

(19) HU

MAGYAR  
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

# SZABADALMI LEÍRÁS

(11)

185 089

B

Nemzetközi  
osztályjelzet:  
(51) NSZO,

C 07 D 487/04

A bejelentés napja: (22) 1982. II. 24. (21) 553/82

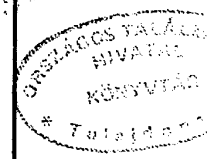
A bejelentés elsőbbsége: (33) CH

(32) 1981. II. 27.

(31) 1340/81

A közzététel napja: (41) (42) 1983. X. 28.

Megjelent: (45) 1989. 03. 30.



Feltaláló(k): (72)

dr. Hunkeler Walter, vegyész, Magden, dr. Kyburz Emilio,  
vegyész, Reinach, CH

Szabadalmas: (73)

F. Hoffmann-La-Roche et CO., AG., Basel, CH

(54)

Eljárás imidazo-benzodiazepin-származékok előállítására

## (57)KIVONAT

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű imidazo-diazepin-származékok mely képletben

A az  $\alpha$ - és  $\beta$ -jelzésű szénatomokkal együtt egy (a) vagy (b) általános képletű csoportot képez,

X jelentése oxigén- vagy kénatom,

R<sup>1</sup> jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport,

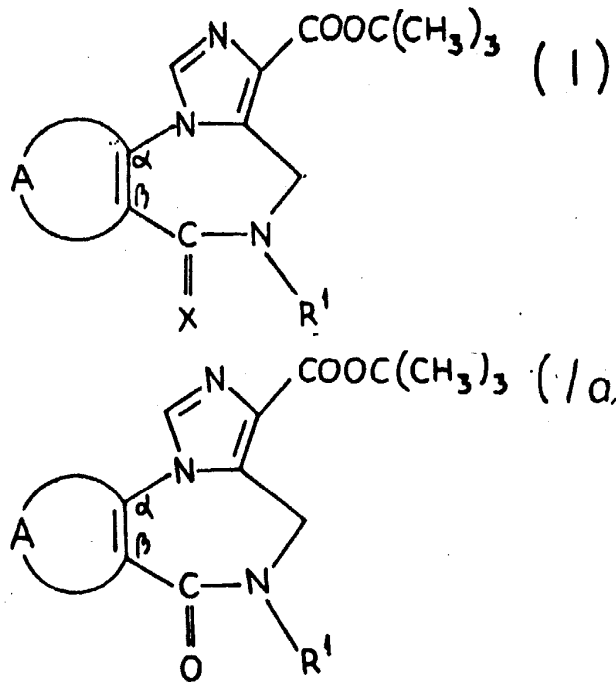
R<sup>2</sup> jelentése hidrogénatom, halogénatom, trifluor-metil-, ciano- vagy nitrocsoport és

R<sup>3</sup> jelentése hidrogénatom, vagy

R<sup>3</sup> jelentése hidrogénatom és

R<sup>3</sup> jelentése trifluor-metil-csoport, halogénatom, ciano-, nitro- vagy kis szénatomszámú alkilcsoport és gyógyászatiilag alkalmas savaddíciós sók előállítására.

Az (I) általános képletű új vegyületek és sók trankvilláns hatású 1,4-benzodiazepinek központi csillapító, izomrelaxáns, ataktikus, vérnyomáscsökkentő és légzésdepresszáns tulajdonságait antagonizálják és a gyógyászatban alkalmazhatók.



Találmányunk új imidazo-benzo-diazepin-származékok előállítására vonatkozik.

A 2 813 549 sz. Német Szövetségi Köztársaság-beli közrebocsátási iratban a diazepin-gyűrűn adott esetben helyettesített fenil- vagy piridilcsoporttal helyettesített és izomrelaxáns, szedatív, anxiolitikus és anti-konvulzív hatással rendelkező imidazodiazepin-származékok kerültek ismertetésre.

Találmányunk tárgya közelebbről eljárás (I) általános képletű imidazo-diazepin-származékok mely képletben

A  $\alpha$ - és  $\beta$ -jelzésű szénatomokkal együtt egy (a) általános képletű csoportot képez.

X jelentése oxigén- vagy kénatom,

$R^1$  jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport,

$R^2$  jelentése hidrogénatom vagy halogénatom és

$R^3$  jelentése hidrogénatom, vagy

$R^3$  jelentése hidrogénatom és

$R^3$  jelentése halogénatom vagy cianocsoport előállítására.

Az (I) általános képletű új vegyületek értékes farmakodinamikai tulajdonságokkal rendelkeznek és a gyógyászatban betegségek kezelésére illetve megelőzésére alkalmazhatók.

Találmányunk tárgya továbbá eljárás az (I) általános képletű vegyületeket vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóikat tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására.

A leírásban használt kis szénatomszámú alkilcsoport kifejezésen telített, egyenes- vagy elágazólánclú, legfeljebb 4 szénatomos szénhidrogén-csoportok értendők (pl. metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, szekunder butil-, tercier butilcsoport). A halogénatom kifejezés a fluor-, klór-, bróm- és jódatomra vonatkozik.

A valamely (a) általános képletű csoportot képvisel, melyben előnyösen  $R^2$  hidrogén- vagy fluoratomot és  $R^3$  hidrogénatomot, vagy  $R^2$  hidrogénatomot és  $R^3$  klór-, bróm- vagy jódatomot vagy cianocsoportot jelent.  $R^1$  előnyösen metilcsoportot képvisel.

Az (I) általános képletű vegyületek különösen előnyös képviselői az alábbi származékok:

tercier butil-7-klór-5,6-dihidro-5-metil-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxilát,  
tercier butil-5,6-dihidro-7-jód-5-metil-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxilát és  
tercier butil-7-bróm-5,6-dihidro-5-metil-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxilát.

Előnyös tulajdonságokkal rendelkeznek továbbá az alábbi (I) általános képletű vegyületek:

tercier butil-7-ciano-5,6-dihidro-5-metil-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxilát,  
tercier butil-5,6-dihidro-5-metil-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxilát,  
tercier butil-5,6-dihidro-5-metil-6-tioxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxilát és  
tercier butil-8-fluor-5,6-dihidro-5-metil-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxilát.

A találmányunk tárgyát képező eljárás szerinti az (I) általános képletű vegyületeket és gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóikat oly módon állíthatjuk elő, hogy

a) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén, amelyekben X jelentése oxigénatom és A,  $R^1$ ,  $R^2$  és  $R^3$  a fenti jelentésű, valamely (II) általános képletű vegyületet (mely képletben  $R^1$  jelentése kis

szénatomszámú alkilcsoport, Z jelentése kilépő csoport és A jelentése a fent megadott (valamely bázis jelenlétében a (III) képletű izocián-ecetsavészterrel reagáltatunk, vagy

b) valamely (IV) általános képletű karbonsavat (mely képletben  $R^1$ , A és X jelentése a fent megadott) tercier butilészterre alakítunk, és

kívánt esetben egy, az a) vagy b) eljárással (Ia) általános képletű vegyületben (mely képletben A és  $R^1$  jelentése a fent megadott) a karbonilcsoportot tiokarbonilcsoporttá alakítjuk.

