



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) UTLEGNINGSSKRIFT (11) NR. 157376

(51) Int. Cl.⁴ C 07 D 243/16

(21) Patentsøknad nr. 814356
(22) Inngivelsesdag 18.12.81
(24) Løpedag 18.12.81
(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(86) Internasjonal søknad nr. -
(86) Internasjonal inngivelsesdag -
(85) Videreføringsdag -
(41) Alment tilgjengelig fra 21.06.82
(44) Utlegningsdag 30.11.87

(71)(73) Søker/Patenthaver KALI-CHEMIE PHARMA GMBH.,
Hans Böckler-Allee 20,
D-3000 Hannover 1,
BRD.

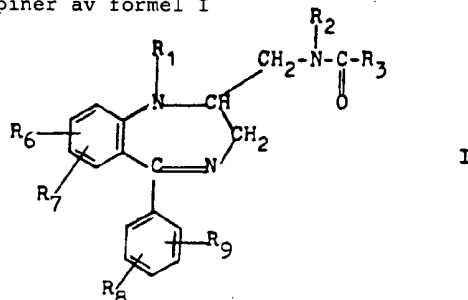
(72) Oppfinner HORST ZEUGNER, Hannover,
WERNER BENSON, Hannover,
HANS LIEPMANN, Hannover,
WOLFGANG MILKOWSKI, Burgdorf, BRD,
DIETMAR RÖMER, Allschwil, Sveits.

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

(30) Prioritet begjært 20.12.80, DE, nr. P 30 48 264.

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

(57) Sammendrag 2-acylaminomethyl-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-
benzodiazepiner av formel I



hvis acylgruppe COR₃ betegner en eventuelt i fenylringen mono- eller disubstituert benzoyl- eller fenylalkanoylgruppe, og hvori R₁ betegner lavere alkyl eller alkenyl eller cyclopropylmethyl og R₂ betegner H eller lavere alkyl eller alkenyl, R₆ betegner hydrogen, halogen, lavere alkyl, lavere alkoxy, hydroxy, lavere alkylthio, nitro, trifluoromethyl, cyano, amino, lavere mono- eller dialkylamino, lavere monoalkanoylamino, lavere N-alkyl-N-alkanoylamino eller lavere alkanoyloxy og R₇ betegner hydrogen, halogen, lavere alkyl, lavere alkoxy, hydroxy eller lavere alkanoyloxy, eller hvor R₆ og R₇ er bundet til det nærliggende carbonatom og sammen betegner methylenedioxy eller ethylenedioxy, og hvor R₈ og R₉ kan ha samme betydning som R₆ og R₇, har analgetiske egenskaper. Fremstilling av forbindelsene er beskrevet.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

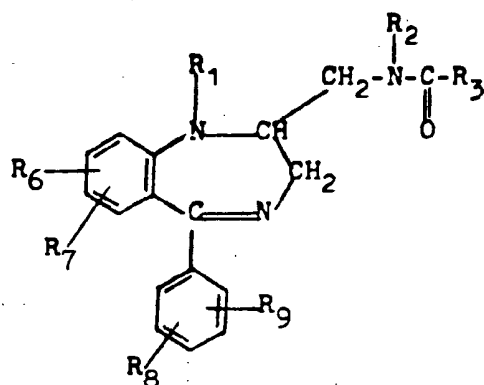
Foreliggende oppfinnelse angår fremstilling av nye 2-fenylacylaminomethyl-5-fenyl-1,4-benzodiazepinforbindelser og deres salter.

Fra belgisk patentskrift 799001 er det kjent 5-fenyl-1,4-benzodiazepiner som i 2-stillingen bærer en substituert methylrest, blant annet 2-acylaminomethyl-5-fenyl-1,4-benzodiazepiner hvori acylresten er en lavmolekylær alkanoylrest eller en trimethoxybenzoylrest. Disse forbindelser utviser i første rekke sentraldepressive og antikonvulsive virkninger.

Målet med foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe nye 2-acylaminomethyl-1,4-benzodiazepiner med en ny farmakologisk virkningsprofil.

Overraskende er det nå funnet at de ifølge oppfinnelsen fremstilte 2-fenylacylaminomethyl-5-fenyl-1,4-benzodiazepiner i første rekke utviser utpregede analgetiske virkninger ved siden av sedative, diuretiske og antiarytmiske virkninger ved liten toksisitet.

Foreliggende oppfinnelse angår således en analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive 2-fenylacylaminomethyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepiner av formel I



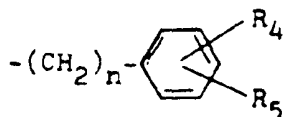
I

hvori

R₁ betegner hydrogen eller C₁-C₄-alkyl,

R₂ betegner hydrogen eller C₁-C₄-alkyl,

R₃ betegner en gruppe av formel



5 hvori

R_4 betegner hydrogen, halogen, C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -alkoxy, hydroxy, nitro, trifluormethyl, cyano, amino, mono- eller di- C_1 - C_4 -alkylamino; mono- C_2 - C_5 -alkanoylamino, N- C_1 - C_4 -alkyl-N- C_2 - C_5 -alkanoylamino eller

10

R_5 betegner hydrogen, halogen, C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -alkoxy, eller

R_4 og R_5 er bundet til det nærliggende carbonatom og sammen betegner methylenedioxy eller ethylenedioxy,

15

n er lik 0, 1 eller 2,

R_6 betegner hydrogen, halogen, C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -alkoxy, hydroxy, nitro eller amino, og

R_7 betegner hydrogen, halogen, C_1 - C_4 -alkyl eller C_1 - C_4 -alkoxy, eller hvor

20

R_6 og R_7 er bundet til det nærliggende carbonatom og sammen betegner methylenedioxy eller ethylenedioxy,

R_8 betegner hydrogen, halogen, C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -alkoxy, hydroxy, nitro, trifluormethyl, cyano eller amino, og

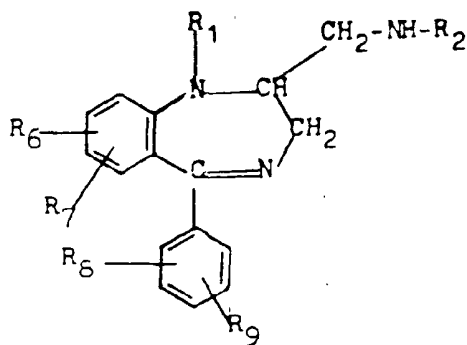
R_9 betegner hydrogen, halogen, C_1 - C_4 -alkyl eller C_1 - C_4 -alkoxy,

25

såvel som deres optiske isomerer og syreaddisjonssalter.

Analogifremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er kjenetegnet ved at 2-aminomethyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepiner av formel II

30

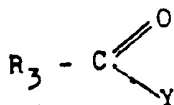


II

35

hvor R_1 , R_2 , R_6 , R_7 , R_8 og R_9 har de ovenfor angitte betydninger, eller deres syreaddisjonssalter, acyleres med en carboxylsyre eller med reaktivt carboxylsyrederivat av formel III

5



III

hvor R_3 har den ovenfor angitte betydning og Y betegner hydroxy, halogen, lavere alkoxy eller en O-CO-Z-gruppe, hvor Z betegner R_3 eller lavere alkoxy, i et inert løsningsmiddel ved temperaturer mellom -30°C og det anvendte løsningsmiddels kokepunkt, og eventuelt at forbindelser av formel I hvor R_2 betegner hydrogen, alkyleres til forbindelser av formel I hvor R_2 betegner C_1 - C_4 -alkyl, og/eller at man i forbindelser i formel I hvor R_6 er hydroxy, omdanner en forbindelse av formel I hvor R_6 er C_1 - C_4 -alkoxy til hydroxy, og/eller at man i forbindelser av formel I hvor R_4 betegner C_2 - C_5 -alkanoyloxy eller C_2 - C_5 -alkanoylamino, hydrolyserer disse grupper til hydroxy eller amino, og eventuelt at racemiske blandinger av forbindelser av formel I separeres i deres optiske isomerer, og eventuelt at fri forbindelser av formel I overføres i deres syreaddisjonssalter, eller at syreaddisjonssaltene overføres i de fri forbindelser av formel I.

