



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP



- (21) Patentansøgning nr.: 4401/79
- (22) Indleveringsdag: 18 okt 1979
- (41) Alm. tilgængelig: 20 apr 1980
- (44) Fremlagt: 28 mar 1989
- (86) International ansøgning nr.: -
- (30) Prioritet: 19 okt 1978 HU GO 1426

(51) Int.Cl.⁴ C 07 D 243/02

- (71) Ansøger: *EGYT GYOGYSZERVEGYESZETI GYAR; 30; Kereszturi ut; Budapest X, HU
- (72) Opfinder: Jenő *Koeroesi; HU, Tibor *Lang; HU, József *Szekely; HU, Ferenc *Andrasi; HU, Gábor *Zolyomi; HU, József *Borsy; HU, Katalin *Goldschmidt; HU, Tamas *Hamori; HU, Gabriella *Szabo; HU, Zsuzsa *Meszaros; HU, Erzsebet *Miglecz; HU

(74) Fuldmægtig: Ingeniørfirmaet Budde, Schou & Co.

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 5H-2,3-benzodiazepinderivater eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf

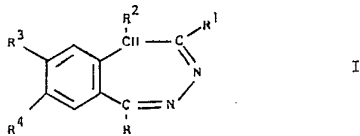
(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

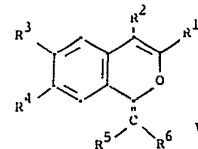
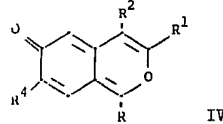
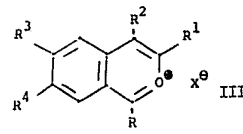
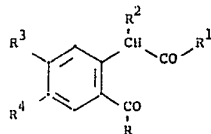
ler aryl, og R³ og R⁴ er H, halogen, nitro, amino, hydroxy, acyloxy, alkyl, alkoxy, dialkylaminoalkoxy eller aralkoxy, eller R³ og R⁴ danner tilsammen methylenedioxy eller en carbonylrest, kan fremstilles ved omsætning af en 1,5-diketon II, et 2-benzopyrrolinsalt III, en 6H-2-benzopyran-6-on IV eller en isochromenforbindelse V

4401-79

5H-2,3-Benzodiazepinderivater med den almene formel



hvor R er H, alkyl, dialkylaminoalkyl, amino, alkylamino eller dialkylaminogruppe, eventuelt substitueret styryl-, phenylalkyl- eller arylgruppe eller en heterocyclisk gruppe indeholdende 1 eller 2 N-, O- og/eller S-atomer, R¹ er H, alkyl, hydroxymethyl, formyl, carboxy, carbalkoxy, aryl eller en heterocyclisk gruppe, R² er H, alkyl, dialkylaminoalkyl, alkylamino, dialkylamino el-



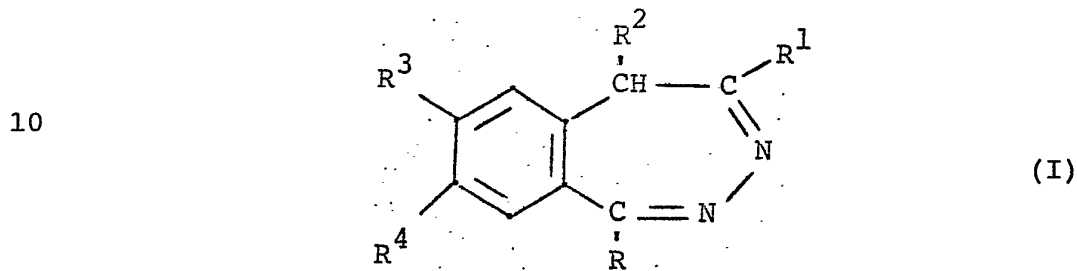
hvor X er en anion og R⁵ og R⁶ er H, alkyl eller en gruppe svarende til definitionen af R, med 1-5 mol hydrazin, hydrazinhydrat eller hydrazincarboxylat.

5H-2,3-Benzodiazepinderivaterne I eller salte deraf har en signifikant virkning på centralnervesystemet, idet de nedsætter den spontane motoriske aktivitet og forstærker virkningen af narkotika.

155327 B

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte 5H-2,3-benzodiazepinderivater eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf.

