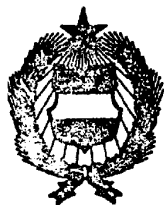


(19) HU

MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) 183733

A bejelentés napja: (22) 81. 12. 10.

(21) 3723/81

A bejelentés elsőbbsége:

(33)
GB

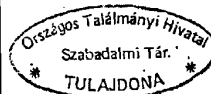
(32)
80. 12. 11.

(31)
(80 39 659)

A közzététel napja: (41) (42) 83. 09. 28.

Megjelent: (45) 87. 07. 31.

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO₃
C 07 D 487/04



találó(k): (72)

AKRABARTI Jiban Kumar, Camberley, Surrey,
OTTEN Terrence Michael, Farnborough,
EGGLES David James, Bracknell, Berkshire,
ató vegyészek, GB

Szabadalmaz: (73)

Lilly Industries LTD., London, GB

ELJÁRÁS TRIAZOLOBENZODIAZEPIN- SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

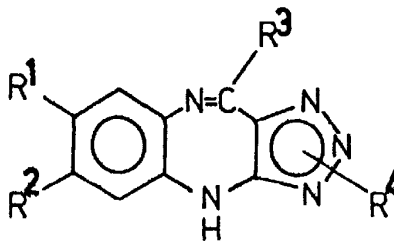
A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására — a képletben

R¹ és R² jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom vagy trifluor-metil-csoport,

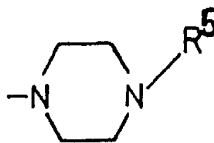
R³ egy (VII) általános képletű csoportot jelent, az utóbbi képletben

R³ jelentése 1—4 szénatomos alkilcsoport, és R⁴ jelentése a triazolgyűrű 1-, 2-, vagy 4-helyzetében kapcsolódó 1—4 szénatomos alkilcsoport.

Ezek a vegyületek farmakológiailag aktívak és különösen a központi idegrendszeri rendellenességek kezelésében használhatók. Előállíthatók a) valamely R³H általános képletű amin és egy olyan triazolo-benzodiazepin-köztitermék reakciójával, mely a 10-helyzetben megfelelő szubsztituenset tartalmaz, vagy b) a megfelelő anilino-triazol gyűrűzárásával.



(I)



(VII)

A találmány tárgya eljárás új, gyógyászatilag hatékony triazolobenzodiazepin-származékok előállítására.

Különböző gyógyászati hatású triciklusos vegyületek ismeretesek, amelyek a két benzolgyűrűs magot tartalmazó típushoz tartoznak. A fenti vegyületekre példaként a jólismert pszichotrop hatású (1) képletű clozapine-t említhetjük. A 830 228. közzétételi számú magyar szabadalmi bejelentésből ismertek a (2) általános képletű diazobenzodiazepinek, amelyeknek központi idegrendszeri hatását is ismertették. A fenti vegyületcsoport leghatásosabb tagjának a (3) képletű származékot találták, azonban még ennek a vegyületnek a hatékonysága is elmarad a találmányunk szerinti eljárással előállított benzodiazepin-származékok farmakológiai hatékonyságától.

Találmányunk alapját az a felismerés képezi, hogy a (VI) alapszerkezetű, illetve az (I) általános képletű vegyületek biológiailag hasznos tulajdonságokkal rendelkeznek és így gyógyszerkészítmények hatóanyagaként hasznosíthatók, főleg a központi idegrendszeri betegségek kezelésére. Az (I) általános képletben R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom vagy trifluor-metil-csoport,
 R^3 egy (VII) általános képletű csoportot jelent, az utóbbi képletben R^3 jelentése 1—4 szénatomos alkilcsoport, és
 R^4 jelentése a triazolgyűrű 1-, 2-, vagy 4-helyzetében kapcsolódó 1—4 szénatomos alkilcsoport.

A fenti (I) általános képletben az 1—4 szénatom-számú alkilcsoport egyenes vagy elágazó szénláncú — például metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, szek-butil- vagy terc-butil-csoport — lehet.

A R^4 csoport előnyösen 2-helyzetben kapcsolódik a triazolgyűrűhöz.

A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek használhatók mind szabad bázis, mind savaddíciós só formájában. A savaddíciós sókat előnyösen a gyógyászati szempontból elfogadható, nem toxikus megfelelő savakkal képezhetjük. E célra használhatunk szerves savakat, például sósavat, hidrogénbromidot, salétromsavat, kénsavat vagy foszforsavat, vagy szerves savakat, így szerves karbonsavakat, például a glikolsavat, maleinsavat, hidroximaleinsavat, fumársavat, almasavat, borkósavat, tejsavat, vagy szerves szulfonsavakat, például a metánszulfonsavat, etánszulfonsavat, 2-hidroxi-etánszulfonsavat, toluol-p-szulfonsavat vagy naftalinszulfonsavat. A gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sókon kívül más sókat is magába foglalhat a savaddíciós sók köre, például a pikrinsavval vagy az oxálsavval képzett sókat, melyek a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek tisztításában, vagy más gyógyászatilag elfogadható sók előállításában köztiterméként szolgálhatnak, vagy a szabad bázisok azonosításában, jellemzésében vagy tisztításában alkalmazhatók.