Az a) eljárás szerint az (I) általános képletű vegyületeket egy (II) általános képletű vegyület és a (III) képletű izoxián-ecetsavészter reakciójával állítjuk elő. A (II) általános képletű kiindulási anyagokban a Z jelzésű kilépő csoport pl. egy könnyen lehasítható foszfinilcsoport, mint pl. egy (c) vagy (d) általános képletű csoport (mely képletekben  $R^4$  jelentése kis szén-

atomszámú alkilcsoport,  $R^5$  és  $R^6$  jelentése külön-külön kis szénatomszámú alkil-, allil-, fenil- vagy helyettesített fenilcsoport vagy  $R^5$  és  $R^6$  a szomszédos nitrogénatommal együtt helyettesítetlen vagy helyettesített 3-8 gyűrűtagból álló heterociklikus gyűrűt — pl. morfolinocsoportot — képeznek) vagy halogénatom, alkil-tio-, aralkil-tio-, N-nitrózó-alkil-amino-, alkoxi-, merkaptocsoport stb. lehet. (A Z helyén merkaptocsoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületek a megfelelő tiolaktám imino-tiol-formái). A (II) általános képletű vegyület és a (III) képletű vegyület reakcióját inert oldószerben (pl. dimetilformamidban, heyametil-foszforsav-triamidban, dimetil-szulfoxidban, tetrahydrofuranban vagy más megfelelő szerves oldószerben) és a (III) képletű izocián-ecetsavészterből anion képzéséhez elegendő erősségű bázis jelenlétében végezhetjük el. Bázisként pl. alkálifém-alkoholátokat (pl. nátrium-metáttot vagy kálium-tercier butilátot), alkálifém-hidrideket (pl. nátrium-hidridet), alkálifém-amidokat (pl. lítium-amidot vagy lítium-diizopropil-amidot), tercier aminokat (pl. trietil-amint stb.) alkalmazhatunk. A reakcióhőmérséklet célszerűen kb.  $-40^\circ\text{C}$  és szobahőmérséklet közötti érték.

A b) eljárás szerint az (I) általános képletű vegyületeket oly módon állítjuk elő, hogy egy (IV) általános képletű karbonsavat a megfelelő tercier butilészterre alakítunk. Az észterezést önmagában ismert módon hajtjuk végre. Így pl. eljárhatunk oly módon, hogy egy (IV) általános képletű karbonsavat megfelelő halogénezőszerezrel — pl. tionil-kloriddal, foszfor-oxikloriddal, oxalil-kloriddal stb. — történő reagáltatással savkloriddá alakítunk, melyet savmegkötő szer jelenlétében tercier butanolal reagáltatunk. Savmegkötő szerként elsősorban tercier aminokat (pl. trietil-amint, piridint, kinuklidint stb.) alkalmazhatunk. A reakciót bizonyos esetekben előnyösen katalitikus mennyiségű 4-dimetilamino-piridin vagy más hasonló reakcióképes amin jelenlétében végezhetjük el. Az észterezést két különálló lépésben (azaz a reakcióképes karbonsav-származék képzése, majd tercier butanolal történő reagáltatása) vagy előnyösen az ún. tercier butanolal történő reagáltatása) vagy előnyösen az ún. egyfázisú módszerrel hajtjuk végre. A reakciót célszerűen kb.  $-10^\circ\text{C}$  és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

Egy, az a) vagy b) eljárással kapott (Ia) általános képletű vegyületet a megfelelő, X helyén kénatomot

tartalmazó (I) általános képletű vegyületté alakíthatunk. A reakciót önmagában ismert módon, egy kénezőszerezellel végezzük el. E célra pl. foszfor-pentaszulfidot alkalmazhatunk. Ezt a kénezőszert előnyösen főlegesen vesszük és a reakciót előnyösen inert szerves oldószerben (pl. dioxánban, metilén-kloridban stb.), trietil-amin jelenlétében, kb. 50 °C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten hajthatjuk végre. Kénezőszereként továbbá 2,4-bisz-(p-metoxi-fenil)-1,3,2,4-ditia-difoszfetán-2,4-diszulfidot vagy más ilyen típusú vegyületeket is alkalmazhatunk, és pedig előnyösen számított mennyiségben. Ezt a reakciót előnyösen inert oldószerben (pl. toluolban, xilolban) célszerűen a reakcióelegy forráspontján, vagy hexametil-foszfor-sav-triamidban, kb. 60–110 °C-on hajthatjuk végre.

A kiindulási anyagként felhasznált (II) általános képletű vegyületeket az (V) általános képletű vegyületekből (mely képletben A és R<sup>11</sup> jelentése a fent megadott) kiindulva önmagukban ismert módszerekkel (lásd pl. 802.233, 833.249 és 865.653 sz. belga szabadalmi leírás, 3.681.341 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás és J. Org. Chem. 29. 231 /1964/) állíthatjuk elő.

A (II) általános képletű vegyületeknek az (V) általános képletű vegyületekből történő előállítását részletesen ismertetjük a példákban.

Az (V) általános képletű vegyületek ismertek vagy önmagukban ismert módszerekkel könnyen előállíthatók. Így előállításuk pl. oly módon történhet, hogy a megfelelő (VI) általános képletű karbonsavanhidridet (mely képletben A jelentése a fent megadott) valamely (VII) általános képletű aminosavval reagáltatjuk (mely képletben R<sup>11</sup> jelentése a fent megadott).

Az (V) általános képletű vegyületeket továbbá a (VIII) általános képletű vegyületekből (mely képletben R<sup>7</sup> jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport és A jelentése a fent megadott) is előállíthatjuk oly módon, hogy egy (VIII) általános képletű vegyületet egy α-halogén-ecetsav reakcióképes származékával (pl. α-klór-acetil-kloriddal) reagáltatunk, majd a kapott közbenső terméket egy kis szénatomszámú alkilaminnal (pl. metilaminnal, etilaminnal stb.) hozzuk reakcióba, végül a kapott (IX) általános képletű vegyületet (mely képletben A, R<sup>11</sup> és R<sup>7</sup> jelentése a fent megadott) ciklizáljuk. A gyűrűzárást pl. a (IX) általános képletű vegyület kb. 100–300 °C-on rövid ideig történő hevítésével végezhetjük el.

Eljárhatunk oly módon is, hogy egy (VIII) általános képletű vegyületet valamely (X) általános képletű karbonsav (mely képletben Y jelentése kilépő csoport és R<sup>11</sup> a fenti jelentésű) reagáltatjuk, majd a kapott (XI) általános képletű vegyületből (ahol A, R<sup>11</sup>, R<sup>7</sup> és Y jelentése a fent megadott) az Y védőcsoportot eltávolítjuk és a kapott terméket ciklizáljuk. A gyűrűzárást a (IX) általános képletű vegyületek ciklizálásával analóg módon végezhetjük el. Ily módon is (V) általános képletű vegyületeket kapunk.

A kiindulási anyagként felhasznált (IV) általános képletű vegyületeket a (XII) általános képletű vegyü-

letek (mely képletben A, R<sup>1</sup>, R<sup>7</sup> és X jelentése a fent megadott) hidrolizálásával önmagában ismert módon állíthatjuk elő.

Az R<sup>1</sup> helyén kis szénatomszámú alkilcsoportot tartalmazó (XII) általános képletű vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely (II) általános képletű vegyületet bázis jelenlétében egy (XIII) általános képletű izocián-ecetsavészterrel reagáltatunk (mely képletben R<sup>7</sup> a fenti jelentésű). Ezt a reakciót az a) eljárással analóg módon végezhetjük el. A kapott termékben levő karbonilcsoportot kívánt esetben tiokarbonilcsoporttá alakíthatjuk.

Az (I) általános képletű új vegyületek – mint már említettük – rendkívül értékes farmakodinamikai tulajdonságokkal rendelkeznek, toxicitásuk csekély. Azt találtuk, hogy az (I) általános képletű vegyületek a központi benzodiazepin-receptorokhoz kifejezett affinitást mutatnak és a trankvillás hatású 1,4-benzodiazepinek központi csillapító, szomrelaxáns, ataktikus, vérnyomáscsökkentő és légzésdepresszió hatásának antagonizálására képesek.

Az (I) általános képletű vegyületeknek a központi benzodiazepin-receptorokhoz való affinitását a Life Science 20, 2101-2110 (1977) és Science 198, 849-851 (1977) közleményekben leírt módszerekkel határozzuk meg. A fenti módszerek során meghatározzuk a triciezett Diazepam cerebrális kortexben levő specifikus benzodiazepin-receptorokon való megkötésének a teszt-vegyület által előidézett gátlását. IC<sub>50</sub> értékenk (50%-os gátló koncentráció) a teszt-vegyület azon koncentrációját tekintjük, mely a triciezett Diazepamnak a cerebrális kortexben levő specifikus benzodiazepin-receptorokon való specifikus megkötését 50%-ban gátolja.