30

35

Acyleringen av aminometylforbindelsene av formel II kan utføres på vanlige måter for dannelselse av amid-grupperinger ved aminoacylering. Acyleringen kan utføres i et under de anvendte reaksjonsbetingelser inert løsnings-
5 middel ved temperaturer mellom -30°C og løsningsmiddelet
kokepunkt ved normaltrykk eller ved forhøyet trykk. Som
løsningsmiddel kan anvendes halogenerte hydrokarboner slik
som methylenklorid eller kloroform, aromatiske hydro-
10 carboner slik som benzen, toluen, xylen eller klorbenzen,
cycliske ethere slik som tetrahydrofuran eller dioxan,
ketoner slik som aceton eller metyhlisobutylketon, eller
dimethylformamid eller blandinger av disse løsningsmidler.

Ved anvendelse av et carboxylsyrehalogenid eller
carboxylsyreanhydrid av formel III som acyleringsmiddel
15 utføres omsetningen hensiktsmessig i nærvær av et syre-
bindende reagens. Som syrebindende reagenser egner seg
uorganiske baser slik som for eksempel kaliumcarbonat,
natriumcarbonat eller kaliumhydroxyd, eller organiske
baser, i særdeleshet tertiære lavere alkylaminer slik som
20 triethylamin, tripropylamin eller tributylamin og pyridiner
slik som pyridin, 4-dimethylaminopyridin eller 4-pyrrolidin-
pyridin. Hvis de tertiære aminer anvendes i overskudd kan
de virke som inert løsningsmiddel.

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

Ved anvendelse av en forbindelse av formel III hvor
Y betegner en lavmolekylær alkoxygruppe, utføres omsetningen
hensiktsmessig i et lukket kar, hvori en i overskudd anvendt
30 ester også kan tjene som løsningsmiddel. Omsetningen kan
katalyseres ved tilsetning av et metallalkoholat, for
eksempel ved tilsetning av aluminiumisopropylat eller
-trialkylen.

Såfremt syren i seg selv eller også i en ester
35 anvendes som acyleringsmiddel, utføres omsetningen av amino-
forbindelsene av formel II med syren av formel III eller
også dennes ester hensiktsmessig i nærvær av et egnet

- koblingsreagens. Egnede koblingsreagenser for amiddannelsen er eksempelvis kjent fra peptidkjemien. Som eksempler på koblingsreagenser som fremmer amiddannelsen ved at de reagerer med syren in situ under dannelse av et reaktivt syrederivat, skal særlig nevnes N-lavere alkyl-2-halogenpyridiniumsalter i særdeleshet halogenid eller tosylat, fortrinnsvis N-methyl-2-klorpyridiniumjod, (se f.eks. Mukaiyama in Angew. Chem. 91 789-812 (1979)) og alkyl-, i særdeleshet cycloalkylcarbodiimider, fortrinnsvis dicyclohexylcarbodiimid eller carbonyldiimidazol. Omsetningen i nærvær av et koblingsreagens kan hensiktsmessig utføres ved temperaturer fra -30 til $+30^{\circ}\text{C}$ under anvendelse av inerte organiske løsningsmidler slik som halogenerte hydrocarboner og/eller aromatiske hydrocarboner, eventuelt i nærvær av et syrebindende amin. Ytterligere egnede koblingsreagenser for amiddannelsen, som også finner anvendelse ved peptid-synteser, er eksempelvis kjent fra Advanced Organic Chemistry by Jerry March McGraw-Hill Ltd., 2. utgave, side 382 til 388, og fra The Chemistry of Amides by Jacob Zabicky 1970 Interscience Publishers John Wiley and Sons, London Chapter 2: Synthesis of Amides.

Når R_4 eller R_5 i forbindelsene av generell formel III er amino-, monosubstituert amino- eller hydroxy, kan disse rester før omsetningen forsynes med en beskyttelsesgruppe, som etter reaksjonen kan avspaltes hydrolytisk. De fri amino-, monoalkylamino eller hydroxygrupper kan beskyttes med lett avspaltbare sulfinylimino-, acetylalkylamino- eller acetoxygrupper.

Erholdte forbindelser av formel I hvori R_2 betegner hydrogen, kan deretter overføres til de tilsvarende N-alkylforbindelser. Eksempelvis kan en forbindelse av formel I hvori R_2 betegner hydrogen, omsettes i nærvær av et egnet inert løsningsmiddel med et metalleringsmiddel slik som natriumhydrid, lithiumbutyl, lithiumfenyl, natriumamid, lithiumdiisopropylamid, natriumalkoxid eller thallium-I-alkoxid, og deretter kan den etablerte forbindelse ved en temperatur på fra -80°C til koketemperaturen for det

157376

6

- anvendte løsningsmiddel, omsettes med et alkylhalogenid, alkylsulfat eller alkylsulfonsyreester.

Inerte løsningsmidler er avhengig av det anvendte metalleringsmiddel diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, 5 benzen, toluen, dimethylformamid, dimethylsulfoxyd, for metallalkoxyder også tilsvarende alkohol, således methanol for methoxyd og ethanol for ethoxyd.

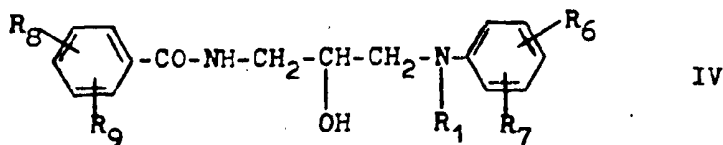
De nye forbindelser av formel I erholdes ved syntesen fra racemater av forbindelsen av formel II i form 10 av deres racemater. Oppfinnelsen angår fremstilling av såvel de racemiske blandinger som de optisk aktive former. De optisk aktive forbindelser kan separeres fra de racemiske blandinger av generell formel I på i og for seg kjent måte ved saltdannelse med egnede optisk aktive syrer, slik som for eksempel vinsyre, 15 O,O'-dibenzoylvinsyre, mandelsyre, Di-O-isopropyliden-2-oxo-L-gulonsyre, og derpå følgende fraksjonert krystallisering av det erholdte salt i deres optisk aktive antipoder (S.H. Willen, A. Collet, J. Jacques, Tetrahedron 33 (1977) 2725-2736). Fra disse salter kan deretter de fri baser erholdes, 20 og disse kan om ønsket overføres i farmakologisk akseptable salter. Ved omkrystallisering fra løsningsmidler slik som lavere alkoholer og/eller ethere, kan de racemiske blandinger og deres optisk aktive isomerer såvel som deres syreaddisjons-salter renses.

25 Separering i de optisk aktive forbindelser kan imidlertid også foretas i et egnet fortrinn ved fremstilling av utgangsforbindelsen av formel II.

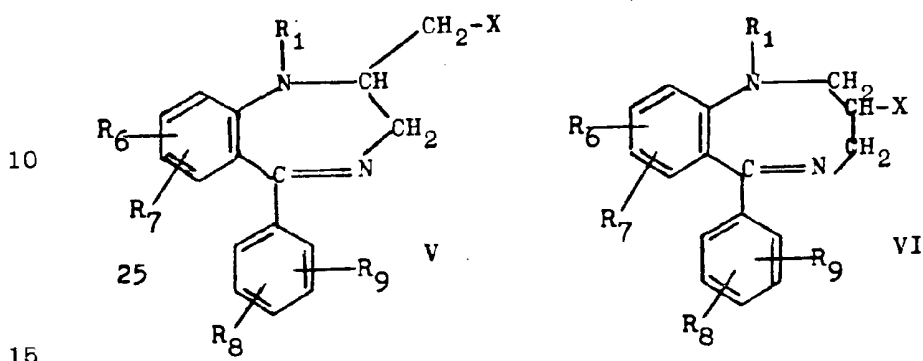
De som utgangsmaterialer anvendte 2-aminomethylforbindelser av formel II er kjent. Fremstilling av disse 30 kan skje på kjent måte, eksempelvis etter den fremgangsmåte som er beskrevet i belgisk patentskrift 799001.

Fortrinnsvis oppvarmes et acyldiamin av generell formel IV

35



- hvor R_1 , R_6 , R_7 , R_8 og R_9 har de ovenfor angitte betydninger, med overskudd av fosforoxyklorid i flere timer under tilbakeløpskjøling, hvorefter den erholdte isomerblanding, bestående av forbindelsene av generell formel V og VI



- hvor R_1 , R_6 , R_7 , R_8 og R_9 har de ovenfor angitte betydninger, separeres fra reaksjonsblandingen. Ved omsetning med ammoniakk eller primære aminer, eventuelt i nærvær av egnede løsningsmidler, erholdes derved ved temperaturer mellom 20 og 150°C ved normaltrykk eller forhøyet trykk direkte 2-aminomethyl-1,4-benzodiazepin av generell formel II. I mange tilfeller kan det være fordelaktig at isomerblandingen av forbindelsene av generell formel V og VI på i og for seg kjent måte overføres med et alkalimetallimid, fortrinnsvis kaliumphthalimid i 2-phthalimidomethyl-1,4-benzodiazepin-derivat eller overføres med et alkalimetallazid slik som natrium eller kaliumazid i 2-azidomethyl-1,4-benzodiazepin-derivat. Begge forbindelsene kan på kjent måte spaltes til de ønskede 2-amino-methyl-1,4-benzodiazepiner av generell formel II.