A találmány tárgya tehát eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására. Az eljárás abban áll, hogy

(a) valamilyen R^3H általános képletű aminet reagáltatunk valamely (II) általános képletű vegyülettel — a képletben R^4 a megfelelő gyűrű-nitrogénhez kapcsolódik és Q amino-, hidroxil-, merkaptó-, mono- vagy

di(1—4 szénatomos)alkil-amino-, (1—4 szénatomos)alkil-tio- vagy 1—4 szénatomos alkoxicsoprotot jelent — vagy

(b) valamely (III) általános képletű vegyületet — a képletben R^4 a megfelelő gyűrű-nitrogénhez kapcsolódik — gyűrűbe zárunk.

Az (a) és (b) eljárásokat önmagában ismert módon hajtjuk végre, így a megfelelő Q csoportok és az alkalmas reakciókörülmények könnyen megválaszthatók.

Megemlítjük, hogy például az (a) eljárásban Q jelentése aminocsoport, az alkilrészben 1—4 szénatomot tartalmazó mono- vagy dialkil-aminocsoport, hidroxil-, merkaptó-, 1—4 szénatomot tartalmazó mono- vagy dialkil-aminocsoport, hidroxil-, merkaptó-, 1—4 szénatomos alkil-tio- vagy 1—4 szénatomos alkoxicsoprot (például metoxi- vagy metil-tiocsoport) vagy halogénatom, különösen kloratom lehet. Előnyösen Q jelentése amino-, hidroxil- vagy merkaptocsoport; legelőnyösebb az aminocsoport.

Ha a Q csoport aminocsoportot jelent, a (II) általános képletű köztitermékek a (IX) részképletű iminofarmában is létezhetnek, és ha a Q csoport hidroxil- vagy merkaptocsoportot jelent, a (II) általános képletű vegyületek (X) részképletű amid vagy (XI) részképletű tioamid formájában is előfordulhatnak.

A (II) általános képletű vegyületek amidinjei — a képletben Q aminocsoportot jelent — só, például sósavas só formájában is reagáltathatók egy R^3H általános képletű aminnal, adott esetben anizolos, toluolos, dimetil-formamidos vagy dimetil-szulfoxidos oldatban, 100—150 °C hőmérsékleten, vagy az amidin a megfelelő (II) általános képletű amiddá — a képletben Q hidroxilt jelent — alakítható lúgos hidrolízissel.

Abban az esetben, ha Q hidroxilcsoportot jelent, az (a) eljárást titán(IV)-klorid jelenlétében hajtjuk végre. A titán(IV)-klorid fémamin-komplexet képez az R^3 általános képletű aminnal. Más fémkloridok, például a cirkónium-, vanádium- vagy hafnium-klorid is alkalmazhatók. A reakciót előnyösen savmegkötő ágens — így egy tercier amin, például trietil amin — jelenlétében folytatjuk le, vagy az R^3H általános képletű amin feleslegét alkalmazzuk savmegkötő ágensként. Reakcióközégként megfelelő szerves oldószert, például klór-benzolt vagy toluolt alkalmazunk, noha úgy találtuk, hogy az anizol — legalábbis mint társ-oldószert — használata különösen kívánatos, mivel oldható komplexet tud képezni a $TiCl_4$ dal.

Ha kívánatos, a hőmérsékletet 200 °C-ig emelhetjük a reakció elősegítésére, előnyösen a reakció 80—120 °C között játszódik le.

A (II) általános képletű tioamidok — a képletben Q merkaptocsoportot jelent —, imino-tioéterek, imino-éterek, imino-halogenidek vagy más, korábban említett reakcióképes Q csoportot tartalmazó származékok általában reakcióképesebbek az R^3H általános képletű aminokkal szemben, és rendszerint $TiCl_4$ nélkül is reagáltathatók, egyébként azonos oldószert és hőmérsékletet alkalmazva.

A (b) eljárásban a (III) általános képletű vegyületeket gyűrűbe zárjuk, miközben például ugyanazokat a katalizátorokat és oldószereket alkalmazunk, mint az (a) eljárásban, előnyösen 150—200 °C közötti hőmérsékleten. A (III) általános képletű vegyületeket in situ, izolálás nélkül is előállíthatjuk.