5 De hidtil ukendte forbindelser, der fremstilles ifølge opfindelsen, har den almene formel



15 hvor R betyder furyl eller eventuelt med halogen, methyl, C₁₋₄-alkoxy, hydroxy eller trifluormethyl mono- eller di-substitueret phenyl, R¹ betyder en C₁₋₄-alkylgruppe, R² betyder et hydrogenatom eller en C₁₋₄-alkylgruppe, R³ betyder

20 en C₁₋₅-alkoxygruppe og R⁴ betyder en C₁₋₄-alkoxygruppe, idet dog R³ og R⁴ ikke begge kan betyde en methoxygruppe, hvis R betyder en 3,4-dimethoxyphenylgruppe, R¹ betyder en methylgruppe, og R² betyder en ethylgruppe.

De hidtil ukendte forbindelser med den almene formel

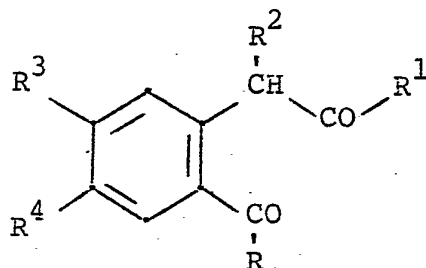
25 (I) har mere signifikante virkninger på centralnervesystemet end 1-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-methyl-5-ethyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin ("Tofizopam[®]" eller "Grandaxin[®]"), den eneste 5H-2,3-benzodiazepinforbindelse, der hidtil er syntetiseret. Syntesen og de biologiske egenskaber af "Grandaxin[®]" er beskrevet i HU-patentskrift nr. 155.572, US-patentskrift nr. 3.736.315 og CH-patentskrift nr. 519.507.

30

Den her omhandlede analogifremgangsmåde til fremstilling af de hidtil ukendte forbindelser med den almene formel (I) eller farmaceutisk acceptable salte deraf er karakteriseret ved, at en 1,5-diketon med den almene formel

35

5

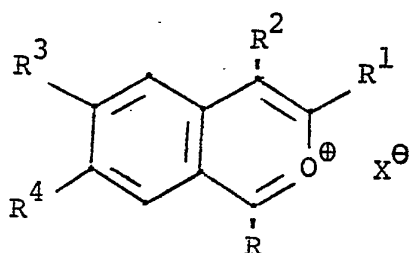


(II)

10

hvor R, R¹, R², R³ og R⁴ har den ovenfor angivne betydning, eller et 2-benzopyriliumsalt med den almene formel

15



(III)

20

hvor R, R¹, R² og R⁴ har den ovenfor angivne betydning, R³ betyder hydroxy eller har den ovenfor angivne betydning, og X betyder en chlorid-, bromid-, iodid-, tetrafluorborat-, tetrachlorferrat-, hexachlorstannat-, hydrosulfat-, dihydrophosphat- eller perchloratanion, omsættes med 1-5 molækvivalenter hydrazin, hydrazinhydrat eller hydrazin-C₁₋₃-carboxylat, fortrinsvis i et polært opløsningsmiddel, specielt i vand, en C₁₋₄-alkohol, en C₁₋₃-carboxylsyre, dioxan, dimethylformamid, pyridin eller blandinger deraf, og at der ved anvendelse af en forbindelse med den almene formel (II) som udgangsforbindelse sættes en mineralsyre, såsom saltsyre eller svovlsyre, til reaktionsblandingen for at lette cyclokondensation, hvorpå den fremkomne forbindelse, hvis R³ i udgangsforbindelsen er hydroxy, ved alkylering omdannes til en forbindelse med den almene

formel (I), hvor R^3 er C_{1-5} -alkoxy, og/eller at en fremkommet fri base med den almene formel (I), om ønsket, omdannes til et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt, eller at et fremkommet salt af et 5H-2,3-benzodiazepinderivat med den
5 almene formel (I) omdannes til den frie base eller til et andet syreadditionssalt.

De farmaceutisk acceptable syreadditionssalte af forbindelserne med den almene formel (I) kan fremstilles ved omsætning af de frie baser med f.eks. salt-, hydrogen-
10 bromid-, phosphor-, svovl- eller perchlorsyre. Når en hvilken som helst af de substituenten, der er knyttet til benzodiazepinringen, indeholder et mere basisk nitrogenatom, kan der også anvendes organiske syrer, såsom eddike-, vin-, mælke-, malein- eller fumarsyre, som saltdannende midler.

