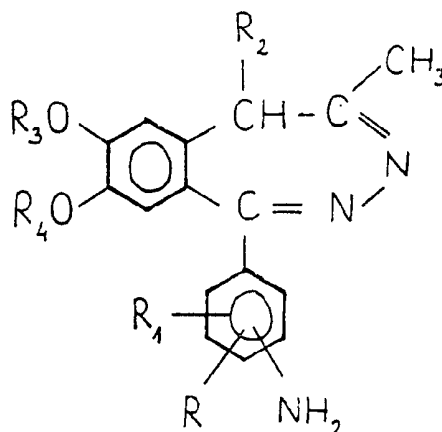
(74) Fullmektig Tandbergs Patentkontor A-S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 27.07.84, HU, nr. 2882/84.

(54) Oppfinnelsens benevnelse ANALOGIFREMANGSMÅTE VED FREMSTILLING AV TERAPEUTISK
AKTIVE 5H-2,3-BENZODIAZEPINDERIVATER.

(57) Sammendrag

Nye 5H-2,3-benzodiazepiner av generell
formel I



hvor

R og R₁ hver betegner hydrogen, klor, C₁₋₄-alkyl
eller C₁₋₄-alkoxy,

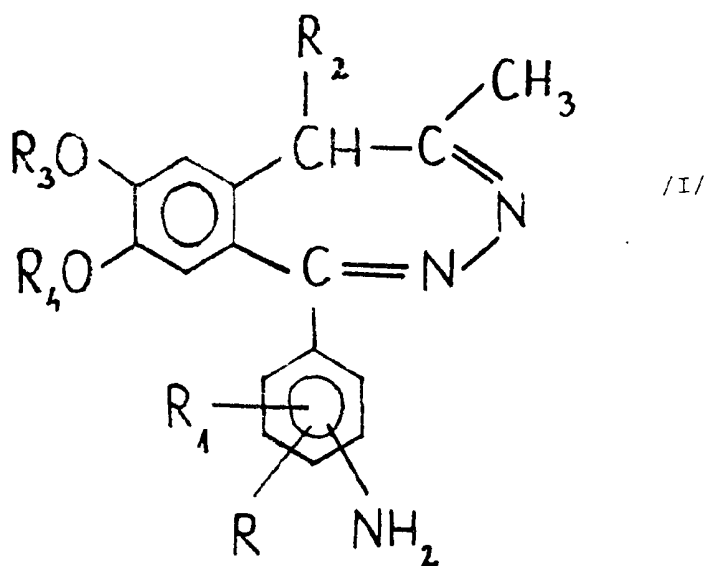
R₂ betegner hydrogen eller C₁₋₄-alkyl,

R₃ og R₄ betegner hver C₁₋₄-alkyl, eller betegner
sammen metylen,

og farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter derav,
utviser terapeutisk aktivitet. Fremstilling av for-
bindelsene er beskrevet.

(56) Anførte publikasjoner Norsk (NO) patent nr. 152048,
USA (US) patent nr. 4322346.

Foreliggende oppfinnelse angår en analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive 5H-2,3-benzodiazepiner av generell formel I og farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter derav,



hvor

R og R₁ hver betegner hydrogen, klor, C₁₋₄-alkyl eller C₁₋₄-alkoxy,

R₂ betegner hydrogen eller C₁₋₄-alkyl,

R₃ og R₄ betegner hver C₁₋₄-alkyl, eller betegner sammen metylen.