A trankvillás hatású 1,4-benzodiazepinek állatkísérleteken mutatott egyik tipikus tulajdonsága a kifejezett antikonzulzív hatás, mely pl. az ismert és általános használatos Pentetrazol-tesztzel igazolható. A trankvillás hatású 1,4-benzodiazepinek központi idegrendszerre kifejtett hatásának antagonizálását a fenti teszt felhasználásával határozzuk meg.

Egereknek Pentetrazol (120 mg/kg, i.p.) beadagolása előtt egy órával 5 mg/kg i.p. dózisban Diazepamot adunk be (ez szupramaximális dózis, mely a Pentetrazol-tesztben több mint 900 egér esetében valamennyi állatot megvéd a görcs szerű rohamoktól) és 15 perccel a Pentetrazol beadása előtt a teszt-vegyületet orálisan beadjuk. A teszt-vegyületek antagonizáló hatását – az az a Diazepamnak a Pentetrazol-tesztben kifejtett hatását kivédő képességét – oly módon határozzuk meg, hogy a fenti tesztben görcs szerű rohamokban szenvedő egereket összeszámoljuk.

Az alábbi I. táblázatban az (I) általános képletű vegyületek reprezentatív képviselőinek a fenti teszt segítségével kapott hatékonysági adatait foglaljuk össze. ED<sub>50</sub> értékek a teszt-vegyület azon mennyiségét tekintjük (mg/kg p.o.), mely az állatok 50%-ánál kivédi a fenti tesztben a Diazepam-hatást. A táblázatban továbbá a teszt-vegyületek IC<sub>50</sub> értékeit és egyes vegyületek akut toxicitását (DL<sub>50</sub>, mg/kg, egyszeri orális adagolás mellett egéren) adjuk meg.

185.089

I. Táblázat

(I) általános képletű vegyület, amelyben				X	IC <sub>50</sub> nM/l	ED <sub>50</sub> mg/kg p.o.	DL <sub>50</sub> mg/kg p.o.
A	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>1</sup>				
(a)	H	Cl	-CH <sub>3</sub>	O	3,0	0,2	312
(a)	H	CN	-CH <sub>3</sub>	O	10,0	1,22	
(a)	H	H	-CH <sub>3</sub>	O	3,3	4,7	625
(a)	F	H	-CH <sub>3</sub>	O	1,4	8,4	
(a)	H	H	-CH <sub>3</sub>	S	8,9	7,1	
(a)	H	J	-CH <sub>3</sub>	O	2,6	0,14	
(a)	H	Br	-CH <sub>3</sub>	O	2,3	0,13	

Az (I) általános képletű vegyületek – mint már említettük – a trankvillás hatású 1,4-benzodiazepinek központi csillapító, izomrelaxáns, ataktikus, vérnyomáscsökkentő és légzésdepresszív hatását antagonizálják. A trankvillás hatású 1,4-benzodiazepinek a gyógyászatban sokoldalú felhasználásra kerülnek és e hatóanyagokat gyakran magas dózisokban adagolják a betegnek és így a fentemlített hatások mellékhatásként erősen előtérbe kerülhetnek. Az (I) általános képletű vegyületek a trankvillás hatású 1,4-benzodiazepinek túl nagy dózisokban történő beadása esetében fellépő intoxikációknál antidótumként alkalmazhatók. Az (I) általános képletű vegyületek a sebészetben és szülésnél a trankvillás hatású 1,4-benzodiazepinek által bevezetett érzéstelenítés lerövidítésére alkalmasak. Szülésnél a trankvillás hatású 1,4-benzodiazepinek beadása következtében az anya szervezetében esetenként fellépő légzésdepresszió kivédhető. Az (I) általános képletű vegyületeket továbbá más indikációs területeken felhasznált 1,4-benzodiazepinek központi idegrendszerre kifejtett nem-kívánatos mellékhatásainak visszaszorítására alkalmazhatjuk. A más indikációs területeken felhasználható 1,4-benzodiazepinek példaként az 1.444.529 és 1.474.305 sz. nagy-britanniai szabadalmi leírásokban ismertetett, szosztosomicid hatású 1,4-benzodiazepineket – pl. (+)-5-(o-klór-fenil)-1,3-dihidro-3-metil-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ont – említjük meg.

Az alábbi kísérletekkel igazoljuk, hogy az (I) általános képletű vegyületek reprezentatív képviselői az erős szosztosomicid hatású (+)-5-(o-klór-fenil)-1,3-dihidro-3-metil-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on központi idegrendszerre kifejtett nem-kívánatos hatásait visszaszorítják, ugyanakkor azonban ezek szosztosomicid hatását egyáltalán nem befolyásolják.

Egereket és aranyhőrcsögöket 60 Schistosoma mansoni cercáriával szubkután megfertőzünk. Az ál-

20

latokat a fertőzés után kb. 42 nappal a teszt-vegyülettel orálisan egyszer kezeljük. Minden teszt-vegyülethez és dózishoz 5–5 állatot alkalmazunk. Kontrollként 10 kezetlen állat szolgál. Az aranyhőrcsögöket a kezelés után 2 héttel, míg az egereket a kezelés után 3 héttel leöljük és felboncoljuk. A mezen-terális vénában, kapuérben és a májban levő feregparókat kipreparáljuk, megszámloljuk és a férgek állapotát (élő ill. elpusztult) feljegyezzük. A teszt-vegyület szosztosomicid hatása abban nyilvánul meg, hogy a máj véredényeiben elpusztult férgeseket találunk. A kezetlen kontroll állatokban soha sem találunk elpusztult férgeseket. A kiértékelés oly módon történik, hogy a fertőzött kezelt állatok májvéredényeiben levő elpusztult feregparók százalékos arányát kiszámítjuk.

25

30

35

40

45

50

55

A teszt-vegyület in vitro hatását oly módon határozzuk meg, hogy egerekből Schistosoma mansoni feregparókat izolálunk és táptalajon 37 °C-on inkubálunk. A teszt-vegyületet oldat vagy szuszpenzió alakjában adjuk be. A férgek mozgékonyágát mikroszkóp alatt 120 órán át megfigyeljük és regisztráljuk. A teszt-vegyület nélkül elvégzett kontroll kísérletben a férgek a 120 órán kísérleti idő végéig megtartják normális mozgékonyágukat.

A kísérletekben az (I) általános képletű vegyületek egy reprezentatív képviselőjének a (+)-5-(o-klór-fenil)-1,3-dihidro-3-metil-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on (S-vegyület) szosztosomicid aktivitására kifejtett hatását vizsgáljuk. Az alábbi teszt-vegyületet alkalmazzuk: tercier butil-7-klór-3,6-dihidro-5-metil-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxilát (A-vegyület).

Az in vivo teszt eredményeit a II. Táblázatban foglaljuk össze. Az in vitro kísérletek eredményeit a III. Táblázat tartalmazza. Az in vivo és in vitro kísérletek igazolják, hogy a (+)-5-(o-klór-fenil)-1,3-dihidro-3-metil-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on (S-vegyület) szosztosomicid hatását az A-vegyület nem befolyásolja hátrányosan.

185.089

## II. Táblázat

Gazdaállat	Dózis mg/kg p.o.		Dózisarány	Sisztosomicid hatás, %-ban
	S-vegyület	A-vegyület		
egér	75	—	—	100
	—	300	—	0
	75	25	3:1	100
	75	75	1:1	100
	75	225	1:3	93
—	—	—	0	
hörcsög	75	—	—	100
	—	225	—	0
	75	25	3:1	100
	75	75	1:1	100
	75	225	1:3	85
—	—	—	0	

## III. Táblázat

## In vitro kísérletek eredményei

Készítmény koncentrációja, µg/ml-ben		Koncentrációrány	Hatás <sup>x</sup>
S-vegyület	A-vegyület		
25	—	—	a
—	100	—	b
—	25	—	b
25	100	1:4	a
25	25	1:1	a
—	—	—	b

## Hatás:

a = a féregpárok 15 percen belül mozdulatlanokká válnak.

b = a féregpárok a 120 órán kísérleti idő alatt megtartják normális mozgékonyágukat.