Előnyös, ha az R⁴ vagy R³ szubsztinens csoportok már jelen vannak a reaktánsokban, vagyis az R³H általános képletű aminban, illetve a (II) vagy (III) általános képletű vegyületekben. Abban az esetben, ha R⁴ vagy R³ hidrogénatomot jelent, a reaktánsokban a keletkezett vegyületet tovább lehet alakítani, hogy a kívánt vegyülethez jussunk. Például, ha R hidrogénatomot jelent, a vegyületet valamilyen R⁴X általános képletű vegyülettel reagáltathatjuk — a képletben X kitépő csoportot jelent —, hagyományos alkilezési módszerekkel, megfelelő oldószert és bázist alkalmazva. Az X csoport megfelelő reakcióképes atomot — például klór-, bróm- vagy jódatomot —, vagy reakcióképes csoportot, például tozil- vagy mezilcsoportot jelent. Hasonlóképpen, ha R³ hidrogénatomot jelent, a vegyületet az R³X általános képletű vegyülettel reagáltathatjuk, közömbös oldószertben, bázis jelenlétében.

Az a, vagy b, eljárással előállított (I) általános képletű vegyületeket szabad bázis formájában izoláljuk, de ismert módszerekkel megfelelő savaddíciós sókká is alakíthatjuk.

A (II) általános képletű amidiniket — a képletben Q aminocsoportot jelent — valamely (XIII) általános képletű triazol — a képletben R² a megfelelő gyűrű-nitrogénhez kapcsolódik — és egy (XIII) általános képletű o-halogen-nitrobenzol — a képletben Z halogénatomot, előnyösen fluor-, klór- vagy brómatomot jelent — kondenzálásával állítjuk elő, bázis — például nátrium-hidrid tetrahidrofuránban vagy dimetilformamidban, n-butillítium tetrahydrofuránban, kálium-karbonát dimetil-szulfidban vagy egy tetraalkil-ammonium-só kétfázisú rendszerben — jelenlétében. A reakció terméke a (IV) általános képletű nitronitril-vegyület, melyet egyidejűleg redukálunk, ón(II)-kloriddal sósav és vizes etanol jelenlétében, vagy hidrogénes redukcióval szénhordozós palládium-katalizátorral vagy ammónium-poliszulfiddal, majd sav-katalizálta gyűrűzárást hajtunk végre. A reakció terméke a (II) általános képletű amidin.

Hasonlóképpen a (II) általános képletű amidokat — a képletben Q hidroxilcsoportot jelent — úgy állíthatjuk elő, hogy valamilyen (XIV) általános képletű triazol — a képletben R⁴ a megfelelő gyűrű-nitrogénhez kapcsolódik — kondenzáltatunk a fentebb említett (XIII) általános képletű halogén-nitro-benzollal, a reakció során egy nitro-észter keletkezik, amit az (V) általános képletű amino-észterre redukálunk kémiai, ón(II)-kloriddal és sósavval vizes etanolban, vagy ammónium-poliszulfiddal, vagy katalitikusan, hidrogénnel, szénhordozós palládium-katalizátor jelenlétében. Az (V) általános képletű amino-észter — a képletben R⁴ 1–4 szénatomos alkilcsoportot jelent — gyűrűzárásával, például nátrium-metil-szulfonil-metanid és megfelelő oldószert — így például dimetil-szulfid — jelenlétében a (II) általános képletű amidot — a képletben Q hidroxilcsoportot jelent — kapjuk. Ezeket az amidokat előállíthatjuk a megfelelő aminosav gyűrűzárásával is, diciklohexil-karbodiimidet alkalmazva megfelelő oldószertben, például tetrahydrofuránban. Az aminosavakat előállíthatjuk például az (V) általános képletű vegyületek lúgos hidrolízisével, például nátrium-hidroxiddal etanolos közegben.

A fentebb leírt folyamatokban felhasznált triazol kiindulási anyagok vagy ismert vegyületek [lásd például Chem. and Ind., 92, (1970), J. Am. Chem. Soc.,

78, 5832 (1956), J. Chem. Soc., (C), 2076 (1968), J. Chem. Soc. Perkin 1, 461 (1972), J. Chem. Soc. Perkin 1, 1634 (1973), J. Chem. Soc., (C), 344 (1968), J. Am. Chem. Soc., 79, 490 (1957), J. Appl. Chem., 7, 109 (1957), J. Chem. Soc., (C), 2379 (1969)], vagy hagyományos módszerrel előállíthatók ismert vegyületekből az o-halogen-nitro-benzol-közti termékekkel, vagy kereskedelemben kaphatók, vagy kereskedelemben kapható anyagokból egyszerűen előállíthatók.

A (II) általános képletű tioamidok — a képletben Q merkaptocsoportot jelent — előállíthatók a megfelelő amid vízmentes bázikus oldószert — például piridinnel — készült oldatának foszfor-pentaszulfidos kezelésével. Hasonlóképpen az amidokat imino-tio-éterekké, imino-halogeniddé vagy más, reakcióképes Q csoportot tartalmazó származékokká alakíthatjuk hagyományos reagensekkel — például egy imino-klorid esetében foszfor-pentakloriddal — kezelve.

A (II) általános képletű vegyületek újak. A (II) általános képletű vegyületek — a képletben Q aminocsoportot jelent — szervesetlen savakkal, például sósavval képzett sói különösen jelentősek.