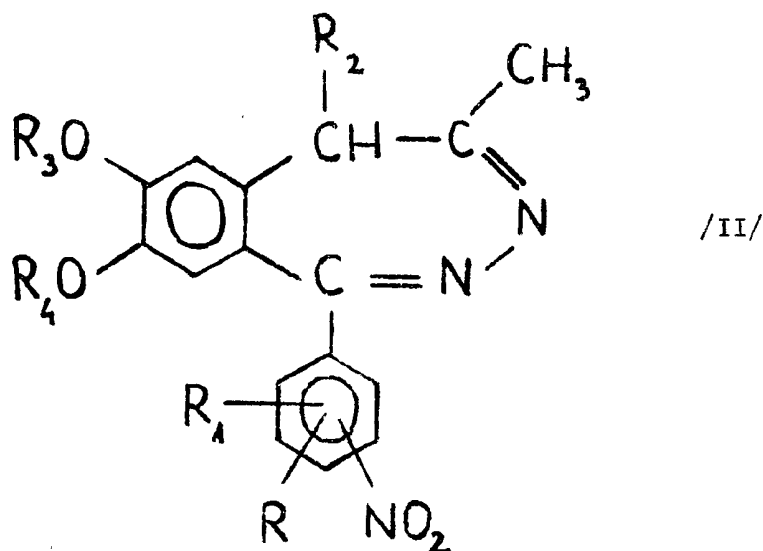
I de foregående definisjoner angir uttrykket "C₁₋₄-alkyl" rettkjededede eller forgrenede mettede alifatiske hydrocarbylgrupper med fra 1 til 4 carbonatomer (f.eks. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl etc.). Uttrykket "C₁₋₄-alkoxy" angir rettkjededede eller forgrenede alkoxygrupper inneholdende 1 til 4 carbonatomer (f.eks. methoxy, ethoxy, n-propoxy isopropoxy etc.).

De farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter av forbindelsene av generell formel I kan dannes med uorganiske eller organiske syrer som generelt anvendes for dette formål, f.eks. med hydrogenklorid, hydrogenbromid, svovelsyre, fosforsyre, perklorsyre, maleinsyre, fumarsyre, ravsyre, p-toluen-sulfonsyre, melkesyre etc.

Forbindelsene av generell formel I har verdifulle farmasøytiske egenskaper. De utviser signifikant sentralnervesystemaktivitet og utviser i særdeleshet antiaggressivitet, anxiolytisk, narkosepotentierende og hypnotisk effekt.

5H-2,3-benzodiazepiner er tidligere blitt beskrevet i litteraturen (US patentskrift 3 736 315 og belgisk patentskrift 879 404) og de farmasøytiske egenskaper av disse derivater utviser store forskjeller fra de som utvises av 1,4-benzodiazepiner. Lik disse har de nye 5H-2,3-benzodiazepiner ingen muskelrelakserende eller spasmolytisk effekt og fremkaller ingen koordineringsproblemer.

Analogifremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er kjennetegnet ved at en forbindelse av generell formel II



hvor R , R_1 , R_2 , R_3 og R_4 har de ovenfor angitte betydninger, reduseres i et organisk løsningsmiddel, og om ønsket, at den således erholdte forbindelse av generell formel I omdannes til et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt, eller at en fri base av generell formel I frigis fra dets salt og omdannes til et annet syreaddisjonssalt.

Som organisk løsningsmiddel foretrekkes det å anvende en C_{1-4} -alkohol, dioxan, tetrahydrofuran, benzen, toluen, xylen, dimethylformamid, dimethylacetamid eller en blanding derav.

Ifølge en foretrukket utførelsesform av fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen oppløses en forbindelse av generell formel II i dimethylformamid og underkastes katalytisk hydrogenering. Reaksjonen utføres fortrinnsvis ved romtemperatur. Som katalysator kan palladium på carbon, platina eller Raney-nikkel anvendes.

Reaksjonsblandingen kan opparbeides etter kjente metoder, f.eks. ved filtrering av katalysatoren, fordampning av løsningsmiddelet i vakuum og rensing av residuet ved omkrystallisering og/eller oppslutning. For omkrystalliseringen kan fortrinnsvis lavere-alkoholer anvendes.

Ved den ovenfor angitte reaksjon reduseres bare nitrogruppen av 5H-2,3-benzodiazepinene av generell formel II, i motsetning til 1,4-benzodiazepinene hvor $C=N$ dobbeltbindingen i lignende stilling mettes ved den katalytiske hydrogenering, (J. Org. Chem. 28, 2455 (1963), Coll. Czech. Chem. Comm. 31, 1264 (1966)).