Az (I) általános képletű vegyületeket a gyógyászatban orálisan (pl. tabletták, bevonatos tabletták, drázsék, kemény- és lágyzselatinkapszula, oldat, emulzió vagy szuszpenzió), rektális (pl. kúp) vagy parenterális (pl. injekciós oldat) adagolásra alkalmas készítmények formájában alkalmazhatjuk.

A tabletták, bevonatos tabletták, drázsék és keményzselatinkapszulák készítése során a hatóanyagot inert szervesen vagy szerves hordozóanyagokkal összekeverjük. Hordozóanyagként a tabletták, drázsék és keményzselatinkapszulák készítése során pl. laktózt, kukoricakeményítőt vagy származékait, talkumot, sztearinsavat vagy sóit stb. alkalmazhatunk.

Lágyzselatinkapszulák készítésénél hordozóanyagként pl. növényi olajokat, viaszokat, zsírokat, félszilárd vagy folyékony polioloikat stb. használhatunk. Az oldatok és szirupok készítésénél hordozóanyagként pl. vizet, polioloikat, szaccharózt, invert cukrot, glükózt stb. alkalmazhatunk. Az injekciós oldatok készítésénél hordozóanyagként pl. vizet, alkoholokat, polioloikat, glicerint, növényi olajokat stb. használhatunk. A kúpok készítésénél hordozóanyagként természetes

vagy keményített olajok, viaszok, zsírok, féligfolyékony vagy folyékony polioloikat stb. jöhetnek tekintetbe.

A gyógyászati készítmények továbbá konzerváló-, nedvesítő-, emulgeálószerket, izjavító édesítőszerket, színezőanyagokat, aromaanyagokat, az ozmózisnyomás változását előidéző sókat, az (I) általános képletű hatóanyaggal szinergikus kölcsönhatásba nem lépő, puffereket, bevonó anyagokat vagy antioxidánsokat és/vagy gyógyászatilag értékes más anyagokat tartalmazhatnak.

Az (I) általános képletű vegyületeket — mint már említettük — a gyógyászatban betegségek kezelésére és megelőzésére, különösen a trankvilláns hatású 1,4-benzodiazepinek központi csillapító, izomrelaxáns, ataktikus, vérnyomáscsökkentő és légzésdepresszív tulajdonságainak antagonizálására alkalmazhatjuk. Az (I) általános képletű vegyületeket különösen előnyösen alkalmazhatjuk a fentemlített szisztosomicid hatású vegyületekkel — pl. a (+)-5-(o-klór-fenil)-1,3-dihidro-3-metil-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-onnal — kombinálva Schistosomiás kezelésére. Az (I) általános képletű vegyületeket a trankvilláns hatású 1,4-benzodiazepinekkel együtt vagy azok beadása után adagolhatjuk. Amennyiben az (I) általános képletű vegyületet a trankvilláns hatású 1,4-benzodiazepinnel együtt adagoljuk, ez ad-hoc kombináció alakjában

40

45

50

55

60

vagy egy (I) általános képletű vegyületet és egy trunkvilláns hatású 1,4-benzodiazepin-származékot tartalmazó gyógyászati készítmények formájában történhet. E gyógyászati készítmények előállítása ugyancsak találmányunk tárgyát képezi. Az (I) általános képletű vegyületek dózisa tág határokon belül változhat és természetesen az adott eset összes körülményeitől függ. A napi hatóanyag dózis általában kb. 0,2–500 mg.

A gyógyászati készítményeket találmányunk értelmében oly módon állíthatjuk elő, hogy egy vagy több (I) általános képletű vegyületet és adott esetben egy vagy több, az (I) általános képletű vegyülettel szinergikus kölcsönhatásba nem lépő gyógyászati értékű anyagot galenikus formába hozunk. A gyógyászati készítmények előállításának különösen előnyös fogantatási módja szerint egy (I) általános képletű vegyületet és egy fentemlített szisztosomicid hatású vegyületet – különösen a (+)-5-(o-klór-fenil)-1,3-dihidro-3-metil-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ont – inert gyógyászati hordozóanyagokkal összekeverünk, az ily módon előállított kombinációs készítményeket Schistosomiasis kezelésére alkalmazhatjuk.

Eljárásunk további részletei és alábbi példákban ismertetjük anélkül, hogy találmányunkat a példákra korlátoznánk.

#### 1. példa

a) 29,1 g (0,14 mól) 6-klór-izotosavanhidrid és 13,12 g (0,14 mól) szarkozin 150 ml dimetil-szulfiddal képezett elegyét 1 órán át 110 °C-on keverjük. A kapott oldatot bepároljuk és a maradékot etanolból átkristályosítjuk. A kapott 6-klór-3,4-dihidro-4-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2,5(1H)-dion 237–238 °C-on olvad.

b) 0,55 g (14,2 millimól) nátrium-hidrid (55%-os olajos diszperzió) 20 ml vízmentes dimetil-formamiddal képezett szuszpenzióját 3,18 g (14,1 millimól) 6-klór-3,4-dihidro-4-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2,5-(1H)-dionnal elegyítjük. A reakcióelegyet 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük, -30 °C-ra hűtjük és cseppenként 2,05 ml (14,2 millimól) dietil-klór-foszfáttal elegyítjük. A reakcióelegyet 20 percen át -20 °C-on keverjük.

Eközben 1,59 g (14,2 millimól) kálium-tercier butilát és 5 ml vízmentes dimetil-formamid oldatát acetonszáranyag hűtőfűrdőben lehűtjük és 2,0 g (14,2 millimól) izocián-ecetsav-tercier butilészterrel elegyítjük. A kapott oldatot -15 °C-on az előző bekezdés szerint készített reakcióelegyhez csepegtetjük. A hűtőfűrdőt eltávolítjuk és az elegyet szobahőmérsékleten 1,5 ml jégcettel semlegesítjük, majd kb. 150 ml vízbe öntjük és kloroformmal háromszor extraháljuk. A szerves extraktumokat vízzel négyszer mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A nyersterméket kovasavgélen kromatografáljuk és etil-acetáttal eluáljuk. Etilacetát-éterelegyből történő átkristályosítás után 188–190 °C-on olvadó terciér butil-7-klór-5,6-dihidro-5-metil-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxilátot kapunk. Kitermelés: 1,06 g (21,5%).

#### 2. példa

a) 8,7 g (0,03 mól) 6-jód-izotosavanhidrid, 2,95 g (0,033 mól) szarkozin és 4,2 g kálium-karbonát 50 ml dimetil-formamiddal képezett szuszpenzióját 30 percen át 50 °C-on melegítjük. A reakcióelegyet lehűtjük, 400 ml vízzel hígítjuk, a pH-t 2 n sósavval 1–2 értékre állítjuk be és 4:1 arányú kloroform-izo-

propanol-eleggyel többször extraháljuk. Az oldószeret ledesztilláljuk és a maradékot metilén-klorid és hexán elegyből átkristályosítjuk. A kapott N-(6-jód-antranilol)-N-metil-glicin 147–149 °C-on olvad.

b) 4,6 g, az a) bekezdés szerint előállított anyagot kb. 10 percen át 160 °C-on melegítünk. A reakcióban képződő vizet vákuumban eltávolítjuk és a nyers-terméket metilén-klorid és hexán elegyből átkristályosítjuk. A kapott 3,4-dihidro-6-jód-4-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2,5(1H)-dion 217–220 °C-on olvad.

c) 0,28 g (6,6 millimól) nátrium-hidrid (55%-os olajos diszperzió) 10 ml vízmentes dimetil-formamiddal képezett szuszpenzióját 1,94 g (6,1 millimól) 3,4-dihidro-6-jód-4-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2,5-(1H)-dionnal elegyítjük. A reakcióelegyet 30 perc múlva -35 °C-ra hűtjük és 1,1 ml (6,6 millimól) dietil-klór-foszfáttal cseppenként elegyítjük, majd további kb. 15 percen át -35 és -15 °C közötti hőmérsékleten keverjük.