- En etterfølgende substitusjon i fenylingen i 1,4-benzodiazepinsystemet er mulig på cycliseringstrinnet for mellomproduktet på i og for seg kjent måte med halogen eller nitrogruppen, eksempelvis som beskrevet i belgisk patentskrift 799001. Som halogeneringsmiddel kan anvendes eksempelvis N-klorsuccinimid eller N-bromsuccinimid.

- For innføring av nitrogruppen kan anvendes de vanlige nitre-ringsreagenser, eksempelvis KNO_3 i H_2SO_4 eller som skånsomt nitreringsreagens koppper-II-nitrat-trihydrat i acetanhydrid.

Såfremt substituentene i benzodiazepinskjelettet
5 ikke inneholder alkyloxy- eller alkylthiogruupper, kan utgangsforbindelsene av formel II hvori R_1 betegner hydrogen, også erholdes ved at forbindelsene av formel II hvori R_1 betegner alkyl, fortrinnsvis methyl, entalkyleres med hydrogenjodid på i og for seg kjent måte. Reaksjonen kan utføres i
10 konsentrert hydrogenjodid ved temperaturer mellom 50 og 100°C .

De ifølge oppfinnelsen fremstilte forbindelser av generell formel I isoleres enten som fri baser eller overføres om ønsket på vanlig måte til deres addisjonssalter med uorganiske eller organiske syrer. Derved tilsettes eksempelvis
15 en løsning av en forbindelse av generell formel I i et egnet løsningsmiddel den ønskede syre for saltkomponenten. Fortrinnsvis velges for omsetningen slike organiske løsningsmidler hvori det dannede salt er uløselig, som derved kan separeres ved filtrering. Slike løsningsmidler er eksempelvis
20 ethanol, isopropanol, ether, aceton, eddiksyre, ethylester, aceton-ether, aceton-ethanol, ethanol-ether.

Fra litteraturen er det kjent at 2-substituerte
1,4-benzodiazepiner utviser verdifulle farmakologiske egenskaper. I særdeleshet virker de kjente benzodiazepinforbin-
25 delser på sentralnervesystemet (se belgisk patentskrift 799001) og er på grunn av deres anxiolytiske og aggresjonsdempende egenskaper anvendbare som verdifulle legemidler for behandling av disse symptomer hos mennesker. Det var overraskende at de nye 2-fenylacetylaminomethyl-1,4-benzodiazepiner utviste
30 en ny farmakologisk virkningsprofil hvorved de ved siden av psykofarmakologiske, diuretiske og antiarytmiske virkninger også utviste utpregede analgetiske egenskaper. Således utviser forbindelsene av formel I analgetisk virkning ved farmakologiske tester på dyr i et doseområde på 0,1-100 mg/kg.

35 På grunn av deres utpregede analgetiske egenskaper er de nye forbindelsene nyttige analgetika.

I farmakologiske tester på små gnagere og aper kan det påvises at forbindelsene av formel I kan øke smerteterskelen hos pattedyr. Dette vises i særdeleshet ved to farmakologiske standardtestmetoder, varmemestråletesten på mus og artritissmertetesten på rotter.

Beskrivelse av de farmakologiske undersøkelsesmetoder.

1. Bestemmelse av minimal toksisk dose.

Hannmus med vekt 20-25 g ble per os gitt maksimaldoser på 300 mg/kg av testforbindelsen. Dyrene ble omhyggelig observert i 3 timer for toksisitetssymptomer. Over et tidsrom på 24 timer etter administrering ble i tillegg alle symptomer og dødsfall registrert. Ledsagende symptomer ble likeledes observert og registrert. Når dødsfall eller toksiske symptomer ble observert, ble i ytterligere mus gitt mindre doser inntil det ikke lenger opptrådte noen toksiske symptomer. Den laveste dose som frembragte toksiske symptomer ble angitt som den minimale toksiske dose.

2. Arthritissmertetest på rotter.

Hannrotter av stammen OFA med en vekt på 160-180 g ble bedøvet ved tilsetning av 20 mg/kg pentobarbitalnatrium i.p. 0,1 ml av en suspensjon av mycobakterium smegmae (SI043) i parafinolje (0,6 mg mycobakt/0,1 ml olje) ble injisert intracutant i venstre bakpote. 14 dager senere når det var blitt utviklet en utpreget sekundær arthrititis i høyre bakpote, ble virkningen av testsubstansen undersøkt. 30 minutter før administrering av testsubstansen ble det foretatt en kontrollmåling, hvorved fotleddet av høyre bakpote tre ganger ble bøyet og antall skrik ble tallet. Rotter som ikke reagerte ble utsortert. 3 timer etter oral administrering av testforbindelsen ble bøyeprosedyren gjentatt. De som enten bare ga lyd fra seg en gang eller overhodet ikke ble ansett som beskyttet mot smerte. Det ble anvendt mellom 9 og 20 rotter pr. dose, og ED₅₀ (95% sannsynlighetsområde) ble bestemt etter metoden ifølge Litchfield og Wilcoxon (1949). ED₅₀ betegner

- den dose ved hvilken en beskyttelse i 50% av de behandlede dyr oppnås.
3. Varmestråletest på mus (Tail flick test).
- Metoden er basert på den av D'Amour og Smith beskrevne metode (1941). Det ble imidlertid anvendt forede hann- og hunnmus med vekt 16-25 g i stedet for rotter. 30 minutter før behandling med testsubstansen ble hver mus innført i et sylindrisk bur slik at de ikke kunne snu seg og bevege seg forover. Deres hale lå i en trang renne utenfor buret. Et bestemt punkt av halen på hvert dyr (ca. 35 mm fra haleroten) ble utsatt for bestrålingsvarmen fra en lampe med kjent styrke og temperatur, som befant seg direkte under halen. Tiden i sekunder som musen trengte til å vippe bort halen fra lysstrålen ble bestemt to ganger, 30 og 15 minutter før subkutan administrering av testforbindelsen (10 mg/kg). De mus, hvis reaksjonstider avvek mer enn 25% ble frasortert. Reaksjonstidene ble på nytt målt 15 og 30 minutter etter behandling, og en forlengelse av reaksjonstiden på mer enn 75% av den gjennomsnittlige forbehandlingsverdi av samme mus ble ansett som en analgetisk effekt. Som ED_{50} (95% sannsynlighetsområde) for hver testforbindelse 30 minutter etter administrering ble ansett den dose som forlenget forbehandlingsreaksjonstiden mer enn 75% i 50% av dyrene. Beregningen skjedde etter metoden ifølge Lichfield og Wilcoxon (1949).

Den etterfølgende tabell illustrerer de erholdte resultater ved de ovenfor beskrevne testmetoder. De angitte eksempelnummer for forbindelsene av formel I refererer til de etterfølgende fremstillingseksempler.

	Testfor- bindelse av Formel I Eksempel No.	Hemning av arthriti- smerter hos rotter ED ₅₀ mg/kg p.o.	"Tail flick Test" på mus ED ₅₀ mg/kg s.c.	Minimal toksisk dose hos mus mg/kg p.o.
	18	7,5		> 300
	19	~ 2,3	1,0	> 300
5	20	~ 4	4,6	300
10	25	3,2	2,5	
	28	0,6		> 300
	29	1,7	21	300
	31	< 18 > 10	1,8	> 300
	32	1,7	4,2	300
15	33	< 10 > 5,6	1,4	> 300
	35	9	13	
	40	11		> 300
	1	19	0,52	> 300
	2	2,0	0,64	50
20	4	0,5	0,07	10
	47	~ 13	5,6	> 300
	49	2,5	0,56	100
	55	< 18 > 10	> 5,6 < 10	
	58	~ 18	1,6	300
25	59	9,7	1	300
	60	3,5	0,32	300
	112	10	20	50
	113	< 32 > 18	< 5,6	100
	117	6	13	> 300
30	154	2		
	155	~ 2		

For anvendelse som legemidler kan såvel de fri baser som også deres farmasøytisk anvendbare syreaddisjonssalter anvendes, dvs. salter med slike syrer hvis anion innen de angjeldende doseringer ikke er toksisk.