Ifølge en annen foretrukket utførelsesform av fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen suspenderes utgangsforbindelsene av generell formel II i en lavere-alkohol, og reduseres med hydrazin eller hydrazinhydrat i nærvær av en katalysator. For denne reaksjon kan 98 til 100% hydrazinhydrat anvendes, og som katalysator kan anvendes palladium på carbon, platina eller Raney-nikkel. Reduksjonen kan utføres ved en temperatur

mellom romtemperatur og løsningsmiddelets koketemperatur. Reaksjonsblandingen opparbeides etter kjente metoder.

Det er særlig fordelaktig å utføre reduksjonen med hydrazinhydrat når det gjelder forbindelser inneholdende klor-

5 substituenten (Chem. Rev. 65, 51 (1965)).

Ved siden av de ovenfor angitte metoder kan nitroforbindelsene av generell formel II reduseres ved en hvilken som helst kjent metode som ikke bevirker noen forandring i strukturen av diazepinringen. Eksempelvis kan ikke komplekse

10 metallhydriden anvendes som reduksjonsmiddel, da det i tillegg til reduksjonen av nitrogruppen finner sted en metning av dobbeltbindingen mellom nitrogenatomet i 3-stilling og carbonatomet i 4-stilling (US patentskrift 4 423 044). Ved reduksjon med porøst zink i iseddik omdannes den 7-leddede ring av 5H-

15 2,3-benzodiazepiner til en 6-leddet ring, dvs. at isokinolin-derivater erholdes (Chem. Ber. 107, 3883 (1974)).

I de ovenfor angitte reaksjoner erholdes forbindelsene av generell formel I som baser. Saltene derav dannes fortrinnsvis ved oppløsning eller suspensjon av basen i et

20 egnet løsningsmiddel, f.eks. i methanol, ethanol, isopropanol, iseddik eller vann, hvorpå det til løsningen tilsettes en egnet syre, f.eks. hydrogenklorid, hydrogenbromid, fosforsyre, svovelsyre eller en løsning derav i et egnet løsningsmiddel. Saltene separeres ved filtrering eller destillasjon, og omdannes

25 om ønsket igjen til andre syreaddisjonssalter.

Enkelte urene baser kan ikke renses ved direkte omkrystallisering, slik at det er fordelaktig å frigi basen fra det rene syreaddisjonssalt. Basene av generell formel I kan frigis fra deres salter ved f.eks. oppløsning av det gitte

30 salt i vann, hvorpå løsningen gjøres alkalisk med en organisk base slik som triethylamin eller pyridin, eller med en uorganisk base slik som vandig natriumhydroxyd- eller ammoniumhydroxyd-løsning, hvorpå den frigitte base filtreres fra. Den rene base erholdt på denne måte kan om ønskes omdannes til et annet

35 syreaddisjonssalt.

Blant utgangsforbindelsene av generell formel II finnes kjente og nye derivater. Disse kan fremstilles fortrinnsvis fra de tilsvarende 2-benzopyriliniumsalter eller 1,5-diketoner med hydrazin eller hydrazinhydrat (belgisk patentskrift 879 404).

De nye 5H-2,3-benzodiazepinderivater fremstilt ifølge oppfinnelsen utviser verdifull sentralnervesystemaktivitet, f.eks. antiaggressiv, anxiolytisk, narkosepotentierende og hypnotisk effekt. Styrken av denne aktivitet overgår betydelig aktiviteten av 1-(3-klorfenyl)-4-methyl-7,8-dimetnoxy-5H-2,3-benzodiazepinet (US patentskrift nr. 4 322 346) (NO patent 152.042) og tofizopam (Grandaxin, 1-(3,4-dimethoxyfenyl)-4-methyl-5-ethyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin) som anvendes innen terapien. Mens tofizopam i tillegg til den anxiolytiske effekt har en svak antidepressiv aktivitet er de nye forbindelser fremstilt ifølge oppfinnelsen av svak neuroleptisk karakter. Disse forbindelser kan således anvendes som bestanddeler av beroligende midler for anvendelse om dagen for å legge angst og psykisk spenning.

Den antiaggressive effekt ble studert på mus ved den såkalte "slossadferd"-testen (J. Pharm. Exp. Ther. 125, 23 (1959)). Tofizopam og 1-(3-klorfenyl)-4-methyl-7,8-dimetnoxy-5H-2,3-benzodiazepin ble anvendt som referansemidler. Resultatene er oppført i tabell I.