15 5H-2,3-Benzodiazepinderivaterne med den almene formel (I) renses almindeligvis forud for saltdannelsestrinet, men de rå baser kan imidlertid også underkastes saltdannelse. Hvis det er vanskeligt at krystallisere en fri base med den almene formel (I), omdannes den fortrinsvis til et godt
20 krystalliserbart salt, såsom rhodanat eller hydrochlorid, hvorfra basen, om ønsket, kan frigøres i ren tilstand.

Hvis der anvendes et 2-benzopyriliumsalt med den almene formel (III) som udgangsforbindelse, gennemføres omsætningen i nærværelse af et syrebindende middel. Der
25 anvendes bekvemt et overskud af hydrazin eller hydrazinhydrat som syrebindende middel, men alkalimetahydroxider, -carbonater, -hydrogencarbonater eller organiske baser, f.eks. pyridin eller triethylamin, kan lige så godt anvendes. Om nødvendigt kan udgangsforbindelserne med de almene formler
30 (II) og (III) omdannes til hinanden forud for deres omsætning med hydrazinreaktanten. Ved en foretrukken udførelsesform sættes hydrazinreaktanten direkte til den fremkomne reaktionsblanding.

De forbindelser med de almene formler (II) og (III),
35 der anvendes som udgangsforbindelser ved fremstillingen af benzodiazepinderivaterne med den almene formel (I), er be-

skrevet i eller kan fremstilles ifølge nedenstående literatursteder: Ber. Deut. Chem. Ges. 75, 891 (1942), 76, 855 (1943), 77, 6, 343 (1944); J. Am. Chem. Soc. 72, 1118 (1950); Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 40, 295 (1964), 41, 451 (1964), 57, 181 (1968); Mh. Chem. 96, 369 (1965); HU-PS nr. 158.091; J. Chem. Soc. 1933, 555; J. Org. Chem. 14, 204 (1949); Zh. Org. Khim. 2, 1492 (1966); Chem. Abstr. 66, 46286p (1967); Dokl. Adak. Nauk. 166, 359 (1966); Khim. Geterotsikl. Soedin. 1970, 1003, 1308, 1971, 730; Chem. Abstr. 74, 12946d, 76293w (1971), 76, 25035x (1972); Chem. Ber. 104, 2984 (1971); og Synthesis 1971, 423.

Baseret på resultaterne af de farmakologiske undersøgelser har de ifølge opfindelsen fremstillede 5H-2,3-benzodiazepinderivater signifikante virkninger på centralnervesystemet. Disse forbindelser nedsætter den spontane, motoriske aktivitet og forstærker virkningen af narkotika.

Forsøgene gennemføres på mus. Ved undersøgelsen af den generelle adfærd behandles dyrene intraperitonealt med 100 mg/kg eller oralt med 200 mg/kg af den pågældende forbindelse. Kampadfærdsforsøget gennemføres ved metoden ifølge Tedeschi et al. [J. Pharm. Exp. Ther. 25, 28 (1959)]. Observationerne vedrørende den generelle adfærd af dyrene og de ED₅₀-værdier, der opnås ved kampadfærdsforsøget, er opsummeret i tabel I. I disse forsøg anvendes 1-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-methyl-5-ethyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin ("Grandaxin[®]") som referenceforbindelse.

30

35

Tabel I

5	Forbindelse ifølge eks. nr.	Generel adfærd	Kampadfærdsforsøg ED ₅₀ mg/kg p.o.	Relativ aktivitet
	"Grandaxin [®] "	Fald i SMA	64	1,0
10	2	Fald i SMA	40	1,6
	7	Stærkt fald i SMA	40	1,6
	9	Fald i SMA Catalepsi	35	1,8
	12	Fald i SMA	60	1,1
15	14	Stærkt fald i SMA	40	1,6

SMA = Spontan motorisk aktivitet

Når man undersøger den narkoseforstærkende virkning,
 20 indgives benzodiazepinforbindelserne til mus i orale dose-
 ringer på 12,5, 25, 50 eller 100 mg/kg, og 30 minutter senere
 indgives 50 mg/kg natriumhexobarbital intravenøst i dyrene.
 Den procentvise forlængelse af narkosetidsrummet beregnes i
 sammenligning med den værdi, der iagttages ved kontrolgrup-
 25 pen, der behandles med natriumhexobarbital alene. Ved disse
 forsøg anvendes "Grandaxin[®]" igen som referenceforbindelse.
 Resultaterne er opsummeret i tabel II.