A (b) eljárásban szereplő (III) általános képletű vegyületeket izolálás nélkül, in situ előállíthatjuk úgy, hogy valamilyen (V) általános képletű vegyületet egy R³H általános képletű aminnal reagáltatunk 30–120 °C közötti hőmérsékleten, például 100 °C-on, megfelelő oldószertben, például anizolban, titán(IV)-klorid-katalizátor jelenlétében. Előállíthatjuk a (III) általános képletű vegyületeket hagyományos módszerekkel is az (V) általános képletű vegyületekből, majd a (III) általános képletű vegyületek gyűrűzárásával a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket kapjuk.

Az 1. reakcióvázlatban a 10-(4-alkil-1-piperazinil)-2,4-dihidro-1,2,3-triazolo[4,5-b][1,5]benzodiazepinek előállítását mutatjuk be.

Mint előzőleg közöltük, a találmány szerinti eljárással előállított vegyületeknek hasznos központi idegrendszeri hatásuk van. A hatást állatkísérletekben, jól ismert módszerekkel mutattuk ki. Egereken végzett magatartásbeli változás vizsgálatokban például megfigyeltük, hogy a vegyületek 12,5–200 mg/kg p.o. dózisban aktivitáscsökkenést okoznak. A vegyületeket a P. Seeman és munkatársai által [Nature, 261, 717–719 (1976)] leírt spiroperidol-kötő tesztben vizsgálva az alábbi IC₅₀ értékeket kaptuk (IC₅₀ az a vegyületkoncentráció, mely a spiroperidol kötődését felére csökkenti):

Szubsztituensek jelentése az (I) általános képletben:
(R³ = 4-metil-piperazin-1-il-)

	R ¹	R ²	R ⁴	IC ₅₀ (μmól/l)
55	H	H	CH ₃ —	2,080
	Br	H	CH ₃ —	0,320
	F	H	CH ₃ —	0,690
	Cl	H	CH ₃ —	0,076
60	Cl	Cl	CH ₃ —	2,260
	F	H	C ₂ H ₅ —	0,180
	Cl	H	C ₂ H ₅ —	0,100
65	CF ₃	H	CH ₃ —	2,090

Ugyanakkor az ismert (2) általános képletű vegyületcsoport leghatásosabb tagja, a (3) képletű vegyület IC_{50} értékét $11,00 \mu\text{mol/l}$ -nek találtuk.

Tekintettel arra, hogy a fenti tesztben a vizsgálandó vegyületek és a neurotranszmitterek közötti kölcsönhatás erősségét mérjük, az eredményekből a vegyületek központi idegrendszeri hatására következtethetünk.

A fenti vizsgálati eredmények szerint az (I) általános képletű vegyületek erősen hatnak a központi idegrendszerre; neuroleptikus, nyugtató vagy relaxáns, szorongást oldó vagy hányingert csökkentő hatásuk van. Ezek a tulajdonságok magas terápiás indexszel párosulva a vegyületeket alkalmassá teszik enyhe szorongásos állapotok és bizonyos pszichotikus állapotok, például a skizofrénia vagy az akut mánia kezelésére.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek széles dózis-tartományban hatásosak, az egyes esetekben alkalmazott dózisok a vegyület szerkezetétől, a beteg állapotától, a kezelt emlős fajtájától és súlyától függenek. Noha a szükséges dózis rendes körülmények között $0,5\text{--}50 \text{ mg/kg}$ közötti érték naponta, felnőttek kezelésében például $5\text{--}500 \text{ mg}$ napi dózis is alkalmazható.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületet rendszerint szájon át vagy injekció formájában adjuk be. Erre a célra a vegyületeket gyógyszerkészítmény formájában használjuk. A gyógyszerkészítményeket a gyógyszeriparban használatos módszer szerint állítjuk elő, és azok legalább egy hatóanyagot tartalmaznak. A gyógyszerkészítmények előállításánál a hatóanyagot általában összekeverjük vagy hígítjuk a hordozóval, vagy bezárjuk a hordozóba, amely kapszula, zacskó, vagy papír vagy egyéb tartó lehet. A hígításra használt hordozó lehet szilárd, képlékeny vagy folyékony anyag, mely vehikulumként, kötőanyagként vagy oldószerként szolgál. Megfelelő hordozó például a laktóz, dextróz, szacharóz, sorbit, mannit, keményítő, gumiarábikum, kalcium-foszfát, alginátok, tragantgyanta, zselatin, szirup, metil-cellulóz, metil- és propil-hidroxi-benzoát, talkum, magnézium-sztearát vagy ásványi olaj. A készítményt kívánt esetben úgy is el lehet készíteni, hogy a hatóanyag gyors, hosszantartó vagy késleltetett felszívódását biztosítsa a beteg szervezetében a beadás után.