5 Ennvidere er det fordelaktig når saltene som skal anvendes som legemidler at de er godt krystalliserbare og ikke er eller er bare lite hygroskopiske. Til saltdannelse med forbindelsene av generell formel II egner seg eksempelvis for dette formål hydrogenjodid, hydrogenbromid, svovelsyre, fosforsyre, 10 methansufonsyre, ethansufonsyre, benzensulfonsyre, p-toluen-sulfonsyre, sitronsyre, eddiksyre, melkesyre, ravsyre, maleinsyre, fumarsyre, eplesyre, vinsyre, benzosyre, fenyl-eddiksyre og mandelsyre.

Forbindelsene av formel I kan formuleres i farma- 15 søytiske bruksformer for behandling av smerter, hvorved doseringen er tilpasset til de arter som skal behandles og de individuelle krav. Generelt erholdes imidlertid smertehemmende virkninger hos testdyr med doser mellom 0,1 og 100 mg/kg. For behandling av smerter hos mennesker og større 20 pattedyr er eksempelvis preparater med 0,25 til 50 mg aktiv substans pr. enkeltdose egnet. Parenterale formuleringer inneholder generelt mindre aktivt substans enn preparater for oral administrering.

Forbindelsene av formel I kan alene eller i kombina- 25 sjon med farmasøytisk anvendbare bærerstoff og vanlige farmasøytiske hjelpestoffer anvendes i flere doseringsformer. Eksempelvis kan faste preparater slik som tabletter, kapsler, pulvere, granulater, stikkpiller, dragéer, og lignende anvendes for administreringen. Faste preparater kan inne- 30 holde en uorganisk bærer slik som talkum eller en organisk bærer slik som melkesukker eller stivelse, såvel som tilsetning av vanlige hjelpestoffer, for eksempel smøremidler slik som magnesiumstearat. Flytende preparater slik som løsninger, suspensjoner eller emulsjoner kan inneholde 35 vanlige fortynningsmidler slik som vann, paraffin, suspensjonsmiddel slik som polyoxyethylenglykol og lignende. Det kan også tilsettes andre bestanddeler slik som konserveringsmidler, stabiliseringsmidler og fuktmidler.

De etterfølgende eksempler illustrerer fremstilling av de nye forbindelser av generell formel I.

Strukturen av de nye forbindelser ble fastslått ved spektroskopiske undersøkelser, i særdeleshet ved en nøye analyse av NMR-spekteret. I IR-spekteret ble amid-C=O-båndet i området $1630-1650\text{ cm}^{-1}$ bestemt. I tabellen er angitt den ved saltformen eventuelt innesluttete mengde av vann, aceton, ethanol eller lignende.

10 Eksempel 1

1-methyl-2-benzoylaminomethyl-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin

- 15 a) 50,5 g N_1 -benzoyl- N_2 -methyl- N_2 -fenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan ble kokt i 2,5 time under tilbakeskjøling med 250 ml fosforoxyklorid. Etter vanlig opparbeidelse av reaksjonsblandingen ble det erholdt 48 g av en blanding 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-tetrahydrobenzodiazocin som residuum. Ved 20 timers kokning av denne blanding med 34,6 g kaliumphthalimid og 9,6 g kaliumjodid i 350 ml metanol ble det erholdt 64,1 g 1-methyl-2-phthalimidomethyl-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin. Dette ble uten ytterligere rensning oppvarmet under tilbakeskjøling med 17,8 g hydrazinhydrat i 800 ml ethanol. Det erholdte 1-methyl-2-amino-25 methyl-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin ble på vanlig måte overført i sitt dihydroklorid med smeltepunkt $209-213^{\circ}\text{C}$.
- 30 b) 19,3 g av det foregående dihydroklorid ble løst i 260 ml methylenklorid under tilsetning av 26 ml triethylamin. Under isavkjøling ble en løsning av 7,3 ml benzoylchlorid i 40 ml methylenklorid dråpevis tilsatt. Reaksjons-35 løsningen ble omrørt i ytterligere 2 timer ved romtemperatur og ble deretter vasket med 100 ml vann, 100 ml 20%-ig ammoniakkløsning, 50 ml vann og to ganger med 50 ml mettet natriumkloridløsning. Den organiske fase ble tørket over natriumsulfat og filtrert. Filtratet ble

befrikk for løsningsmiddel i vakuum. Som residuum ble det erholdt 16,3 g av den urene tittelbase. Denne ble løst i ether og under tilsetning av en løsning av klorhydrogen i ether ble hydrokloridet utfelt. Krystallene ble filtrert fra og utrørt flere ganger med varm aceton. Det ble erholdt 8,4 g 1-methyl-2-benzoylaminomethyl-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-dihydroklorid i form av gule krystaller med smeltepunkt 217-218°C.

10 Eksempel 2

8-methoxy-1-methyl-2-benzoylaminomethyl-5-(4'-fluorfenyl)-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin

10,0 g 8-methoxy-1-methyl-2-aminomethyl-5-(4'-fluorfenyl)-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin ble løst i 200 ml metylenklorid og tilsatt 5,26 ml triethylamin. Deretter ble det ved -5°C dråpevis tilsatt en løsning av 3,8 ml benzoylchlorid i 50 ml metylenklorid. Etter opparbeidelse av reaksjonsproduktet ble det erholdt 6,8 g 8-methoxy-1-methyl-2-benzoylaminomethyl-5-(4'-fluorfenyl)-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-dihydroklorid · 0,8 Mol H₂O med smeltepunkt 219-222°C.

20 Eksempel 3

7-brom-1-methyl-2-(3-aminobenzoylaminomethyl)-5-(2'-klorfenyl)-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin

14,4 g 7-brom-1-methyl-2-aminomethyl-5-(2'-klorfenyl)-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin ble løst i 200 ml metylenklorid og tilsatt 6,1 ml triethylamin. Deretter ble en løsning av 8,5 g 3-sulfinyliminobenzosyreklorid (erholdt ved omsetning av thionylchlorid med 3-aminobenzosyre) i 50 ml metylenklorid dråpevis tilsatt under isavkjøling. Deretter ble reaksjonsblandingen omrørt over natten ved romtemperatur. For opparbeidelsen ble metylenkloridfasen utristet med fortynnet saltsyre (12%) deretter ble basen utskilt under tilsetning av natronlut (50%) og ekstrahert med metylenklorid. Etter vanlig opparbeidelse ble det erholdt 17,1 g av uren tittelbase. Denne ble for grovrensning overført i dihydroklorid. Etter tilbakedannelse

av saltet til basen (8,5 g) ble dette rensset tynnskikt-kromatografisk over kiselgel med et elueringsmiddel fra kloroform, ethanol og konsentrert ammoniakkløsning (90/5/1 volumdeler). Det fra den rensede base i et utbytte på 50 g
5 erholdte dihydroklorid x 1 mol C_2H_5OH x 1 mol H_2O hadde et smeltepunkt på 231-235°C.

Eksempel 4

10 8-methoxy-1-methyl-2-benzoylaminomethyl-5-(2',4'-diklorfenyl)-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin

12,8 g benzosyre ble løst i 300 ml metylenklorid, ble avkjølt til 0-5°C og tilsatt 24,6 ml triethylamin. Deretter ble i løpet av 5 til 10 minutter 10 ml klormaursyreethyl-
15 ester dråpevis tilsatt. Reaksjonsløsningen ble omrørt ytterligere 30 minutter ved en temperatur mellom 0 og 5°C, og ble deretter under avkjøling og utelukkelse av fuktighet dråpevis tilsatt til en løsning av 38,2 g 8-methoxy-1-methyl-
20 2-aminomethyl-5-(2', 4'-diklorfenyl)-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin i 200 ml. metylenklorid, som var holdt på en temperatur mellom 0 og 5°C. Reaksjonsblandingen ble omrørt i ytterligere 4 timer ved romtemperatur. Etter opparbeidelse av reaksjonsproduktet ble det erholdt 50,3 g
25 uren tittelforbindelse fra hvilken hydrokloridet med smeltepunkt 246-248°C ble erholdt i et utbytte på 35,5 g.