Eközben 0,72 g (6,6 millimól) kálium-tercier butilát és 4 ml vízmentes dimetil-formamid oldatát acetonszáranyag hűtőfűrdőben lehűtjük és 0,95 g (6,6 millimól) izocián-ecetsav-tercier butilészterrel elegyítjük. A kapott oldatot -15 és -5 °C közötti hőmérsékleten az előző bekezdés szerint elkészített elegyhez csepegtetjük. A hűtőfűrdőt eltávolítjuk, a reakcióelegyet kb. 15 perc múlva jégcettel semlegesítjük, 100 ml vízbe öntjük és kloroformmal háromszor extraháljuk. A kloroformos kivonatokat vízzel háromszor mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A nyersterméket kovasavgélen történő kromatografálással és etilacetátot átkristályosítással tisztítjuk. A kapott terciér butil-5,6-dihidro-7-jód-metil-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxilát 203–204 °C-on olvad. Kitermelés: 0,75 g (27,0%).

#### 3. példa

a) 8,7 g (0,03 mól) 6-jód-izotosavanhidrid, 3,2 g (0,036 mól) szarkozin és 25 ml dimetil-acetamid elegyét egy órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet lehűtjük, vízzel hígítjuk és kloroformmal extraháljuk. A kloroformos extraktumot szárítjuk és bepároljuk. A nyersterméket metilén-klorid és éter elegyből történő átkristályosítás után kapott 3,4-dihidro-6-jód-4-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2,5(1H)-dion 214–217 °C-on olvad.

b) Az előző bekezdés szerint előállított vegyületből a 2. c) példában ismertetett eljárással analóg módon terciér butil-5,6-dihidro-7-jód-5-metil-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxilátot állítunk elő. Op.: 203–204 °C.

#### 4. példa

a) 5,7 g (0,018 mól) 3,4-dihidro-6-jód-4-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2,5(1H)-dion, 2,4 g (0,026 mól) réz(I)cianid és 60 ml dimetil-formamid elegyét 45 percen át 50 °C-on melegítjük. A reakcióelegyet lehűtjük, vízzel hígítjuk és 4:1 arányú kloroform-izopropanol-eleggyel extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A sárgásbarna nyersterméket metanolból átkristályosítjuk. A kapott 2,3,4,5-tetrahidro-4-metil-2,5-dioxo-1H-1,4-benzodiazepin-6-karbonitril 253–256 °C-on olvad.

b) 0,31 g (7,2 millimól) nátrium-hidrid (55%-os olajos diszperzió) 8 ml vízmentes dimetil-formamiddal képezett szuszpenzióját 1,3 g (6,10 millimól)

2,3,4,5-tetrahidro-4-metil-2,5-dioxi-1H-1,4-benzodiazepin-6-karbonitrilrel elegyítjük. A reakcióelegyet kb. 30 perc elteltével -35 °C-ra hűtjük, 1,2 ml (7,2 millimól) dietil-klór-foszfáttal cseppenként elegyítjük és 15 percen át -35 és -15 °C közötti hőmérsékleten keverjük.

Eközben 0,79 g (7,2 millimól) kálium-tercier-butilát és 3 ml vízmentes dimetil-formamid oldatát acetonszárúszó hűtőben lehűtjük és 1,01 g (7,2 millimól) izocián-ecetsav-tercier butilészterrel elegyítjük. A kapott oldatot -15 és -10 °C közötti hőmérsékleten az előző bekezdés szerint elkészített elegyhez csepegtetjük. A hűtőfűrdőt eltávolítjuk, a reakcióelegyet kb. 10 perc múlva jégcettel semlegesítjük, 100 ml vízbe öntjük és kloroformmal háromszor extraháljuk. A kloroformos extraktumokat vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A nyers-terméket kovasavgélen kromatografáljuk, 1,5% metanol tartalmú kloroformmal eluáljuk és etilacetáttal átkristályosítjuk. A kapott terciér butil-7-ciano-5,6-dihidro-5-metil-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxilát 213–215 °C-on olvad. Kitermelés: 0,34 g (16,6%).

#### 5. példa

0,55 g (14,2 millimól) nátrium-hidrid (55%-os olajos diszperzió) 15 ml vízmentes dimetil-formamiddal képezett szuszpenzióját 2,69 g (14,16 millimól) 3,4-dihidro-4-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2,5(1H)-dionnal elegyítjük és a reakcióelegyet 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd -30 °C-ra hűtjük, 2,05 ml (14,2 millimól) dietil-klór-foszfátot csepegtetünk hozzá és 20 percen át -20 °C-on keverjük.

Eközben 1,59 g (14,2 millimól) kálium-tercier-butilát és 5 ml vízmentes dimetil-formamid oldatát acetonszárúszó hűtőfűrdőben lehűtjük és 2,0 g (14,2 millimól) izocián-ecetsav-tercier butilészterrel elegyítjük. A kapott oldatot -15 °C-on az előző bekezdés szerint elkészített elegyhez csepegtetjük, a hűtőfűrdőt eltávolítjuk, a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1,5 ml jégcettel semlegesítjük, kb. 100 ml vízbe öntjük és kloroformmal háromszor extraháljuk. A kloroformos extraktumokat vízzel négyszer mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A nyers-terméket kovasavgélen történő kromatografálással és etilacetátot eluálással, majd etilacetát-éter-elegyből történő átkristályosítással tisztítjuk. A kapott terciér butil-5,6-dihidro-5-metil-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxilát 217–218 °C-on olvad. Kitermelés: 2,12 g (47,7%).

#### 6. példa

1 g terciér butil-5,6-dihidro-5-metil-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxilát és 50 ml toluol oldatát 0,82 g 2,4-bisz-(p-metoxi-fenil)-1,3,2,4-ditia-difoszfetán-2,4-diszulfidval elegyítjük és a kapott elegyet 6 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet vízbe öntjük és a toluolos fázist elválasztjuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A nyers-terméket kovasavgélen kromatografáljuk. A kapott terciér butil-5,6-dihidro-5-metil-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxilát 207–208 °C-on olvad. Kitermelés: 0,47 g (45,0%).

#### 7. példa

a) 24 g (132,5 millimól) 5-fluor-izotiosavanhidridet 140 ml dimetil-szulfoxidban oldunk és 11,8 g (132,5 millimól) szarkozinnal elegyítünk. Az oldatot

a gázfejlődés abbamaradásáig 100 °C-on keverjük (kb. 1,5 óra), majd kb. 1,2 liter vízbe öntjük. Az elegyet 10 percen át keverjük. A kikristályosodó anyagot szűrjük, 1 liter vízzel mossuk és szárítjuk. A kapott 7-fluor-3,4-dihidro-4-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2,5(1H)-dion 262–263 °C-on olvad.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

b) 10,40 g (50 millimól) 7-fluor-3,4-dihidro-4-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2,5(1H)-dion és 60 ml vízmentes dimetil-formamid oldatát argon-atmoszférában 1,92 g (50 millimól) nátrium-hidriddel (50%-os olajos diszperzió) elegyítünk és 20 percen át szobahőmérsékleten keverünk. Az elegyhez -20 °C-on 8,62 g (50 millimól) dietil-klór-foszfátot csepegtetünk, majd 20 percen át -20 °C-on keverjük.