A beadás módjától függően az előbb említett készítményeket tablettá, kapszula vagy szuszpenzió formájában készítjük el orális adagoláshoz, parenterális adáshoz injekció-oldatot készítünk, illetve kúp formában alkalmazzuk. A készítmények előnyösen egyéges adagolási formában készülnek, minden adag $1\text{--}200 \text{ mg}$, vagy gyakrabban $5\text{--}100 \text{ mg}$ hatóanyagot tartalmaz.

A találmányt a következő kiviteli példákkal kívánjuk megvilágítani:

1. példa

7-Fluor-2-metil-10-[4-metil-1-piperazinil]-2,4-dihidro-1,2,3-triazolo[4,5-b][1,5]benzodiazepin

$2,68 \text{ g}$ 10-amino-7-fluor-2-metil-2,4-dihidro-1,2,3-triazolo[4,5-b][1,5]benzodiazepin-hidrokloridot

adunk 10 ml vízmentes dimetil-szulfoxid, 10 ml toluol és $3,3 \text{ ml}$ vízmentes N-metil-piperazin keverékéhez, majd 20 percen át nitrogéngázzal levegőmentesítjük. Az oldatot olajfürdőn 125°C -ra melegítjük, nitrogén alatt 5 órán át kevertetjük, szobahőmérsékletre hűtjük, majd $33,3 \text{ ml}$ desztillált vizet adunk hozzá, miközben a hőmérsékletet 25°C alatt tartjuk. 5°C -on két órán át keverjük, a kapott szuszpenziót leszűrjük és csökkentett nyomáson 70°C -on szárítjuk. Sárga, kristályos, szilárd anyagot kapunk, melyet etil-acetát-n-hexán-elegyből átkristályosítunk, op.: $195\text{--}197^\circ\text{C}$. Hozam: 65% .

10-Amino-7-fluor-2-metil-2,4-dihidro-1,2,3-triazolo[4,5-b][1,5]benzodiazepin-hidroklorid

$2,62 \text{ g}$ 5-ciano-2-metil-4-[4-fluor-2-nitro-anilino]-1,2,3-triazol 25 ml etanollal készült szuszpenziójához $5,7 \text{ g}$ vízmentes ón(II)-kloridot adunk 25 ml tömény sósavban és az oldatot visszafolyató hűtő alatt melegítjük egy órán át, lehűtjük és a kapott szilárd anyagot szűrjük. Halványsárga kristályos anyagot kapunk, olvadáspontja 275°C , hozam: 100% .

2-Metil-4-[4-fluor-2-nitro-anilino]-1,2,3-triazol-5-karbonitril

$1,7 \text{ g}$ 4-amino-2-metil-1,2,3-triazol-5-karbonitril 35 ml tetrahidrofuránnal nitrogén-atmoszférában készült oldatához $1,0 \text{ g}$ nátrium-hidridet adunk 50% olajos diszperzióban, szobahőmérsékleten. 15 perc múlva $2,22 \text{ g}$ 2,5-difluor-nitro-benzolt adunk az elegyhez, majd egy éjszakán át nitrogén alatt keverjük. A mélyvörös oldatot ezután hirtelen lehűtjük jég-víz-sósav-keverékkel, majd szűrve narancsszínű szilárd anyagot kapunk. A szilárd anyagot magnézium-szilikát oszlopon kromatografáljuk, eluensként diklór-metánt alkalmazva, a tisztított terméket etilacetát-etanol-elegyből átkristályosítjuk, narancsszínű kristályos anyagot kapunk, olvadáspontja $159\text{--}160^\circ\text{C}$, hozam: 79% .

2. példa

6,7-Diklór-2-metil-10-[4-metil-1-piperazinil]-2,4-dihidro-1,2,3-triazolo[4,5-b][1,5]benzodiazepin

$0,84 \text{ g}$ 10-amino-6,7-diklór-2-metil-2,4-dihidro-1,2,3-triazolo[4,5-b][1,5]benzodiazepin-hidrokloridot adunk 5 ml vízmentes dimetil-szulfoxid, 5 ml toluol és 1 ml N-metil-piperazin elegyéhez, melyet nitrogénnel 20 percen át egőtelenítettünk. A kevert oldatot ezután olajfürdőn 125°C -on melegítjük, nitrogén alatt 16 órán át, szobahőmérsékletre hűtjük és 10 ml desztillált vizet adunk hozzá, a hőmérsékletet 25°C alatt tartva. 5°C -on fél órán át tartó keverés után a kapott szuszpenziót leszűrjük és 70°C -on csökkentett nyomáson szárítjuk. Sárgás-barna szilárd anyagot kapunk, melyet etil-acetát-n-hexán-elegyből átkristályosítunk, sárga kristályos anyagot nyerünk, olvadáspontja: $217,5\text{--}218,5^\circ\text{C}$, hozam: 83% .