162115

6

TABELL I

	Forbindelse Eksempel nr.	ED50 mg/kg p.o.	Relativ aktivitet
6	1	8,1	7,9
	2	12,5	5,1
	10	9,1	7,0
10	11	16,0	4,6
	15	17,0	3,8
	18	7,9	8,1
	Tofizopam	74,0	1,0
15	1-(3-klorfenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin	16,0	4,6

20 Den anxiolytiske effekt ble bestemt ved metoden ifølge Vogel (slikke-konflikt-testen) (Psychopharmacol. 21, 1 (1979)). Tofizopam, 1-(3-klorfenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin og Klordiazepoxyd (7-klor-2-methylamino-5-fenyl-3H-1,4-benzodiazepin-4-oxyd) ble anvendt som referansemidler. De erholdte data er oppført i tabell II.

26

30

35

TABELL II

	Forbindelse (eks. nr.)	Dose mg/kg i.p.	Antall dyr	Antall toler- erte elek- triske sjokk	Signifi- kans
5	Vehiculum	-	6	2,3 $\pm$ 0,4	ikke signifikant
	1	2,5	10	4,1 $\pm$ 0,7	
	Vehiculum	-	23	2,8 $\pm$ 0,3	p < 0,001
10	1	5	22	13,9 $\pm$ 2,7	
	Vehiculum	-	20	4,4 $\pm$ 0,7	p < 0,001
	1	10	21	19,7 $\pm$ 2,9	
	Vehiculum	-	5	3,2 $\pm$ 0,6	ikke signifikant
15	2	10	10	4,2 $\pm$ 0,7	
	Vehiculum	-	10	5,5 $\pm$ 1,1	p < 0,001
	2	25	17	15,1 $\pm$ 1,9	
	Vehiculum	-	8	3,3 $\pm$ 0,5	ikke signifikant
20	18	2,5	8	7,6 $\pm$ 3,0	
	Vehiculum	-	15	4,9 $\pm$ 0,94	p < 0,05
	18	5	20	8,3 $\pm$ 1,0	
	Vehiculum	-	60	4,5 $\pm$ 0,4	ikke signifikant
25	Tofizopam	25	10	3,6 $\pm$ 0,4	
		50	16	19,8 $\pm$ 3,7	p < 0,001
	Klordiazepoxyd	5	10	9,7 $\pm$ 3,7	ikke signifikant
		10	24	27,5 $\pm$ 2,5	p < 0,001
30	1-(3-klorfenyl)- 4-methyl-7,8- dimethoxy-5H- 2,3-benzodi- azepin	25	13	9,9 $\pm$ 2,8	ikke signifikant
		50	24	19,0 $\pm$ 2,3	p < 0,001
35					

162115

8

Den spontane motoriske aktivitet ble målt på et motimeter av Animex-type. Grupper av dyr bestående av tre mus fra CFLP-stammen som veide fra 20 til 23 gram ble fastet i 24 timer og anbragt på apparaturen. Etter en foregående behandling på 10 minutter ble mengden av bevegelser registrert kontinuerlig i to timer. Den dose som nedsatte den spontane motoriske aktivitet til halvparten sammenlignet med kontrollgruppen behandlet med vehiculum (bærer) ble bestemt.

ED₅₀-verdiene ble beregnet ved metoden ifølge Litchfield og Wilcoxon (J. Pharmacol. Exp. Ther. 96, 99 (1949)). De erholdte resultater er oppført i tabell III.

TABELL III

15	Forbindelse Eksempelnr.	ED ₅₀ -verdi mg/kg p.o.
	1	3,2 (1,8 - 5,9)
20	2	1,3 (0,6 - 2,8)
	8	48,0 (37,8 - 61,0)
	10	4,4 (3,7 - 5,2)
	15	9,7 (5,7 - 14,1)
	Tofizopam	22,0 (16,4 - 29,5)
26	1-(3-klorfenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin	6,2 (4,0 - 9,7)

Den narkosepotentierende effekt ble studert på mus. Forbindelsene ble administrert i tre eller fire orale doser til 15-20 dyr pr. dose. Narkose ble fremkalt med 50 mg/kg natriumhexobarbital injisert intravenøst i dyrene. ED₅₀-verdien er den dose som øker narkoseperioden for halvparten av testdyrene til den doble verdi. De erholdte data er oppført i tabell IV.