Tabel II

5	Forbindelse ifølge eks. nr.	Dosering mg/kg p.o.	Narkoseforstærkende virkning Stigning, %	Relativ aktivitet
	"Grandaxin® "	25	81	1,0
		50	114	1,0
		100	239	1,0
10	2	50	248	2,17
	3	25	301	3,71
15	4	25	100	1,23
		50	185	1,62
	5	25	134	1,65
		50	163	1,43
20	6	12,5	147	
		25	256	3,16
		50	750	6,57
	7	12,5	160	
		25	377	4,65
		50	1520	13,33
25	9	25	181	2,23
		50	364	3,20
	10	50	132	1,16
30	11	25	244	3,01
		50	445	3,90
	12	25	90	1,11
		50	173	1,52
		100	780	3,26
35	13	25	132	1,62
		50	278	2,44

De i tabel I og II angivne data påviser klart de fordelagtige egenskaber af de ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser.

Disse forbindelser kan omdannes til farmaceutiske præparater, såsom tabletter, overtrukne tabletter, kapsler, opløsninger, suspensioner og injicerbare præparater, ved metoder, der er velkendte i teknikken, ved sammenblanding med konventionelle farmaceutiske bærere, fortyndingsmidler og/eller andre additiver.

Opfindelsen belyses mere detaljeret ved hjælp af nedenstående eksempler.

Eksempel 1

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

1,13 g (2,73 mmol) 1-(4-chlorphenyl)-3-methyl-6,7-dimethoxy-2-benzopyrilium-perchlorat suspenderes i 10 ml methanol. Suspensionen opvarmes til kogning, og der tilsættes 1,0 ml 98% hydrazinhydrat. Blandingen inddampes, remanensen blandes med vand, filtreres dernæst fra og tørres. Der fås 0,87 g (2,65 mmol) af 1-(4-chlorphenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin, smp.: 188-198°C. Råproduktet omkrystalliseres fra 30 ml ethanol til dannelse af 0,6312 g (1,92 mmol, 72,5%) hvid, krystallinsk forbindelse med smp.: 209-211°C. $C_{18}H_{17}ClN_2O_2 = 328,8$.

Eksempel 2-6

30

Den i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde gentages med den forskel, at der anvendes andre 2-benzopyriliumsalte som udgangsforbindelser, og at reaktionen gennemføres i methanol, ethanol eller isopropanol. Nedenstående forbindelser fås (den empiriske formel, molekylvægten, smeltepunktet og omkrystallisationsmediet er angivet for hvert produkt):

Eksempel 2

1-(4-Methoxyphenyl)-4-methyl-5-ethyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin, $C_{21}H_{24}N_2O_3$ = 352,4, smp.: 157-159°C (isopropanol).

5

Eksempel 3

1-(2-Tolyl)-4-methyl-5-ethyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin, $C_{21}H_{24}N_2O_2$ = 336,4, smp.: 170-171°C (isopropanol).

10

Eksempel 4

1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4-methyl-5-n-propyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin-hydrat, $C_{23}H_{28}N_2O_4 \cdot H_2O$ = 414,5, smp.: 92-96°C (ethanol). Forbindelsen, der ikke indeholder krystalvand, smelter ved 143-145°C.

15

Eksempel 5

1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4,5-diethyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin, $C_{23}H_{28}N_2O_4$ = 396,5, smp.: 142-144°C (isopropanol).

20

Eksempel 6

1-(2-Fluorphenyl)-4-methyl-5-ethyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin, $C_{20}H_{21}FN_2O_2$ = 340,4, smp.: 86-88°C (ethanol og vand).