Eksempel 5

1-methyl-2-(3-methoxybenzoylaminomethyl)-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin
30 9,19 g 2-klor-1-methylpyridiniumjodid ble oppslemmet i 300 ml metylenklorid ved romtemperatur under omrøring og under fravær av fuktighet, og ble deretter tilsatt 10 ml triethylamin og 4,56 g 3-methoxybenzosyre. Etter 15 minutter ble en løsning av 7,7 g 1-methyl-2-aminomethyl-5-fenyl-1H-2,3-
35 dihydro-1,4-benzodiazepin i metylenklorid dråpevis tilsatt i løpet av 15 minutter. Etter ytterligere 30 minutters omrøring ble 300 ml vann og litt vandig ammoniakkløsning

- tilsatt til svak ammoniakalsk reaksjon. Fra metylenklorid-fasen ble det erholdt 12,5 oljeaktig residuum som ble kromatografert på 150 g kiselgel med ether, metylenklorid og ethanol. Hydrokloridet erholdt fra den således erholdte tittelforbindelse hadde etter omkrystallisering fra isopropanol et smeltepunkt på 205-210°C. Utbyttet utgjorde 10,8 g.

Eksempel 6

10 1-methyl-2-(2-hydroxybenzoylaminomethyl)-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin

Analogt med fremgangsmåten ifølge eksempel 5 ble det fra 15 g 1-methyl-2-aminomethyl-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin og 10 g acetylsalicylsyre fremstilt 1-methyl-2-
15 [(2-acetoxybenzoyl)-aminomethyl]-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin, som ved behandling med 20%-ig NaOH i metanol i løpet av 30 minutter ble forsåpet til forbindelsen. Det etter ekstraksjonen med metylenklorid som oljeaktig residuum erholdte råprodukt ble tatt opp i isopropanol og overført
20 til hydroklorid ved innføring av klorhydrogen, som etter tilsetning av ether ble utfelt. Etter omkrystallisering fra isopropanol/methanol ble det erholdt 12,2 g av hydrokloridet med smeltepunkt 221-224°C.

Eksempel 7

25 7-brom-1-methyl-2-(2-fluorbenzoylaminomethyl)-5-(2'-fluorfenyl)1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin

30,3 g av en blanding av 1-methyl-2-klormethyl-5-(2'-fluorfenyl)-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin og 1-methyl-3-klor-
30 6-(2'-fluorfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-benzodiazocin (erholdt ved cyclisering av N₁-(2-fluorbenzoyl)-N₂-methyl-N₂-fenyl-2-hydroxy-1,3-diaminopropan med POCl₃) ble kokt under tilbake-løpskjøling i 300 ml metylenklorid med 17,8 g N-bromsuccinimid i 24 timer. Det bromerte produkt ble omsatt på vanlig måte
35 med kaliumphthalimid i metanol til 1-methyl-2-phthalimidomethyl-7-brom-5-(2'-fluorfenyl)-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin. Etter spaltning med hydrazinhydrat ble det erholdt 17,3 g 7-brom-1-methyl-2-aminomethyl-5-(2'-fluorfenyl)-1H-2,3-dihydro-

- 1,4-benzodiazepin. Denne forbindelse ble oppløst med 6,7 ml triethylamin i 250 ml metylenklorid og omsatt med 7,6 g 2-fluorbenzoylchlorid. Etter vanlig opparbeidelse ble den erholdte tittelbase overført i hydrokloridet med smeltepunkt 238-242°C. Utbytte 12,3 g.

Eksempel 8

- 2-benzoylaminomethyl-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 til 80°C i 4 timer under omrøring i 40 ml 67%-ig hydrogenjodid. Deretter ble reaksjonsløsningen nøytralisert under tilsetning av 500 g is og fast natriumcarbonat. Etter tilsetning av 50 ml konsentrert natronlut ble blandingen ekstrahert med metylenklorid. Etter vanlig opparbeidelse av metylenkloridfasen ble det erholdt 9 g 2-aminomethyl-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin i form av en olje. Denne ble sammen med 4,2 ml. triethylamin oppløst i 150 ml metylenklorid og omsatt med 4,2 g benzoylchlorid. Det ble erholdt 7,1 g 2-benzoylaminomethyl-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin som et oljeaktig urent produkt. Dette ble krystallisert fra metylenklorid/ether som base. 0,005 HCl, smeltepunkt 168-169°C.

Eksempel 9

- 7-nitro-1-methyl-2-benzoylaminomethyl-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin
- En løsning av 11,1 g 1-methyl-2-klormethyl-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin i 100 ml. iseddik ble tilsatt 30 ml konsentrert svovelsyre og deretter ved 5°C tilsatt en løsning av 9,6 g kaliumnitrat i 21 ml konsentrert svovelsyre. Reaksjonsblandingen ble omrørt 1 time, ble helt over i is, tilsatt fortynnet natronlut og ekstrahert med kloroform. Etter vanlig opparbeidelse ble det erholdt 4,3 g 7-nitro-2-klormethyl-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin (smeltepunkt av hydroklorid 212-215°C), som ved omsetning med kaliumphthalimid og spaltning av reaksjonsproduktet med saltsyre (24%) ble overført i 7-nitro-1-methyl-2-aminomethyl-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin.

Dette ble omsatt med triethylamin og benzoylchlorid i methylenklorid. Etter opparbeidelse av reaksjonsblandingen ble det erholdt 1,1 g 7-nitro-1-methyl-2-benzoylaminomethyl-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin som olje. Dette ble overført til dets hydroklorid med smeltepunkt 212-215°C.

Eksempel 10

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

9,3 g 1-methyl-2-benzoylaminomethyl-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin ble løst i 100 ml tetrahydrofuran og under omrøring ved romtemperatur tilsatt 0,75 g natriumhydrid (80% i olje). Deretter ble det i reaksjonsblandingen ved 5°C langsomt dråpevis tilsatt en løsning av 1,55 ml metyljodid i 10 ml tetrahydrofuran. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 timer ved 5-10°C, og etter tilsetning av toluen og isvann ble denne på vanlig måte opparbeidet, hvorved det ble erholdt 7,2 g 1-methyl-2-[benzoyl-(N-methyl)-aminomethyl]-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin i form av en oljeaktig base.

Eksempel 11

1-methyl-2-(2-klorfenacetylaminomethyl)-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin

En blanding av 33,8 g 1-methyl-2-aminomethyl-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-dihydroklorid og 25,1 g triethylamin i 460 ml methylenklorid ble under avkjøling med is dråpevis tilsatt en løsning av 23,3 g 2-klorfenacetylchlorid i 140 ml methylenklorid. Reaksjonsblandingen ble etter den dråpevise tilsetning omrørt i ytterligere 1 time ved romtemperatur. Etter vanlig opparbeidelse med is/vann ble det erholdt 54,2 g uren tittelforbindelse, som ble rensset med 200 ml ether og 50 g γ -aluminiumoxyd. Fra den rensede tittelbase ble det erholdt 17,5 g 1-methyl-2-(2-klorfenacetylaminomethyl)-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepinhydroklorid med smeltepunkt 163-164,5°C.

Eksempel 12

1-methyl-2-(3-fenylpropionylaminomethyl)-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin

5 14,5 g 3-fenylpropionsyre ble løst i 250 ml metylenklorid og tilsatt 14,5 ml triethylamin. Deretter ble under is-avskjøling (indre temperatur 2-5°C) dråpevis tilsatt 10 ml klormaursyreethylester. Reaksjonsløsningen ble omrørt ytterligere 30 minutter ved denne temperatur, hvorpå en
10 løsning av 26,5 g 1-methyl-2-aminomethyl-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin i 200 ml metylenklorid ble tilsatt, slik at temperaturen forble ved 0 til 5°C. Etter 4 timers omrøring ved romtemperatur ble reaksjonsblandingens på vanlig måte opparbeidet, og det ble erholdt
15 21,5 g 1-methyl-2-(3-fenylpropionylaminomethyl)-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin som oljeaktig base. Basen ble overført i dets hydrokloridsalt. Dette krystalliserte med sammensetningen 1 mol base · 1,8 mol HCl ; 0,5 mol H₂O. Smeltepunkt 112-114°C.

20

Eksempel 13

1-methyl-2-benzoylaminomethyl-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin

25 26,5 g 1-methyl-2-aminomethyl-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin ble oppvarmet til 120°C i 2 timer med et overskudd av benzosyremethylester (100 ml). Deretter ble overskudd av esteren og den ved reaksjonen dannede methanol langsomt avdestillert i vakuum. Det ble erholdt et residuum
30 på 36 g råprodukt. Etter vanlig opparbeidelse og overføring i hydrokloridet ble det erholdt 24,7 g 1-methyl-2-benzoylaminomethyl-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepinhydroklorid med smeltepunkt 217-218°C.