10-Amino-6,7-diklór-2-metil-2,4-dihidro-1,2,3-triazolo[4,5-b][1,5]benzodiazepin-hidroklorid

1,1 g 2-metil-4-[4,5-diklór-2-nitro-anilino]-1,2,3-triazol-5-karbonitril 10 ml etanollal készült szuszpenzióhoz 2,0 g vízmentes ón(II)-kloridot adunk 10 ml tömény sósavban és az oldatot visszafolyató hűtő alatt forraljuk egy órán át, lehűtjük és a kapott szilárd anyagot szűrjük és 70 °C-on, csökkentett nyomáson szárítjuk. Narancsszínű kristályos anyagot nyerünk, etanolból átkristályosítjuk, olvadáspontja >255 °C, hozam: 100%.

2-Metil-4-[4,5-diklór-2-nitro-anilino]-1,2,3-triazol-5-karbonitril

1,7 g 4-amino-2-metil-1,2,3-triazolo-5-karbonitril 40 ml tetrahidrofuránal készült oldatához nitrogén alatt 1,0 g nátrium-hidridet adunk 50%-os olajos diszperzióban, szobahőmérsékleten. 15 perc múlva 2,13 g 2,4,5-triklór-nitrobenzolt adunk a keverékhez, melyet hat órán át nitrogén alatt keverünk. A mélyvörös oldatot jég-víz-sósav-keverékben hirtelen lehűtjük, majd szűrjük. Sárgás-narancs színű anyagot kapunk. A szilárd anyagot magnézium-szilikát oszlopon kromatografáljuk diklór-metánnal. A tisztított terméket etanolból átkristályosítjuk, narancsszínű szilárd anyagot kapunk, olvadáspontja: 148—150 °C, hozam 91%.

Hasonló eredményeket kaptunk olyan (II) általános képletű vegyületekből kiindulva is, amelyek a 10-helyzetben aminocsoport helyett merkaptó-, mono- vagy di(1—4 szénatomos)alkil-amino-, hidroxil-, 1—4 szénatomos alkoxi- vagy (1—4 szénatomos)alkil-tiocsoportot tartalmaznak.

Hasonló módon állítottuk elő az alábbi (I) általános képletű vegyületeket is:

7-Klór-2-metil-10-[4-metil-1-piperazinil]-2,4-dihidro-1,2,3-triazolo[4,5-b][1,5]benzodiazepin, op.: 200—203 °C (acetonitril), hozam: 30%;

7-Bróm-2-metil-10-[4-metil-1-piperazinil]-2,4-dihidro-1,2,3-triazolo[4,5-b][1,5]benzodiazepin, op.: 183—184 °C (etilacetát-n-hexán-elegy), hozam: 89%;

7-Trifluormetil-2-metil-10-[4-metil-1-piperazinil]-2,4-dihidro-1,2,3-triazolo[4,5-b][1,5]benzodiazepin, op.: 109—111 °C (etilacetát-n-hexán-elegy), hozam: 71%;

2-Metil-10-[4-metil-1-piperazinil]-2,4-dihidro-1,2,3-triazolo[4,5-b][1,5]benzodiazepin, op.: 182—184 °C (etilacetát-n-hexán-elegy), hozam: 50%;

7-Fluor-2-metil-10-[4-metil-1-piperazinil]-2,4-dihidro-1,2,3-triazolo[4,5-b][1,5]benzodiazepin, op.: 178—180 °C (etilacetát-n-hexán-elegy), hozam: 49%;

7-Klór-2-etil-10-[4-metil-1-piperazinil]-2,4-dihidro-1,2,3-triazolo[4,5-b][1,5]benzodiazepin, op.: 180—182 °C (etilacetát-n-hexán-elegy), hozam 54%;

A következő (II) általános képletű köztitermékeket állítottuk elő a fent leírt módszerrel:

10-Amino-7-klór-2-metil-2,4-dihidro-1,2,3-triazolo[4,5-b][1,5]benzodiazepin-hidroklorid, op.: 300 °C (bomlással) (etanol), hozam: 91%;

10-Amino-7-bróm-2-metil-2,4-dihidro-1,2,3-triazolo[4,5-b][1,5]benzodiazepin-hidroklorid, op.: 287—291 °C (etanol), hozam: 78%;

10-Amino-7-trifluormetil-2-metil-2,4-dihidro-1,2,3-triazolo[4,5-b][1,5]benzodiazepin-hidroklorid, op.: >275 °C (etanol), hozam: 92%;

10-Amino-2-metil-2,4-dihidro-1,2,3-triazolo[4,5-b][1,5]benzodiazepin-hidroklorid, op.: >270 °C (etanol), hozam: 100%;

10-Amino-2-etil-7-fluor-2,4-dihidro-1,2,3-triazolo[4,5-b][1,5]benzodiazepin-hidroklorid, op.: 270 °C (etanol), hozam: 100%;

10-Amino-7-klór-2-etil-2,4-dihidro-1,2,3-triazolo[4,5-b][1,5]benzodiazepin-hidroklorid, op.: 270 °C (etanol), hozam: 88%;

A következő nitro-anilin-nitril-köztitermékeket izoláltuk a fenti vegyületek előállítására folyamán;