25

Eksempel 7

Fremstilling af 1-(2-chlorphenyl)-4-methyl-5-ethyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin

En blanding af 10,37 g (28,9 mmol) 2-(1-ethyl-acetyl)-4,5-dimethoxy-2'-chlorbenzophenon, 10,5 ml iseddikesyre og 2,65 ml koncentreret saltsyre opvarmes til 95°C under omrøring. Blandingen afkøles til 60°C, og 2,14 ml 98% hydrazinhydrat sættes portionsvis til blandingen, hvorefter blandingens temperatur stiger til 85°C. Efter 30 minutter sættes en opløsning af 1,44 g natriumhydroxid i 4,5 ml vand til blandingen efterfulgt af 10 ml methanol. Den fremkomne op-

35

løsning hældes ud i 130 ml vand, og det udskilte 5H-2,3-benzodiazepinderivat isoleres. Der fås 9,04 g (88%) 1-(2-chlorphenyl)-4-methyl-5-ethyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin, smp.: 129-131°C. $C_{20}H_{21}ClN_2O_2 = 356,9$. Råproduktet kan f.eks. omkrystalliseres fra ethanol. Produktet med den højeste renhedsgrad smelter ved 147-149°C. Rhodanidsaltet af 1-(2-chlorphenyl)-4-methyl-5-ethyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin ($C_{20}H_{22}ClN_2O_2$ SCN = 425,95) smelter ved 169-171°C efter omkrystallisation fra isopropanol.

10

Eksempel 8

Fremstilling af 1-(3,4-dimethoxyphenyl)-4,7,8-trimethyl-5-ethyl-5H-2,3-benzodiazepin

5 ml absolut ethanol indeholdende hydrogenchlorid sættes til 1,33 g rå 1-(3,4-dimethoxyphenyl)-4,7,8-trimethyl-5-ethyl-5H-2,3-benzodiazepin, en forbindelse, der er fremstillet ved den i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde, og den fremkomne, orangerøde opløsning inddampes. Remanensen opløses i 5 ml vand, og 0,5 g ammonium-rhodanid sættes til opløsningen. Den udskilte forbindelse filtreres fra, vaskes seks gange med 2 ml vand pr. gang og tørres. Der fås 1,48 g rå 1-(3,4-dimethoxyphenyl)-4,7,8-trimethyl-5-ethyl-5H-2,3-benzodiazepin-rhodanid, smp.: 132-134°C. Efter omkrystallisation fra isopropanol smelter saltet ved 142-144°C. Rent 1-(3,4-dimethoxyphenyl)-4,7,8-trimethyl-5-ethyl-5H-2,3-benzodiazepin kan frigøres fra det omkrystalliserede rhodanid ved behandling af dette med et alkalimetal- eller ammoniumhydroxid. $C_{22}H_{26}N_2O_2 \cdot H_2O = 368,5$. Omkrystalliseret fra isopropanol og vand krymper produktet fra 79°C.

30

Eksempel 9

Rensning af 1-phenyl-4-methyl-5-ethyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin via rhodanidet

35 Der gås frem som beskrevet i eksempel 8 med den forskel, at der anvendes rå 1-phenyl-4-methyl-5-ethyl-7,8-

-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin som udgangsforbindelse. Det rene rhodanid af denne forbindelse smelter ved 175-177°C efter omkrystallisation fra absolut ethanol. Den base, der frigøres fra rhodanidet, indeholder krystalvand ($C_{20}H_{22}N_2 \cdot O_2 \cdot H_2O = 340,4$) og krymper fra 77°C (efter omkrystallisation fra ethanol og vand).

Eksempel 10-14

Den phenoliske hydroxygruppe i 1-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-methyl-5-ethyl-7-hydroxy-8-methoxy-5H-2,3-benzodiazepin, der fremstilles som nedenfor beskrevet, alkyleres på kendt måde til dannelselse af nedenstående produkter:

Eksempel 10

15 1-(3-Methoxy-4-hydroxyphenyl)-4-methyl-5-ethyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin, $C_{21}H_{24}N_2O_4 = 368,4$, smp.: 130-132°C (ethanol og vand).

Eksempel 11

20 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4-methyl-5-ethyl-7-isopropoxy-8-methoxy-5H-2,3-benzodiazepin, $C_{24}H_{30}N_2O_4 = 410,5$, smp.: 109-111°C (isopropanol).

Eksempel 12

25 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4-methyl-5-ethyl-7-sek.butoxy-8-methoxy-5H-2,3-benzodiazepin, $C_{25}H_{32}N_2O_4 = 425,5$, smp.: 130-132°C (50% vandig ethanol).