Eksempel 14

35 1-methyl-2-[benzoyl-(N-n-propyl)-aminomethyl]-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin

157376

20

- 15,4 g 1-methyl-2-N-n-propylaminomethyl-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin ble løst i 250 ml ether og tilsatt 2,8 g kinuclidin. Deretter ble under isavkjøling dråpevis tilsatt 7,1 g benzoylchlorid løst i 100 ml ether, og reaksjonsblandingen ble etter endt tilsetning opparbeidet på vanlig måte. Det ble erholdt 11,2 g 1-methyl-2-[benzoyl-(N-n-propyl)-aminomethyl]-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepin som oljeaktig base.

Tilsvarende eksempel 1-14 kan følgende forbindelser av formel I hvori R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , n , R_6 , R_7 , R_8 og R_9 har de i etterfølgende tabell angitte betydninger erholdes ved acylering av de tilsvarende substituerte 2-aminomethyl-5-fenyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepiner med tilsvarende substituerte forbindelser av formel III:

15

20

25

30

35

Eksem- pel no	R ₁	R ₂	Substitusjon i A-ringen R ₆ R ₇	Substitusjon i B-ringen R ₈ R ₉	n	R ₄	R ₅	Salt	Smp. °C
15	CH ₃	H	H	H	0	2-Cl	H	HCl	195 -197
16	CH ₃	H	H	H	0	2-F	H	HCl	189 -193
17	CH ₃	H	H	H	0	2-OCH ₃	H	HCl	196 -199
18	CH ₃	H	H	H	0	2,4-di-Cl		HCl	254 -260
19	CH ₃	H	H	H	0	3,4-di-Cl		HCl	172 -175
20	CH ₃	H	H	H	0	4-OCH ₃	H	HCl	215 -220
21	CH ₃	H	H	H	0	4-CF ₃	H	p-tos.	169 -174
22	CH ₃	H	H	H	0	4-OH	H	HCl	260 -265
23	CH ₃	H	H	H	0	3,4-di-OCH ₃		HCl	214 -218
24	CH ₃	H	H	H	0	3,5-di-OCH ₃		HCl	215 -217
25	CH ₃	H	H	H	0	4-CH ₃	H	HCl	195 -199
26	CH ₃	H	H	H	0	3-CH ₃	H	HCl	199 -201
27	CH ₃	H	H	H	0	2-CH ₃	H	HCl	189 -193
28	CH ₃	H	H	H	0	4-NO ₂	H	HCl	216 -220
29	CH ₃	H	H	2-F	0	4-CN	H	HCl	239 -242
30	CH ₃	H	H	2-F	0	2-OCH ₃	H	HCl·0,2 H ₂ O·0,1 1-C ₃ H ₇ OH	213 -216 225 -228
31	CH ₃	H	H	2-F	0	3-OCH ₃	H	HCl	

157376

21

157376

Eksem- pel no	R ₁	R ₂	Substitusjon i A- ringen R ₆	Substitusjon i B- ringen R ₈	n	R ₄	R ₅	Salt	Smp. °C
32	CH ₃	H	H	2-F	0	4-OCH ₃	H	HCl·0,4 i-C ₃ H ₇ OH	201 -205
33	CH ₃	H	H	2-F	0	4-CF ₃	H	HCl	184 -188
34	CH ₃	H	H	2-F	0	4-OH	H	HCl	253 -257
35	CH ₃	H	H	2-F	0	3-CN	H	HCl	185 -188
36	CH ₃	H	8-CH ₃	4-F	0	4-OCH ₃	H	HCl	255 - 259
37	CH ₃	H	H	2-F	0	3-OH	H	Base	200 -201
38	CH ₃	H	H	2-F	0	3,4-O-CH ₂ -O		HCl	190 -192
39	CH ₃	H	H	4-F	0	2-OCH ₃	H	HCl	175 -181
40	CH ₃	H	H	4-F	0	4-OCH ₃	H	HCl	147 -154
41	CH ₃	H	H	4-F	0	2-CH ₃	H	HCl	125 -128
42	CH ₃	H	H	4-F	0	3-CH ₃	H	HCl	199 -203
43	CH ₃	H	H	4-F	0	4-CH ₃	H	Base	77 - 83
44	CH ₃	H	H	H	0	4-OC ₂ H ₅	H	1,05 HCl	196 -201
45	CH ₃	H	H	2-F	0	2-OH	H	HCl	219 -223
46	CH ₃	H	7-CH ₃	2-F	0	3,4-di-Cl		HCl	220 -225
47	CH ₃	H	7-CH ₃	2-F	0	H	H	HCl	249 -254
48	CH ₃	H	8-OCH ₃	4-F	0	2-Cl	H	HCl	236 -239

5

10

15

20

25

30

35

22

Eksem- pel no.	R ₁	R ₂	Substitusjon i A-ringen R ₆	Substitusjon i B-ringen R ₇	Substitusjon i R-ringen R ₈	Substitusjon i R-ringen R ₉	n	R ₄	R ₅	Salt	Smp. °C
49	CH ₃	H	7,8-O-CH ₂ -O	H	H	H	0	H	H	HCl	253 -262
50	CH ₃	H	7,8-O-CH ₂ -O	H	H	H	0	2-Cl	H	HCl	246 -253
51	CH ₃	H	7,8-O-C ₂ H ₅ -O	H	H	H	0	3,4-di-Cl	H	HCl	263 -266
52	CH ₃	H	7,8-O-C ₂ H ₅ -O	H	H	H	0	H	H	HCl	267 -274
53	CH ₃	H	7-OCH ₃	H	H	H	0	H	H	HCl	252 -257
54	CH ₃	H	8-OCH ₃ H	H	4-CF ₃ H	H	0	H	H	HCl	239 -241
55	CH ₃	H	8-OCH ₃ H	H	3-CF ₃ H	H	0	H	H	HCl	211 -213
56	CH ₃	H	8-OCH ₃ H	H	2-F H	H	0	3,4-di-Cl	H	HCl	202 -203
57	CH ₃	H	8-OCH ₃ H	H	3-F H	H	0	3,4-di-Cl	H	HCl	215 -217
58	CH ₃	H	8-OCH ₃ H	H	3-F H	H	0	H	H	HCl	200 -232 (Z)
59	CH ₃	H	8-F H	H	H	H	0	H	H	HCl	214 -217
60	CH ₃	H	8-OCH ₃ H	H	2-F H	H	0	H	H	HCl	216 -219
61	CH ₃	H	H	H	2-F H	H	1	2-F	H	Base	146 -147
62	CH ₃	H	7-Br H	H	2-Cl H	H	0	3-F	H	HCl	243 -245
63	CH ₃	H	7-Br H	H	2-Cl H	H	0	2-F	H	HCl	215 -217,5
64	CH ₃	H	7-Br H	H	2-Cl H	H	0	3,4-O-CH ₂ -O	H	HCl	250 -251
65	CH ₃	H	7-Br H	H	2-Cl H	H	0	3,4-di-OCH ₃	H	HCl	237 -239

157376

23

157376

24

Eksem- pel no.	R ₁	R ₂	Substitusjon i A-ringen R ₆	Substitusjon i B-ringen R ₇	Substitusjon i B-ringen R ₈	R ₉	n	R ₄	R ₅	Salt	Smp. °C
66	CH ₃	H	7,8-di-OCH ₃	7,8-di-OCH ₃	3,4-di-OCH ₃	H	0	2-F	H	HCl·H ₂ O	167 - 170
67	CH ₃	H	7-Br	H	2-Cl	H	0	4-F	H	HCl	226 - 229
68	CH ₃	H	7-Br	H	2-Cl	H	0	2-Cl	H	HCl	205 - 208
69	CH ₃	H	H	H	2-F	H	0	2,4-di-Cl	H	HCl	180 - 185
70	CH ₃	H	H	H	4-F	H	0	4-F	H	HCl	182 - 187
71	CH ₃	H	8-F	H	2-F	H	0	H	H	HCl	191 - 194
72	CH ₃	H	7-F	8-CH ₃	H	H	0	H	H	HCl	112 - 116
73	CH ₃	H	7-CH ₃	8-F	H	H	0	H	H	HCl	233 - 237
74	CH ₃	H	H	H	4-Br	H	0	4-C(CH ₃) ₃	H	Base	174 - 175
75	CH ₃	H	H	H	4-Br	H	0	H	H	Base	168 - 171
76	CH ₃	H	H	H	4-F	H	0	3-OCH ₃	H	HCl	199 - 204
77	CH ₃	H	H	H	4-F	H	0	4-OH	H	1,25 HCl·0,65 C ₂ H ₅ OH	184 - 189
78	CH ₃	H	H	H	4-Br	H	0	3,5-di-CH ₃	H	Base	0
79	CH ₃	H	8-CH ₃	H	2-F	H	0	H	H	Base·1 H ₂ O	91 - 93
80	CH ₃	H	8-CH ₃	H	4-F	H	0	H	H	Base·1 H ₂ O	93 - 96
81	CH ₃	H	8-CH ₃	H	4-F	H	0	4-CH ₃	H	Base·1 H ₂ O	231 - 235
82	CH ₃	H	8-CH ₃	H	2-CH ₃	H	0	H	H	HCl	