15 2-Metil-4-[4-klór-2-nitro-anilino]-1,2,3-triazol-5-karbonitril, op.: 166—168 °C (etanol), hozam: 33%;

2-Metil-4-[4-bróm-2-nitro-anilino]-1,2,3-triazol-5-karbonitril, op.: 162—164 °C (etanol), hozam: 90%;

20 2-Metil-4-[4-trifluormetil-2-nitro-anilino]-1,2,3-triazol-5-karbonitril, op.: 116—117 °C (etanol), hozam: 80%;

2-Metil-4-[2-nitro-anilino]-1,2,3-triazol-5-karbonitril, op.: 144—145 °C (etanol), hozam: 43%;

25 2-Etil-4-[4-fluor-2-nitro-anilino]-1,2,3-triazol-5-karbonitril, op.: 115—116 °C (etanol), hozam: 61%;

2-Etil-4-[4-klór-2-nitro-anilino]-1,2,3-triazol-5-karbonitril, op.: 130—132 °C (etanol), hozam: 22%;

30

3. példa

7-Fluor-2-metil-10-[4-metil-1-piperazinil]-4H-1,2,3-triazolo[4,5-b][1,5]benzodiazepin

a) **4-[4-Fluor-2-nitro-fenil-amino]-2-metil-1,2,3-triazol-5-karbonsav**

10 ml etanol és 20 ml 2,5 n vizes kálium-hidroxid-oldat elegyéhez 0,5 g 4-[4-fluor-2-nitro-fenil-amino]-2-metil-1,2,3-triazol-5-karbonitrilt adunk, és az reakcióelegyet egy éjszakán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A szuszpenziót lehűtjük, vízbe öntjük és szűrjük. A szűrletet megsavanyítjuk és kloroformmal kétszer extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. Narancssárga szilárd anyagot kapunk, melyet etanolból átkristályosítunk. 0,5 g narancssárga, kristályos anyagot kapunk, olvadáspontja <250 °C.

b) **Metil-4-[4'-fluor-2'-nitro-fenil-amino]-2-metil-1,2,3-triazol-5-karboxilát**

0,3 g a) lépésben kapott karbonsavat 0 °C-on 20 ml metanolban oldunk, majd az oldathoz cseppenként 0,5 ml tömény kénsavat adunk, és az oldatot egy éjszakán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A lehűtött oldatot nátrium-hidrogén-karbonáttal semlegesítjük, szűrjük, és a szűrletet csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. Sárga szilárd anyagot kapunk, melyet kloroformmal extrahálunk, szűrünk és a szűrletet bepároljuk. 0,3 g narancssárga szilárd anyagot kapunk, amelynek olvadáspontja etanolból végzett átkristályosítás után 208,5—210,5 °C.

7-Fluor-2-metil-10-[4-metil-1-piperazinil]-4H-1,2,3-triazolo[4,5-b][1,5]benzodiazepin

0,23 g b) lépésben kapott nitro-észtert 50 ml vízmentes etanolban oldunk, és az oldathoz 0,2 g 10% fémtartalmú, etanolban szuszpendált szénhordozós palládium-katalizátor-izsapot adunk. Az oldatot Parr-készülékben $4 \cdot 10^5$ Pa nyomáson és szobahőmérsékleten 60 percen keresztül hidrogénezzük. Az oldatot Celite-szűrőn átszűrjük és csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. Fehér, szilárd maradék formájában 4-[4'-fluor-2'-amino-fenil-amino]-2-metil-1,2,3-triazol-5-karboxilátot kapunk.

A fenti fehér amino-észter, 0,5 ml N-metil-piperazin és 10 ml anizol elegyét nitrogén-bevezetővel, hőmérővel, csepegtetőtölcsérrel és keverővel ellátott háromnyakú lombikba helyezzük, és jégfürdőn, 0°C -on nitrogén alatt keverjük. Az oldathoz lassan 10 ml anizolban oldott 0,5 ml titán-tetrakloridot adunk. A be-csepegtetés után az elegyet keverés közben 90°C -ra melegítjük, és egy éjszakán át a fenti hőmérsékleten tartjuk, mely idő elteltével 4-[4'-fluor-2'-amino-fenil-amino]-1,2,3-triazol-5-karbonsav-4-metil-1-piperazidot kapunk, olvadáspontja $148-149^\circ\text{C}$.

A fenti terméket 150°C -ra melegítjük és 72 órán keresztül a fenti hőmérsékleten tartjuk. A lehűtött reakcióelegyet ezután keverés közben víz-ammónia-etil-acetát-elegybe öntjük, majd Celite-szűrőn átszűrjük. A szerves fázist elválasztjuk, vízzel kétszer mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A barna olajos maradékot magnézium-szilikát oszlopon kromatografáljuk, eluálószerként metanol és kloroform 5:95 arányú elegyét használva, 0,03 g cím szerinti terméket kapunk, sárga kristályos anyag formájában, olvadáspontja etil-acetátból végzett átkristályosítás után $193-195^\circ\text{C}$.