TABELL IV

5	Forbindelse	ED ₅₀ -verdi
	Eksempelnr.	mg/kg p.o.
	1	4,8 (3,4 - 6,6)
	2	8,2 (5,4 - 12,5)
	8	7,4 (4,8 - 11,3)
10	10	7,4 (5,6 - 9,7)
	15	25,0 (18,2 - 34,2)
	18	7,6 (5,5 - 10,4)
	Tofizopam	38
15	1-(3-klorfenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin	16

20 Dataene angitt i tabellene demonstrerer klart at virkningen av forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen når opp til eller betydelig overgår effekten av referansesubstansene.

25 1-(4-aminofenyl)-4-methyl-7,8-methylenedioxy-5H-2,3-benzodiazepin (forbindelse ifølge eksempel 8) utviser en signifikant hypnotisk aktivitet, idet dets ED₅₀-verdi bestemt i mus var 140 mg/kg p.o., 70 mg/kg i.p. og 40 mg/kg i.v. og i rotter var verdien 40 mg/kg i.v. ED₅₀-verdiene for Nitrazepam (7-nitro-5-fenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on) i mus var 185 mg/kg p.o., 150 mg/kg i.p. og 75 mg/kg i.v., mens verdien i rotter var 96 mg/kg i.v.

30 Forbindelsene av generell formel I hvori R₃ og R₄ sammen betegner en methylengruppe utviser, i motsetning til de andre forbindelser av generell formel I, også betydelig muskelrelakserende og spasmolytisk aktivitet. Således er 1-(4-aminofenyl)-4-methyl-7,8-methylenedioxy-5H-2,3-benzodiazepin
 35 (forbindelse ifølge eksempel 8), et muskelrelakserende middel med sentralt angrepspunkt, mer kraftig enn referanseforbindelsen Zoxazolamin (2-amino-5-klor-1,3-benzoxazol). Deres ED₅₀-verdier utgjør 47 og >100 mg/kg i.p. ved den "skrådde skjerm"-test

162115

10

(J. Pharm. Exp. 129, 163 (1960)), og 24 og 74 mg/kg i.p. ved den roterende stavtest (J. of Am. Pharm. Assoc. 46, 208 (1957)).

De nye forbindelser utviser også en neuroleptisk virkning som ikke utvises at de kjente forbindelser. Dette
5 er en fordelaktig virkning idet forbindelsene i tillegg til å være egnet for behandling av neuroser, også er egnet for behandling av psykoser (eksempelvis schizofreni).

Den etterfølgende tabell V viser den neuroleptiske aktivitet av forbindelsen ifølge eksempel 1 i sammenligning
10 med aktiviteten av klorpromazin.

15

20

25

30

35

Tabell V -

Neuroleptisk effekt

Metode: Sidman avvergetest i rotter (Psychopharm: 1, 1
(1949)) /N = antall dyr/

Forbindelse	Dose mg/kg po.	N	Midlere antall aktive avverge- responser ± SE	% Nedsettelse i ydelse	Signi- fikans
Kontroll	-	9	87,2 ± 1,73		
Eksempel 1	5,0	9	68,78 ± 4,7	21,1	p < 0,01
Kontroll	-	9	87,1 ± 1,0		
Eksempel 1	10,0	9	39,5 ± 9,9	54,7	p < 0,01
Kontroll	-	7	87,4 ± 1,96		
Eksempel 1	15,0	7	30,8 ± 9,7	64,7	p < 0,001
Kontroll	-	10	87,3 ± 1,27		
Klorpromazin	2,5	10	73,5 ± 7,6	15,8	N.S.
Kontroll	-	8	85,9 ± 1,34		
Klorpromazin	5,0	8	53,9 ± 7,54	37,3	p < 0,01
Kontroll	-	9	85,5 ± 1,48		
Klorpromazin	7,5	9	31,3 ± 8,25	63,4	p < 0,001

ED₅₀ verdier beregnet ved Litchfield-Wilcoxon:

Eksempel 1: 9,8(7,26-13,2) mg/kg po.