Eksempel 13

30 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4-methyl-5-ethyl-7-ethoxy-8-methoxy-5H-2,3-benzodiazepin, $C_{23}H_{28}N_2O_4 = 396,4$, smp.: 125-127°C (50% vandig ethanol).

Eksempel 14

35 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4-methyl-5-ethyl-7-n-propoxy-8-methoxy-5H-2,3-benzodiazepin, $C_{24}H_{30}N_2O_4 = 410,5$, smp.:

110-112°C (50% vandig ethanol).

Fremstilling af 1-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-methyl-5-ethyl-7-hydroxy-8-methoxy-5H-2,3-benzodiazepin

5

1,2 ml 98% hydrazinhydrat sættes dråbevis til en omrørt suspension af 4,35 g (0,01 mol) 1-(3,4-dimethoxyphenyl)-3-methyl-4-ethyl-6-hydroxy-7-methoxy-2-benzopyriliumbromid i 15 ml 50% vandig eddikesyre ved 80-100°C. Blandingen
10 opvarmes til 90-100°C og fortyndes med 200 ml 10% vandig natriumchloridopløsning, hvorefter råproduktet udskiller. Råproduktet kan renses ved udfældning af det med vand fra en dimethylformamid- eller ethanolopløsning. Udbyttet varierer mellem 92 og 95%. Produktet smelter ved 210-212°C, hydrochloridet sønderdeles ved 218-220°C efter omkrystallisation fra isopropanol.
15

Forbindelserne ifølge eksempel 15-22 fremstilles på den i eksemplerne 1-9 beskrevne måde.

20 Eksempel 15

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

Smp.: 166-168°C (fra isopropanol).

Hydrochlorid: smp. 185-187°C under sønderdeling efter omkrystallisation fra en blanding af isopropanol og ethylacetat.
25

Eksempel 16

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

30 Smp.: 156-158°C (fra isopropanol).

Eksempel 17

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

Smp.: 138-140°C (fra isopropanol).

35

Eksempel 18

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

Smp.: 122-124°C (fra en blanding af ethanol og vand).

5

Eksempel 19

1-(2-Methoxyphenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodia-
zepin

Smp.: 119-121°C (fra isopropanol).

10

Eksempel 20

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

Smp.: 134-135°C (fra en blanding af ethanol og vand).

15

Eksempel 21

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

Smp.: 155-157°C (fra en blanding af dimethylformamid og
vand).

20

Eksempel 22

1-(3-Methoxyphenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodia-
zepin

Smp. 133-135°C (isopropanol).

25

30

35

Eksempel 23A) Tabletter indeholdende 10 mg 1-(3-chlorphenyl)-4-methyl-
-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin

Sammensætning af 1 tablet:		
5	Aktivt stof	10,0 mg
	Magnesiumstearat	1,2 mg
	Talkum	3,4 mg
	Gelatine	3,0 mg
	Mikrokrystallinsk cellulose	10,0 mg
10	Majsstivelse	12,2 mg
	Lactose	<u>80,0 mg</u>
		120,0 mg

15

B) Dragées indeholdende 10 mg 1-(3-chlorphenyl)-4-methyl-
-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin

Sammensætning af 1 dragéekerne:		
	Aktivt stof	10,0 mg
20	Magnesiumstearat	0,5 mg
	Lactose	19,0 mg
	Majsstivelse	8,0 mg
	Polyvinylpyrrolidon	<u>2,5 mg</u>
		40,0 mg

25

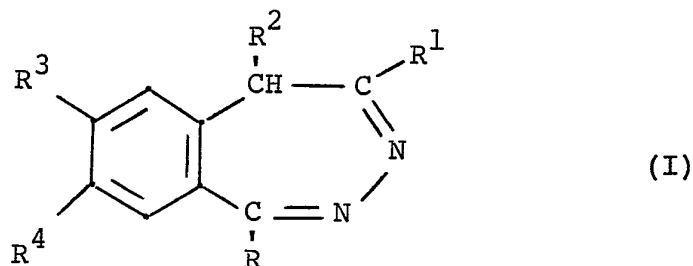
Dragéekernen overtrækkes på gængs måde med sukker og talkum og poleres derefter ved anvendelse af bivoks. Dragéen vejer 70 mg.