Eközben 5,60 g (50 millimól) kálium-tercier-butilát és 15 ml dimetil-formamid oldatát acetonszárúszó hűtőben lehűtjük és 7,0 g (50 millimól) izocián-ecetsav-tercier butilészterrel elegyítjük. A kapott narancsszínű oldatot -10 és -20 °C közötti hőmérsékleten az előző bekezdés szerint elkészített elegyhez csepegtetjük. A hűtőfűrdőt eltávolítjuk. A reakcióelegyet 20 percen át keverjük, 5 ml jégcettel semlegesítjük, vízbe öntjük és kloroformmal háromszor kirázzuk. Az egyesített szerves extraktumokat vízzel ötször mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Etilacetátos átkristályosítás után 228–229 °C-on olvadó terciér butil-8-fluor-5,6-dihidro-5-metil-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxilátot kapunk. Kitermelés: 6,68 g (40,3%).

#### 8. példa

a) 19,0 g (0,10 mól) 3,4-dihidro-4-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2,5(1H)-diont argon-atmoszférában 100 ml vízmentes dimetil-formamidban felvesszünk. Ezután 15,5 g (0,12 mól) kálium-tercier-butilátot adunk hozzá, miközben a hőmérséklet 25 °C-ról 39 °C-ra emelkedik. Az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük és 18–22 °C-on 18,2 g (0,105 mól) dietil-klór-foszfátot csepegtetünk hozzá.

Eközben 11,2 g (0,10 mól) kálium-tercier-butilátot 30 ml dimetil-formamidban oldunk. Az oldatot kb. -50 °C-ra hűtjük és argon-atmoszférában 11,3 g (0,10 mól) izocián-ecetsavetilészterrel elegyítjük. A kapott oldatot 18–23 °C-on hűtés közben az előző bekezdés szerint elkészített elegyhez csepegtetjük. A reakcióelegyet 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük, 5 ml ecetsavat adunk hozzá, 500 ml vízbe öntjük és 2x200 ml kloroformmal extraháljuk. Az egyesített kloroformos extraktumokat 3x300 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. Az olajos maradékhoz 150 ml etilacetátot adunk és 0 °C-on kristályosodni hagyjuk. A kiváló kristályokat szűrjük, hideg etilacetáttal mossuk. A kapott etil-5,6-dihidro-5-metil-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxilát 163–165 °C-on olvad. Az olvadáspont etilacetátos átkristályosítás után 164–165 °C.

b) 14,26 g (0,05 mól) etil-5,6-dihidro-5-metil-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxilát és 2,2 g (0,055 mól) nátrium-hidroxid 100 ml etanolal és 20 ml vízzel képezett oldatát 45 percen át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk, majd 55 ml 1 n sósavval és 50 ml vízzel elegyítjük. Az etanol ledesztillálása után visszamaradó kristályos pépet szűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk. A kapott 5,6-dihidro-6-metil-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]ben-

zodiazepin-3-karbonsav 287 °C-on olvad.

c) 2,6 g (10 millimól) 5,6-dihidro-5-metil-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karbonsavat 20 ml piridinben előbb 25 ml tercier butanolal, majd -5 °C-on 1,1 ml foszfor-oxikloriddal cseppenként elegyítünk. A reakcióelegyet 15 percen át -5 °C-on, majd 48 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, ezután 250 ml vízbe öntjük és kloroformmal négyszer extraháljuk. A kloroformos extraktumokat híg nátrium-hidroxid-oldattal és vízzel háromszor-háromszor mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradék etilacetátos átkristályosítása után 216–217 °C-on olvadó tercier butil-5,6-dihidro-5-metil-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxilátot kapunk. Kitermelés: 0,53 g (20,0%).

9. példa

a) 4,84 g (0,02 mól) 6-bróm-izotosavanhidridet 1,78 g (0,02 mól) szarkozinnal finoman eldörzsölünk, majd védőgáz alatt 6 percen át 260 °C-on hevítünk. Lehűlés után a nyersterméket kovasavgélen történő kromatográfiával, 20:1 arányú kloroform-metanollal végzett eluálással és kloroform-hexán-elegyből történő átkristályosítással tisztítjuk. A kapott 6-bróm-3,4-dihidro-4-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2,5-(1H)-dion 232–233 °C-on olvad.

b) 0,98 g (22,4 millimól) nátrium-hidrid (55%-os olajos diszperzió) 35 ml vízmentes dimetil-formamiddal képezett szuszpenzióját 5,26 g (19,5 millimól) 6-bróm-3,4-dihidro-4-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2,5-(1H)-dionnal elegyítjük és 45 percen át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután szobahőmérsékleten 3,3 ml (22,4 millimól) dietil-klór-foszfátot csepegtetünk hozzá és 25 percen át ezen a hőmérsékleten keverjük.

Eközben 2,62 g (23,2 millimól) kálium-tercier butilát és 6 ml vízmentes dimetil-formamid oldatát acetonszárzajeges hűtőfürdőben lehűtjük, az oldatot 3,38 g (23,4 millimól) izocián-ecetsav-tercier butilészterrel elegyítjük és -15 °C-on az előző bekezdés szerint elkészített elegyhez csepegtetjük. A hűtőfürdőt eltávolítjuk, a reakcióelegyet addig melegítjük, míg a belső hőmérséklet az 5 °C-ot eléri, majd jégccettel semlegesítjük, 200 ml vízbe öntjük és metilén-kloriddal négyszer extraháljuk. A metilén-kloridos kivonatokat vízzel háromszor mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A nyersterméket kovasavgélen történő kromatográfiával, 1:1 arányú etilacetát-metilénklorid-eleggyel végzett eluálással és kétszeri etilacetátos átkristályosítással tisztítjuk. A kapott tercier butil-7-bróm-5,6-dihidro-5-metil-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxilát 207–208 °C-on olvad. Kitermelés: 1,01 g (13,0%).

10. példa

5,02 g (22,7 millimól) 6-klór-3,4-dihidro-4-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2,5(1H)-dion, 31,5 g (260 millimól) dimetil-anilin, 5,20 g (34 millimól) foszfor-oxiklorid és 50 ml kloroform (alumíniumoxiddal átszűrt) elegyét 2 órán át forrásponton keverjük. A kapott oldatot 18 g nátrium-hidrogén-karbonát és 100 ml víz előre lehűtött oldatába öntjük és 20 percen át keverjük. A szervesetlen fázist elválasztjuk és kloroformmal háromszor kirázzuk. Az egyesített szerves extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk és magassákuumban bepároljuk. A kristályos maradékot (imin-klorod) 30 ml dimetil-formamidban oldjuk.

Eközben 2,63 g (23,5 millimól) kálium-tercier butilát és 10 ml dimetil-formamid oldatát -40 °C-ra hűt-

jük, előbb 3,22 g (22,9 millimól) izocián-ecetsav-tercier butilésztert adunk hozzá, majd -10 és -20 °C között az előző bekezdés szerint elkészített imin-klorid-oldattal cseppenként elegyítjük. A hűtést megszüntetjük, a reakcióelegyet félórán át keverjük, 2,5 ml jégccettel elegyítjük, kb. 200 ml vízbe öntjük és négyszer kb. 40 ml kloroformmal extraháljuk. Az egyesített kloroformos extraktumokat vízzel háromszor mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A nyerstermék etilacetát-éter-elegyből történő átkristályosítása után kapott tercier butil-7-klór-5,6-dihidro-5-metil-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxilát 194–196 °C-on olvad. Kitermelés: 4,03 g (51,0%).

11. példa

Alábbi összetételű tablettákat készítünk:

Komponens	Mennyiség, mg/tabletta
Tercier butil-7-klór-5,6-dihidro-5-metil-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-4-karboxilát	1
Tejcukor	103
Kukoricakeményítő	25
Mikrokristályos cellulóz	60
Magnézium-sztearát	1
<b>Összsúly:</b>	<b>200 mg</b>

25 12. példa

Alábbi összetételű kapszulákat készítünk:

Komponens	Mennyiség, mg/kapszula
Tercier butil-5,6-dihidro-7-jód-5-metil-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxilát	1
Tejcukor	164
Kukoricakeményítő	30
Talkum	5
<b>Összsúly:</b>	<b>200 mg</b>

35 A hatóanyagot, a tejcukrot és a kukoricakeményítőt megfelelő keverőberendezésben összekeverjük, majd megőröljük. A kapott örleményt a keverőberendezésbe visszavezetjük, a talkumot hozzáadjuk és alaposan összekeverjük. A kapott keveréket gépi úton keményszelatinkapszulákba töltjük.