Klorpromazin: 5,9(4,37-7,96) mg/kg po.

Konklusjon:

Den siste aktivitet av forbindelsen ifølge eksempel 1 er nær opptil aktiviteten av Klorpromazin. I denne test er Tofizopam inaktiv.

Oppfinnelsen belyses ytterligere i de etterfølgende eksempler.

EKSEMPEL 1

Fremstilling av 1-(4-aminofenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin

26,6 g (0,076 mol) 1-(4-nitrofenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin ble suspendert i 540 ml dimethylformamid, 2 g 10% palladium på carbon katalysator ble suspendert i 60 ml dimethylformamid og tilsatt til den foregående suspensjon. Reaksjonsblandingen ble omrørt kraftig ved romtemperatur og under hydrogen. Reduksjonen var avsluttet i løpet av 15 timer. Katalysatoren ble deretter filtrert fra, filtratet ble klaret med aktivt carbon og fordampet i vakuum. Det krystallinske residuum ble kokt med 250 ml ethanol i én time. Løsningen ble deretter avkjølt, krystallene ble filtrert fra, vasket to ganger, hver gang med 30 ml ethanol og ble tørket ved 80 til 100°C.

Utbytte: 21,5 g (89%).

Sm.p.: 225 til 227°C, $C_{18}H_{19}N_3O_2 = 309,374$

Hydrokloridsaltene ble fremstilt som følger:

1 g base ble oppløst i 5 ml isedrik, og vannfri ethanol mettet med den beregnede mengde av gassformig hydrogenklorid ble tilsatt til løsningen. De utskilte krystaller ble filtrert fra og vasket med ethylacetat.

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

Sm.p.: 237 til 238°C (spaltn.)

Analyse: beregnet Cl% = 10,25

funnet: Cl% = 10,4

Diklorhydrat: $(C_{18}H_{21}N_3O_2)Cl_2 = 382,304$

Sm.p.: 235 til 238°C (spaltn.)

Analyse: beregnet Cl% = 18,55

funnet: Cl% = 18,3

Sulfatsaltet ble fremstilt som følger:

1 g base ble oppløst i vann og en beregnet mengde av konsentrert svovelsyre ble tilsatt. Løsningen ble fordampet,

residuet ble tatt opp i varm isopropanol. Det urene produkt ble omkrystallisert fra iseddik.

$(C_{18}H_{20}N_3O_2)_2SO_4 = 716,830$ Sm.p.: 235 til 237°C (spaltn.)

Analyse: beregnet $SO_4\% = 13,40$

funnet $SO_4\% = 13,55$

Forbindelsene ifølge eksempel 2 til 7 ble fremstilt på samme måte som beskrevet i eksempel 1.

EKSEMPEL 2

1-(3-aminofenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin

$C_{18}H_{19}N_3O_2 = 309,374$ Sm.p.: 213 til 215°C fra 50% ethanol

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

Sm.p.: 195 til 198°C (spaltn.)

Diklorhydrat: $(C_{18}H_{21}N_3O_2)Cl_2 = 382,304$ (fra isopropanol)

Sm.p.: 217 til 218°C (spaltn.)

EKSEMPEL 3

1-(2-aminofenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin

Sm.p.: 172 til 174°C (fra vandig dimethylformamid, og deretter suspendert i ethanol)

Diklorhydrat: Sm.p. 174 til 176°C (spaltn.) (fra isopropanol).

EKSEMPEL 4

1-(3-aminofenyl)-4-methyl-7,8-diethoxy-5H-2,3-benzodiazepin

Sm.p.: 133 til 134°C (fra en blanding av ethanol og vann).

EKSEMPEL 5

1-(3-aminofenyl)-4-methyl-7,8-methylenedioxy-5H-2,3-benzodiazepin

Sm.p.: 190 til 191°C (fra en blanding av ethanol og vann).

EKSEMPEL 6

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

Sm.p.: 194 til 196°C (fra en blanding av dimethylformamid og vann).