P a t e n t k r a v .

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af et 5H-
-2,3-benzodiazepinderivat med den almene formel

5

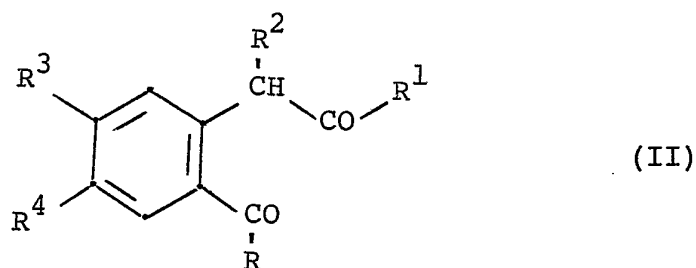
10



hvor R betyder furyl eller eventuelt med halogen, methyl,
C₁₋₄-alkoxy, hydroxy eller trifluormethyl mono- eller di-
15 substitueret phenyl, R¹ betyder en C₁₋₄-alkylgruppe, R²
betyder et hydrogenatom eller en C₁₋₄-alkylgruppe, R³ betyder
en C₁₋₅-alkoxygruppe, og R⁴ betyder en C₁₋₄-alkoxygruppe,
idet dog R³ og R⁴ ikke begge kan betyde en methoxygruppe,
hvis R betyder en 3,4-dimethoxyphenylgruppe, R¹ betyder en
20 methylgruppe, og R² betyder en ethylgruppe, eller et far-
macetisk acceptabelt syreadditionssalte deraf, k e n d e
t e g n e t ved, at en 1,5-diketon med den almene formel

25

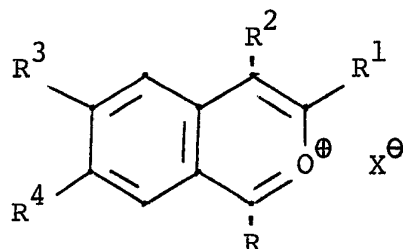
30



hvor R, R¹, R², R³ og R⁴ har den ovenfor angivne betydning,
eller et 2-benzopyriliumsalt med den almene formel

35

5



(III)

10 hvor R, R¹, R² og R⁴ har den ovenfor angivne betydning, R³
 betyder hydroxy eller har den ovenfor angivne betydning, og
 X betyder en chlorid-, bromid-, iodid-, tetrafluorborat-,
 tetrachlorferrat-, hexachlorstannat-, hydrosulfat-, dihy-
 drophosphat- eller perchloratanion,
 15 omsættes med 1-5 molækvivalenter hydrazin, hydrazinhydrat
 eller hydrazin-C₁₋₃-carboxylat, og at der ved anvendelse af
 en forbindelse med den almene formel (II) som udgangsforbin-
 delse sættes en mineralsyre til reaktionsblandingen for at
 lette cyclokondensation, hvorefter den fremkomne forbindelse,
 20 hvis R³ i udgangsforbindelsen er hydroxy, ved alkylering
 omdannes til en forbindelse med den almene formel (I), hvor
 R³ er C₁₋₅-alkoxy, og/eller at en fremkommet fri base med
 den almene formel (I), om ønsket, omdannes til et farmaceu-
 tisk acceptabelt syreadditionssalt, eller at et fremkommet
 25 salt af et 5H-2,3-benzodiazepinderivat med den almene formel
 (I) omdannes til den frie base eller til et andet syread-
 ditionssalt.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g -
 n e t ved, at hydrazin-C₁₋₃-carboxylatreaktanten er frem-
 30 stillet in situ i reaktionsmediet.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g -
 n e t ved, at omsætningen med hydrazinforbindelsen gen-
 nemføres i et polært opløsningsmiddel.

4. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af kra-
 35 vene 1-3, k e n d e t e g n e t ved, at der anvendes en
 forbindelse med den almene formel (III) som udgangsforbin-

delse, og at den mineralsyre, der frigøres ved omsætningen, bindes med et overskud af hydrazin eller hydrazinhydrat eller med et alkalimetahydroxid, alkalimetahcarbonat, alkalimetahhydrogencarbonat eller en organisk base.

- 5 5. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g -
n e t ved, at hydrazinreaktanten sættes direkte til reaktionsblandingen.