40 13. példa

Alábbi összetételű injekciós oldatot készítünk:

Komponens	Mennyiség, pro ml
Tercier butil-5,6-dihidro-7-bróm-6-metil-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxilát	0,500 mg
Propilénglikol	0,400 ml
Etanol (95%-os)	0,100 ml
Nátrium-benzoát	48,800 mg
Benzilalkohol	0,015 ml
Bezozav	1,200 mg
Injekciós célokra alkalmas víz	q.s. ad 1,000

50 10.000 ml injekciós oldat készítéséhez 5 g hatóanyagot 150 ml benzilalkoholban oldunk, majd 4000 ml propilénglikolt és 1000 ml etanolt adunk hozzá. Ezután a kapott elegyben 12 g benzooesavat oldunk és 488 g nátrium-benzoátnak 300 ml injekciós célokra alkalmas vízzel képezett oldatát adjuk hozzá. A kapott oldatot injekciós célokra alkalmas vízzel 10.000 ml-re feltöltjük, szűrjük, megfelelő nagyságú ampullákba töltjük, az ampullák üres térfogatát nitrogénnel megtöltjük, majd leforrasztjuk és autoklávban 0,7 atm. nyomáson 30 percen át sterilizzük.

14. példa

60 Alábbi összetételű kúpokat készítünk:



Komponens	Mennyiség, g/kúp
Tercier butil-7-klór-5,6-dihidro-5-metil-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxilát	0,001
Kakaóvaj (op.: 36–37 °C)	1,255
Karnaubaviasz	0,044

Összsúly: 1,300 g

A kakaóvaját és a karnaubaviaszt üveg- vagy acél-edényben megolvasztjuk, alaposan összekeverjük és 45 °C-ra hűtjük. A finoman elporított hatóanyagot hozzáadjuk és teljes fiszpergálódásig keverjük. A kapott keveréket megfelelő nagyságú kúpformákba öntjük, lehűlni hagyjuk, a kúpokat a formákból kivesszük s egyenként viaszos papírba vagy fémfóliába csomagoljuk.

15. példa

Alábbi összetételű kapszulákat készítünk:

Komponens	Mennyiség, mg/kapszula
(+)-5-(o-klór-fenil)-1,3-dihidro-3-metil-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on	30,0
Tercier butil-7-klór-5,6-dihidro-5-metil-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxilát	20,0
Kristályos tejcukor	100,0
Fehér kukoricakeményítő	27,5
Talkum	10,0
Magnézium-sztearát	2,5

Összsúly: 190,0 mg

A két hatóanyagot a segédanyagokkal alaposan összekeverjük és a keverékből 190,0 mg mennyiséget megfelelő nagyságú kapszulákba töltünk.

16. példa

Alábbi összetételű tablettákat készítünk:

Komponens	Mennyiség, mg/tabletta
(+)-5-(o-klór-fenil)-1,3-dihidro-3-metil-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on	30,0
Tercier butil-7-bróm-5,6-dihidro-5-metil-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxilát	10,0
Tejcukor pulvis	15,0
Fehér kukoricakeményítő	19,5
Povidon K30	3,5
Fehér kukoricakeményítő	10,0
Magnézium-sztearát	2,0

Összsúly: 90,0 mg

A két hatóanyagot, a tejcukor pulvist és a fehér kukoricakeményítő első részletét összekeverjük és szitáljuk. A kapott keveréket a Povidon K30 vizes oldatával megnedvesítjük, összegyűrjük, granuláljuk, szárítjuk és szitáljuk. A granulátumhoz a fehér kukoricakeményítő második részletét és a magnézium-sztearát hozzáadjuk. A kapott masszát átkeverjük, majd belőle 90 mg súlyú tablettákat préselünk.

17. példa

Alábbi összetételű tablettákat készítünk:

Komponens	Mennyiség, mg/tabletta
(+)-5-(o-klór-fenil)-1,3-dihidro-3-metil-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on	30
Tercier butil-5,6-dihidro-7-jód-5-metil-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxilát	30
Tejcukor pulvis	22
Fehér kukoricakeményítő	22
Povidon K30	6
Fehér kukoricakeményítő	16
Magnézium-sztearát	4

Összsúly: 130 mg

A két hatóanyagot, a tejcukor pulvist és a fehér kukoricakeményítő első részletét összekeverjük és szitáljuk. A kapott keveréket a Povidon K30 vizes oldatával megnedvesítjük, összegyűrjük, granuláljuk, szárítjuk és szitáljuk. A granulátumhoz a fehér kukoricakeményítő második részletét és a magnézium-sztearát hozzáadjuk, alaposan összekeverjük és a kapott masszából 130 mg súlyú tablettákat készítünk.

### Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás (I) általános képletű imidazo-diazepin-származékok előállítására mely képletben

A az  $\alpha$ - és  $\beta$ -jelzésű szénatomokkal együtt egy (a) általános képletű csoportot képez,

X jelentése oxigén- vagy kénatom,

$R^1$  jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport,

$R^2$  jelentése hidrogén- vagy halogénatom és

$R^3$  jelentése hidrogénatom, vagy

$R^2$  jelentése hidrogénatom és

$R^3$  jelentése halogénatom vagy cianocsoport

a z z a l j e l l e m e z v e , hogy

25 a) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására esetén, amelyekben X jelentése oxigénatom és A,  $R^1$ ,  $R^2$  és  $R^3$  jelentése a tárgyi körben megadott, valamely (II) általános képletű vegyületet (mely képletben  $R^1$  jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport, Z jelentése kilépő csoport és A jelentése a fent megadott) valamely bázis jelenlétében a (III) képletű izocián-ecetsav-észterrel reagáltatunk, vagy

30 b) valamely (IV) általános képletű karbonsavat (mely képletben  $R^1$ , A és X jelentése a tárgyi körben megadott) tercier butilészterrel alakítunk, és kívánt esetben egy, az a) vagy b) eljárással kapott (Ia) általános képletű vegyületben (mely képletben A és  $R^1$  jelentése a fent megadott) a karbonilcsoportot tio-karbonilcsoporttá alakítjuk.

35 2. Az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárás  $R^2$  helyén hidrogén- vagy fluoratomot és  $R^3$  helyén hidrogénatomot, vagy  $R^2$  helyén hidrogénatomot és  $R^3$  helyén klór-, bróm- vagy jódatomot vagy cianocsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

40 3. Az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárás vagy a 2. igénypont szerinti eljárás X helyén oxigénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

45 4. Az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárás és a 2. vagy 3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás  $R^1$  helyén metilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

50 5. Az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárás tercier butil-7-klór-5,6-dihidro-5-metil-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxilát előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

55 6. Az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárás tercier butil-5,6-dihidro-7-jód-5-metil-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxilát előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

60 7. Az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárás tercier butil-8-bróm-5,6-dihidro-5-metil-6-oxo-4H-imidazo-

[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxilát előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

8. Eljárás gyógyászati készítmények – különösen a trankvilláns hatású 1,4-benzodiazepinek központi csillapító, izomrelaxáns, ataktikus, vérnyomáscsökkentő és légzésdepresszív tulajdonságainak antagónizálására felhasználható készítmények – előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy valamely, az 1. igénypont szerint a) vagy b) eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet (mely képletben  $R^1$ , A,  $R^2$ ,  $R^3$  és X jelentése az 1. igénypontban megadott) és adott esetben egy vagy több más, az (I) általános képletű vegyülettel szinergetikus kölcsönhatásba nem lépő gyógyszeratílag

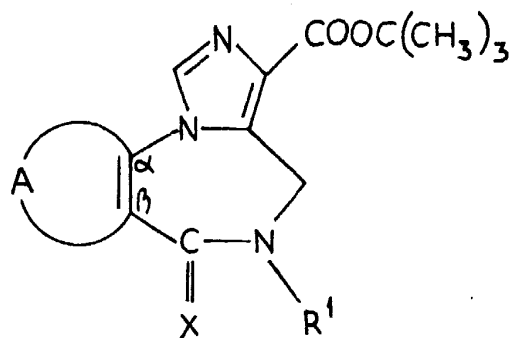
értékes anyagot inert gyógyászati hordozóanyagokkal összekeverünk és gyógyászati készítménnyé alakítunk.