Eksem- pel no.	R ₁	R ₂	Substitusjon i A-ringen R ₆ R ₇	Substitusjon i B-ringen R ₈ R ₉	n	R ₄	R ₅	Salt	Smp. °C
83	CH ₃	H	H	2-F H	0	3-F	6-NH ₂	Base	Ö
84	CH ₃	H	H	2-F H	0	4-NH ₂	H	HCl	115 - 119
85	CH ₃	H	H	4-F H	0	4-NHCOCH ₃	H	Base	122 - 126
86	CH ₃	H	H	4-F H	0	4-NHCH ₃	H	HCl	165 - 170
87	CH ₃	H	H	4-F H	0	4-N(CH ₃) ₂	H	HCl	162 - 166
88	CH ₃	H	8-CH ₃ H	2,4-di-Cl	0	H	H	HCl	252 - 256
89	CH ₃	H	H	4-CH ₃ H	0	4-F	H	HCl	206 - 210
90	CH ₃	H	8-OCH ₃ H	2-F H	0	4-CH ₃	H	HCl	160 - 162
91	CH ₃	H	8-OCH ₃ H	2-F H	0	H	H	p-tos	182 - 183
92	CH ₃	H	8-OCH ₃ H	4-Br H	0	H	H	HCl	239 - 241
93	CH ₃	H	H	2,4-di-CH ₃	0	H	H	HCl	195 - 197
94	CH ₃	H	H	4-OH H	0	4-OH	H	HCl	105 - 109
95	n-C ₄ H ₉	H	8-Br H	4-OCH ₃ H	0	4-NO ₂	H	Base	Ö
96	n-C ₄ H ₉	H	8-Br H	4-F H	0	4-NO ₂	H	HCl	197 - 200
97	CH ₃	H	7-CH ₃ H	4-F H	0	H	H	HCl	194 - 197
98	CH ₃	H	7-CH ₃ H	4-F H	0	4-OCH ₃	H	HCl	208 - 211
99	CH ₃	H	7-CH ₃ H	2-F H	1	H	H	Base	Ö

157376

Eksempel no.	R ₁	R ₂	Substitusjon i A-ringen R ₆ R ₇	Substitusjon i B-ringen R ₈ R ₉	n	R ₄	R ₅	Salt	Smp. °C
100	CH ₃	H	7-CH ₃ H	2-CH ₃ H	0	H	H	Base	0
101	CH ₃	H	7-CH ₃ H	H	0	H	H	Base	0
102	CH ₃	H	8-CH ₃ H	H	0	H	H	HCl	248 - 252
103	CH ₃	H	H	H	0	3-OH	4-CH ₃	HCl	173 - 178
104	CH ₃	H	8-NO ₂ H	H	0	4-CH ₃	H	HCl	241 - 245
105	CH ₃	H	H	2-F	0	H	H	1,2 HCl·0,2 H ₂ O	119 - 123
106	CH ₃	H	H	H	0	2-OCOCH ₃	H	Base	0
107	CH ₃	H	8-OH H	H	0	4-CH ₃	H	1,15 HCl·0,25 C ₂ H ₅ OH	127 - 131
108	CH ₃	H	H	2-Cl	0	4-CN	H	HCl	236 - 250 (Z)
109	CH ₃	H	H	2-CH ₃ H	0	4-CN	H	HCl·0,35(CH ₃) ₂ CO·0,15 H ₂ O	174 - 180
110	CH ₃	H	H	H	0	4-CN	H	HCl	208 - 212
111	CH ₃	H	7-Cl H	H	1	H	H	HCl	218 - 220
112	CH ₃	H	7-Cl H	H	1	3,4-di-OCH ₃	H	HCl	192 - 195
113	CH ₃	H	7,8-O-CH ₂ -O	H	1	3,4-di-OCH ₃	H	HCl	178 - 180
114	CH ₃	H	H	H	1	4-Br	H	1,15 HCl·0,3 H ₂ O	194 - 197
115	CH ₃	H	H	H	1	4-Cl	H	HCl·0,7 H ₂ O	98 - 102
116	CH ₃	H	H	4-Br H	1	4-Br	H	HCl·0,3 H ₂ O	179 - 182

157376

27

Eksem- pel no.	R ₁	R ₂	Substitusjon i A-ringen R ₆ R ₇	Substitusjon i B-ringen R ₈ R ₉	n	R ₄	R ₅	Salt	Smp. °C
117	CH ₃	H	H	2-F H	1	2-Cl	H	HCl	171 -174
118	CH ₃	H	H	4-F H	1	2-Cl	H	Base·0,15 H ₂ O	143 -145
119	CH ₃	H	H	2-F H	1	4-Cl	H	HCl·0,6 H ₂ O	99 -105
120	CH ₃	H	H	4-F H	1	3-Cl	H	Base	141 -145
121	CH ₃	H	H	4-F H	1	4-Cl	H	HCl	205 -209
122	CH ₃	H	H	2-F H	1	H	H	0,875 HCl·1 H ₂ O	107 -112
123	CH ₃	H	H	2-F H	1	3-Cl	H	Base	169 -170
124	CH ₃	H	7,8-di-OCH ₃	H H	1	2-Cl	H	HCl	211,5-212
125	CH ₃	H	7-Br H	2-Cl H	1	3,4-O-C ₂ H ₅ -O	H	HCl	177 -179
126	CH ₃	H	7-Br H	2-Cl H	1	3,4-di-OCH ₃	H	HCl	190 -191
127	CH ₃	H	H	H H	1	3-Cl	H	1,1 HCl·0,6 H ₂ O	92 - 96
128	CH ₃	H	H	2-F H	1	2,4-di-Cl	H	Base·0,15 HCl	109 -112
129	H	H	H	H H	1	H	H	Base	0
130	CH ₃	H	8-F H	2-F H	1	H	H	HCl	88 - 90
131	CH ₃	H	7-F 8-CH ₃	H H	1	H	H	HCl·0,4 H ₂ O	95 - 99
132	CH ₃	H	7-CH ₃ 8-F	H H	1	H	H	HCl	120 - 125
133	CH ₃	H	8-CH ₃ H	2-F H	1	H	H	Base	151 - 154

157376

Eksem- pel no	R ₁	R ₂	Substitusjon i A-ringen R ₆	R ₇	Substitusjon i B-ringen R ₈	R ₉	n	R ₄	R ₅	Salt	Smp. °C
134	CH ₃	H	8-CH ₃	H	4-F	H	1	4-OCH ₃	H	1,1 HCl·0,4 H ₂ O	110 - 115
135	CH ₃	H	8-CH ₃	H	2,4-di-Cl	H	1	H	H	HCl·0,5 H ₂ O	123 - 127
136	CH ₃	H	8-OCH ₃	H	2-F	H	1	H	H	HCl·0,5 H ₂ O	113 - 117
137	CH ₃	H	8-OCH ₃	H	2-F	H	1	2-Cl	H	1,55 HCl·0,3 H ₂ O	123 - 128
138	C ₂ H ₅	H	H	H	2-F	H	1	2-Cl	H	·0,25 (CH ₃) ₂ CO Base	147 - 150
139	C ₂ H ₅	H	H	H	2-F	H	1	2-F	H	Base	90 - 96
140	n-C ₄ H ₉	H	H	H	2-F	H	1	2-Cl	H	Base	174 - 176
141	n-C ₃ H ₇	H	H	H	2-F	H	1	2-Cl	H	Base	167 - 172
142	CH ₃	H	H	H	H	H	1	4-OCH ₃	H	Base	0
143	CH ₃	H	H	H	2-CH ₃	H	1	2-Cl	H	HCl·0,1 (CH ₃) ₂ CO	110 - 115
144	CH ₃	H	H	H	4-F	H	2	4-OH	H	·0,05 CH ₃ COOC ₂ H ₅ ·0,25 H ₂ O	125 - 128
145	CH ₃	H	H	H	H	H	2	4-OH	H	1,75 HCl·0,4 H ₂ O	136 - 139
146	CH ₃	H	H	H	2-F	H	2	H	H	1,6 HCl·1,2 H ₂ O	94 - 101
147	CH ₃	H	7-F	8-CH ₃	H	H	2	H	H	Base	0
148	CH ₃	H	7-CH ₃	8-F	H	H	2	H	H	Base	0
149	CH ₃	H	8-CH ₃	H	2-F	H	2	H	H	Base·0,1 C ₂ H ₅ OH	128 - 130
150	CH ₃	H	8-OCH ₃	H	2-F	H	2	H	H	1,65 HCl·0,45 H ₂ O	112 - 116