EKSEMPEL 7

1-(2-aminofenyl)-4-methyl-7,8-methylenedioxy-5H-2,3-benzodiazepin

Sm.p.: 171 til 173°C (fra ethanol).

EKSEMPEL 8

Fremstilling av 1-(4-aminofenyl)-4-methyl-7,8-methylenedioxy-5H-2,3-benzodiazepin

Til en suspensjon av 1,52 g (0,0047 mol) 1-(4-nitrofenyl)-4-methyl-7,8-methylenedioxy-5H-2,3-benzodiazepin i 45 ml methanol ble tilsatt 0,2 g 10% palladium på carbon katalysator og 0,7 ml (0,014 mol) 100% hydrazinhydrat, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i seks timer. Reaksjonsblandingen ble deretter varmet opp til 50 til 60°C, katalysatoren ble filtrert fra og vasket tre ganger, hver gang med 10 ml methanol. Filtratet ble fordampet i vakuum og residuet ble omkrystallisert gjentagne ganger fra 5 ml 99,5% ethanol. Utbytte: 1,05 g (76%). Sm.p.: 235 til 236°C.

Forbindelsene ifølge eksempel 9 til 12 ble fremstilt ved den metode som er beskrevet i eksempel 8. Methanol, ethanol eller dioxan ble anvendt som reaksjonsmedium, og reduksjonen ble utført ved løsningsmidlenes kokepunkt.

EKSEMPEL 9

1-(2-amino-5-klorfenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin

Sm.p.: 190 til 192°C (suspendert i ethanol).

EKSEMPEL 10

1-(3-methyl-4-aminofenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin

Sm.p.: 192 til 194°C (fra isopropanol).

EKSEMPEL 11

1-(4-aminofenyl)-4,5-dimethyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin

Sm.p.: 188 til 190°C (suspendert i ethanol).

EKSEMPEL 121-(4-aminofenyl)-4-methyl-5-ethyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin

Sm.p.: 166 til 168°C (frigitt fra dets diklorhydratsalt i vann).

EKSEMPEL 13Fremstilling av 1-(2-klor-4-aminofenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin

En blanding av 4,10 g (0,011 mol) 1-(2-klor-4-nitrofenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin, 100 ml methanol, 0,4 g Raney-nikkel katalysator og 1,2 ml (0,025 mol) 98% hydrazinhydrat ble omrørt i én time. Temperaturen på reaksjonsblandingen steg først til 40 til 50°C og sank deretter til romtemperatur. Når reduksjonen var avsluttet ble blandingen oppvarmet til 40 til 50°C, katalysatoren ble filtrert fra og vasket to ganger, hver gang med 10 ml kloroform. Filtratet ble fordampet i vakuum og residuet ble kokt i 20 ml ethanol i to timer. Residuet ble deretter avkjølt, de utskilte krystaller ble filtrert fra, vasket tre ganger, hver gang med 3 ml ethanol og ble tørket ved 60 til 100°C.

Utbytte: 3,3 g (87%) Sm.p.: 218 til 220°C (spaltn.)

Forbindelsene ifølge eksempel 14 til 18 ble fremstilt ved den metode som er beskrevet i eksempel 13, med den forskjell at ethanol, isopropanol eller dioxan ble anvendt i stedet for methanol, og ved at reduksjonen ble utført ved høyere temperaturer.

EKSEMPEL 141-(3-amino-4-klorfenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin

Sm.p.: 214 til 215°C (spaltn.) (fra en blanding av dimethylformamid og vann og suspendert i ethanol).

162115

16

EKSEMPEL 15

1-(3-amino-4-methylfenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzo-diazepin

Sm.p.: 197 til 199°C (spaltn.) (suspendert i ethanol).

5

EKSEMPEL 16

1-(2-klor-5-aminofenyl)-4-methyl-7,8-dimetnoxy-5H-2,3-benzo-diazepin

Sm.p.: 188 til 190°C (fra en blanding av dimethylformamid og vann og suspendert i ethanol).