- 5 9. Eljárás gyógyászati készítmények – különösen Schistosomiasis kezelésére alkalmas készítmények – előállítására, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy egy vagy több, az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet (mely képletben  $R^1$ , X, A,  $R^2$  és  $R^3$  jelentése az 1. igénypontban megadott) (+)-5-(o-klór-fenil)-1,3-dihidro-3-metil-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ont és adott esetben egy vagy több más, a fenti vegyületekkel szinergetikus kölcsönhatásba nem lépő gyógyszeratílag értékes anyagot inert gyógyászati hordozóanyagokkal összekeverünk és gyógyászati készítménnyé alakítunk.
- 10
- 15

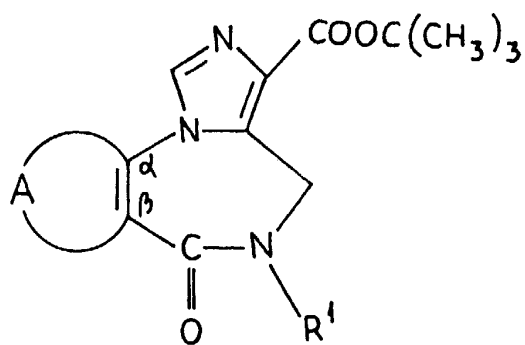
3 db rajz

Kiadja: Országos Találmányi Hivatal  
Felelős kiadó: Himer Zoltán o.v.

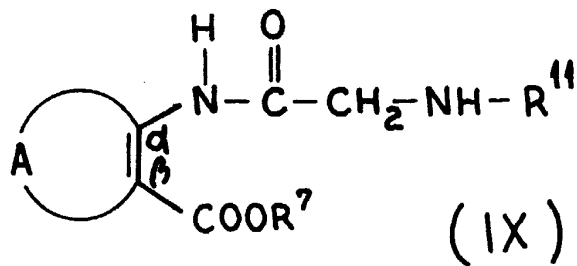
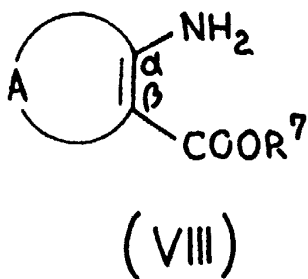
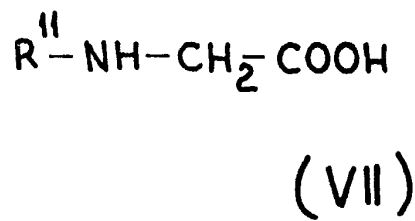
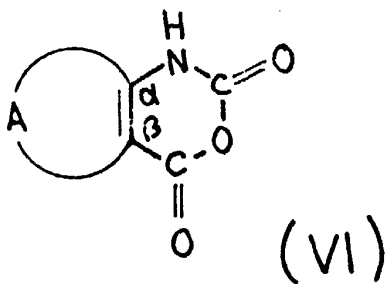
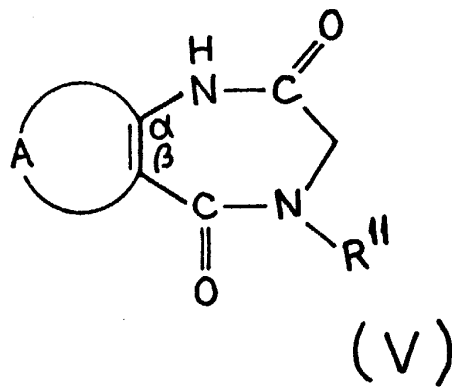
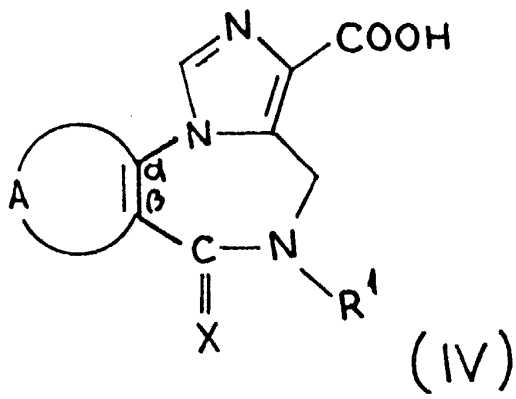
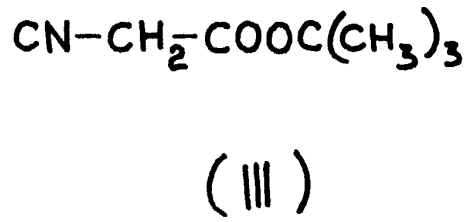
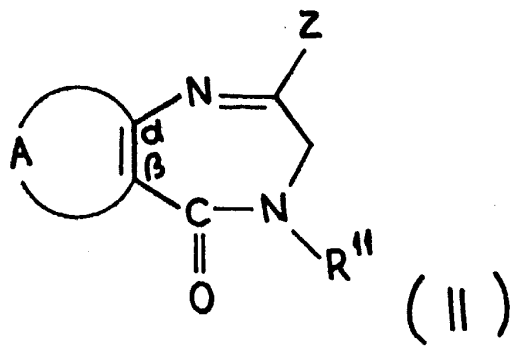
KÓDEX

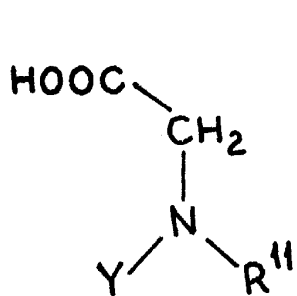


(I)

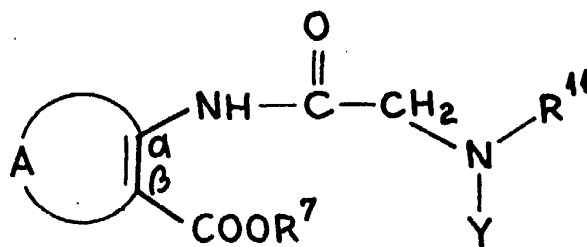


(Ia)

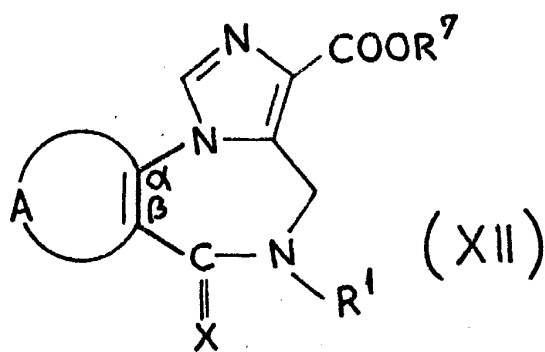




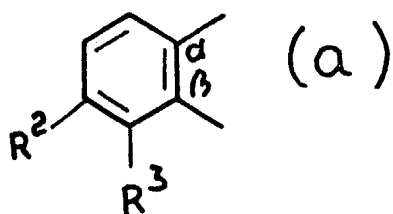
(X)



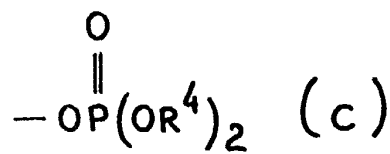
(XI)



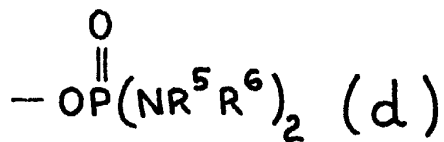
(XII)



(a)



(c)



(d)