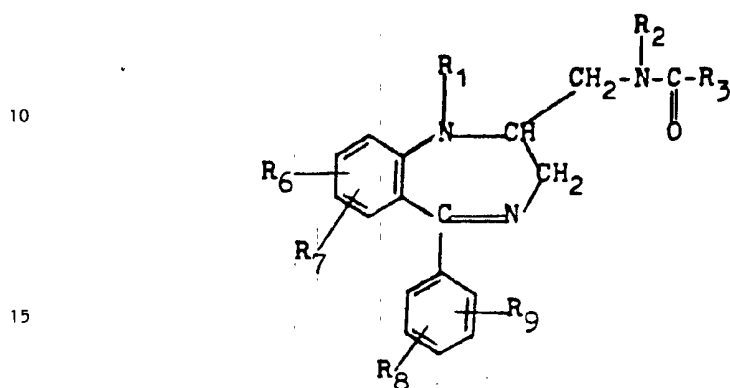
28

Eksem- pel no.	R ₁	R ₂	Substitusjon i A-ringen R ₆	Substitusjon i B-ringen R ₇	Substitusjon i C-ringen R ₈	n	R ₄	R ₅	Salt	Smp. °C
151	CH ₃	H	8-CH ₃	H	2-F	2	4-OCH ₃	H	HCl·0,39H ₂ O	87 - 93
152	n-C ₄ H ₉	H	H	H	2-F	0	4-CF ₃	H	HCl	128 - 131
153	n-C ₄ H ₉	H	H	H	H	0	4-CF ₃	H	·0,3 i-C ₃ H ₇ OH·0,2 H ₂ O HCl	188 - 190
154	C ₂ H ₅	H	H	H	2-F	0	4-CF ₃	H	p-tos	170 - 172
155	C ₂ H ₅	H	H	H	H	0	4-CF ₃	H	·0,1 H ₂ O·0,4 i-C ₃ H ₇ OH p-tos	210 - 212
156	C ₂ H ₅	H	H	H	2-F	0	2-OH	H	Cyclam	155 - 157
157	C ₂ H ₅	H	H	H	H	0	2-OH	H	HCl·0,05 i-C ₃ H ₇ OH ·0,1H ₂ O	183 - 185
158	CH ₃	(CH ₃) ₂ CH	H	H	H	0	2-Cl	H	Base	152 - 154
159	CH ₃	H	7-F	H	H	0	4-CN	H	Base	166 - 167
160	CH ₃	H	7-F	H	2-F	0	4-CN	H	Base	146 - 148
161	CH ₃	H	7-F	H	2-F	1	3,4-di-OCH ₃		Base	75 - 81
162	CH ₃	H	8-CH ₃	H	2-F	1	3,4-di-OCH ₃		Base	118 - 121
163	CH ₃	H	H	H	2-Cl	1	4-OCH ₃	H	HCl	177 - 179
164	CH ₃	H	8-CH ₃	H	4-NO ₂	0	4-OCH ₃	H	HCl	212 - 216
165	CH ₃	H	7-CH ₃	H	4-F	0	4-F	H	HCl	225 - 227

Z = Spaltning
HCl = Hydrochlorid
p-tos = p-Toluolsulfonat
Base = Fri base
Cyclan = Cyclamat
O = Olje

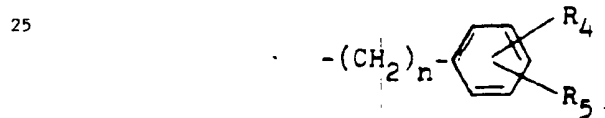
P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive 2-fenylacylaminomethyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzo-diazepiner av formel I



hvor

- 20 R_1 betegner hydrogen eller C_1-C_4 -alkyl,
 R_2 betegner hydrogen eller C_1-C_4 -alkyl,
 R_3 betegner en gruppe av formel



hvor

- 30 R_4 betegner hydrogen, halogen, C_1-C_4 -alkyl, C_1-C_4 -alkoxy, hydroxy, nitro, trifluormethyl, cyano, amino, mono- eller di- C_1-C_4 -alkylamino, mono- C_2-C_5 -alkanoylamino, N- C_1-C_4 -alkyl-N- C_2-C_5 -alkanoylamino eller C_2-C_5 -alkanoyloxy, og
- 35 R_5 betegner hydrogen, halogen, C_1-C_4 -alkyl, C_1-C_4 -alkoxy, eller
- R_4 og R_5 er bundet til det nærliggende carbonatom og sammen betegner methylenedioxy eller ethylenedioxy,

n er lik 0, 1 eller 2,

R_6 betegner hydrogen, halogen, C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -alkoxy, hydroxy, nitro eller amino, og

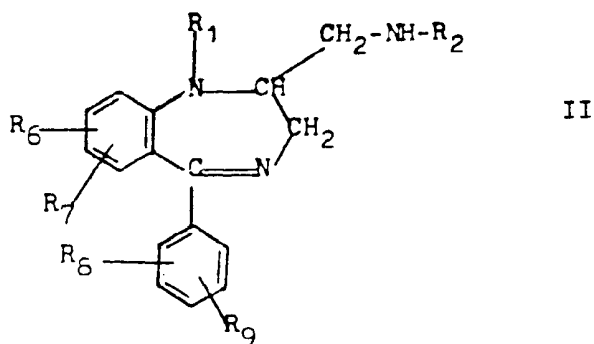
R_7 betegner hydrogen, halogen, C_1 - C_4 -alkyl eller C_1 - C_4 -alkoxy, eller hvor

R_6 og R_7 er bundet til det nærliggende carbonatom og sammen betegner methylenedioxy eller ethylendioxy,

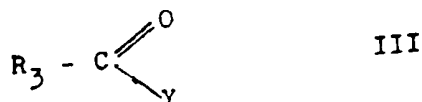
R_8 betegner hydrogen, halogen, C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -alkoxy, hydroxy, nitro, trifluormethyl, cyano eller amino, og

R_9 betegner hydrogen, halogen, C_1 - C_4 -alkyl eller C_1 - C_4 -alkoxy,

såvel som deres optiske isomerer og syreaddisjonssalter, karakterisert ved at 2-aminomethyl-1H-2,3-dihydro-1,4-benzodiazepiner av formel II



hvor R_1 , R_2 , R_6 , R_7 , R_8 og R_9 har de ovenfor angitte betydninger, eller deres syreaddisjonssalter, acyleres med en carboxylsyre eller med reaktivt carboxylsyrederivat av formel III



hvor R_3 har den ovenfor angitte betydning og Y betegner hydroxy, halogen, lavere alkoxy eller en O-CO-Z-gruppe, hvor Z betegner R_3 eller lavere alkoxy, i et inert løsningsmiddel ved temperaturer mellom -30°C og det anvendte

løsningsmiddels kokepunkt, og eventuelt at forbindelser av
formel I hvori R_2 betegner hydrogen, alkyleres til forbind-
elser av formel I hvori R_2 betegner C_1-C_4 -alkyl, og/eller at
man i forbindelser i formel I hvor R_6 er hydroxy, omdanner
5 en forbindelse av formel I hvor R_6 er C_1-C_4 -alkoxy til
hydroxy, og/eller at man i forbindelser av formel I hvor R_4
betegner C_2-C_5 -alkanoyloxy eller C_2-C_5 -alkanoylamino, hydro-
lyserer disse grupper til hydroxy eller amino, og eventuelt
at racemiske blandinger av forbindelser av formel I separeres
10 i deres optiske isomerer, og eventuelt at fri forbindelser av
formel I overføres i deres syreaddisjonssalter, eller at
syreaddisjonssaltene overføres i de fri forbindelser av
formel I.

15

20

25

30

35