10

EKSEMPEL 17

1-(4-aminofenyl)-4-methyl-7,8-diethoxy-5H-2,3-benzodiazepin

Sm.p.: 133 til 135°C (suspendert i ethanol).

15

EKSEMPEL 18

1-(3-klor-4-aminofenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzo-diazepin

Sm.p.: 173 til 175°C (suspendert i ethanol).

20

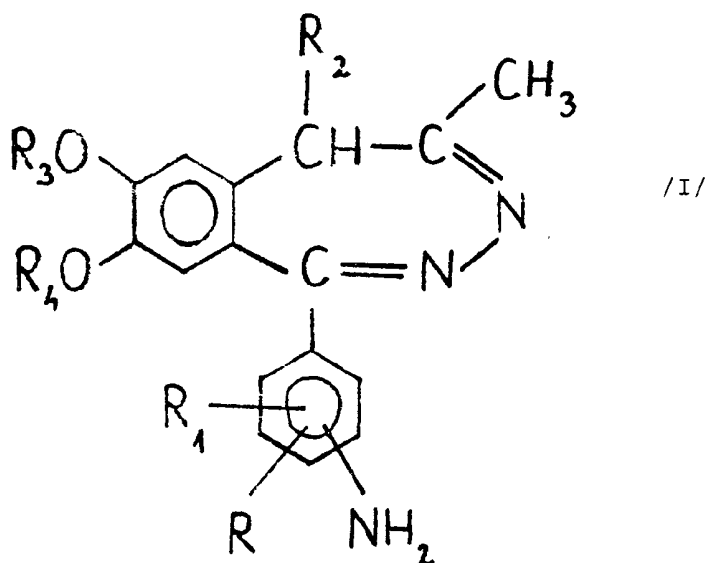
25

30

35

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive 5H-2,3-benzodiazepiner av generell formel I og farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter derav,



hvor

R og R₁ hver betegner hydrogen, klor, C₁₋₄-alkyl eller C₁₋₄-alkoxy,

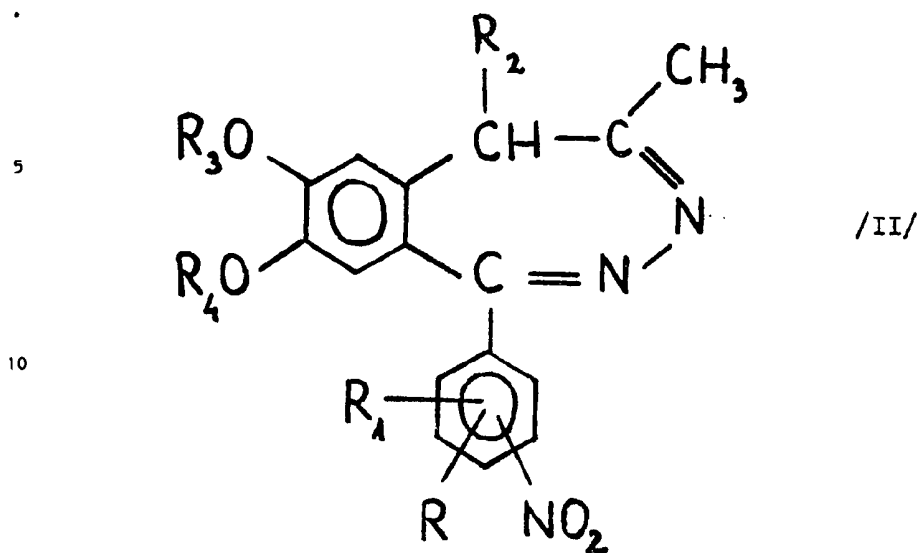
R₂ betegner hydrogen eller C₁₋₄-alkyl,

R₃ og R₄ betegner hver C₁₋₄-alkyl, eller betegner sammen metylen

karakterisert ved at en forbindelse av generell formel II

162115

18



hvor R , R_1 , R_2 , R_3 og R_4 har de ovenfor angitte betydninger, reduseres i et organisk løsningsmiddel, og om ønsket, at den således erholdte forbindelse av generell formel I omdannes til et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt, eller at en fri base av generell formel I frigis fra dets salt og omdannes til et annet syreaddisjonssalt.

25

30

35