4. példa

50 mg hatóanyagot tartalmazó tabletták készítése

Hatóanyag	50 mg
Keményítő	120 mg
Mikrokristályos cellulóz	100 mg
Poli(vinil-pirrolidon)	
(10%-os vizes oldatban)	13 mg
Nátrium-karboximetil-keményítő	14 mg
Magnézium-sztearát	3 mg
Összesen:	300 mg

A hatóanyagot, a keményítőt és a cellulózt alaposan összekeverjük. A poli(vinil-pirrolidon) oldatát a kapott porral összekeverjük és szitán átnyomjuk. A kapott szemcsés anyagot szárítjuk, majd újra átpaszírozunk. Ezután hozzáadjuk a karboximetil-keményítőt és a magnézium-sztearátot a kapott szemcsés anyaghoz, majd keverés után tablettát készítünk belőle tablettázó gépen, a tabletták súlya 300 mg.

5. példa

100 mg hatóanyagot tartalmazó tabletták készítése

5	Hatóanyag	100 mg
	Szárított keményítő	98 mg
	Magnézium-sztearát	2 mg
	Összesen:	200 mg

10 A hatóanyagot, a keményítőt és a magnézium-sztearátot átpaszírozunk és kemény zselatin kapszulákba töltjük, 200 mg mennyiségben.

6. példa

100 mg hatóanyagot tartalmazó kúp készítése

	Aktív alkotórész	100 mg
20	Telített zsírsav-gliceridekkel 2000 mg-ra egészítjük ki.	

A hatóanyagot szitán átnyomjuk, és szuszpendáljuk az előzőleg minimális melegítéssel megolvasztott telített zsírsavat tartalmazó gliceridben. A keveréket ezután 2 g névleges kapacitású kúpformába öntjük, és hűlni hagyjuk.

7. példa

30 5 ml 50 mg hatóanyagot tartalmazó szuszpenzió készítése

	Hatóanyag	50 mg
35	Nátrium-karboximetil-cellulóz	50 mg
	Szacharóz	1,25 g
	p-Hidroxi-benzoátok	0,5 mg
	Ízesítő anyag	q. s.
	Színező anyag	q. s.
40	Tisztított víz	ad 5 ml

A hatóanyagot szitán átnyomjuk és addig keverjük a karboximetil-cellulózzal és a vízben oldott cukorral, míg sima pasztát képez. A p-hidroxi-benzoátokat, íz- és színezőanyagokat kevés vízben oldjuk és keverés közben hozzáadjuk. Ezután megfelelő mennyiségű vízzel a kívánt végtérfogatra egészítjük ki.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az (I) általános képletű triazolobenzodiazepin-származékok előállítására — a képletben

55 R¹ és R² jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom vagy trifluor-metil-csoport,

R³ egy (VII) általános képletű csoportot jelent, az utóbbi képletben

60 R³ jelentése 1—4 szénatomos alkilcsoport, és

R⁴ jelentése a triazolgyűrű 1-, 2-, vagy 4-helyzetében kapcsolódó 1—4 szénatomos alkilcsoport —

65

azzal jellemezve, hogy

(a) egy R³H általános képletű amint valamely (II) általános képletű vegyülettel — a képletben R⁴ a megfelelő gyűrű-nitrogénhez kapcsolódik és Q jelentése amino-, hidroxil-, merkaptó-, mono- vagy di(1—4 szénatomos)alkil-amino-, (1—4 szénatomos)alkil-tio- vagy 1—4 szénatomos alkoxicsoportot — reagáltunk, vagy

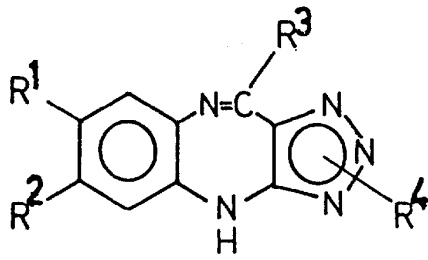
(b) valamely (III) általános képletű vegyületet — a képletben R⁴ a megfelelő gyűrű-nitrogénhez kapcsolódik — gyűrűbe zárunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, *azzal jellemezve, hogy* kiindulási anyagként

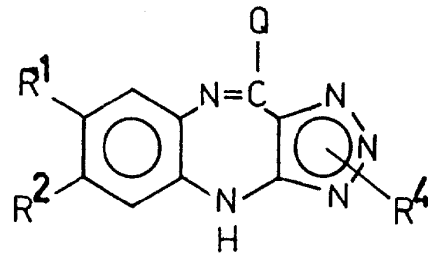
olyan (II) vagy (III) általános képletű vegyületeket használunk, amelyek képletében R¹ és R² egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatomot, R⁴ és R⁵ 1—4 szénatomos alkilcsoportot jelentenek és az R⁴ csoport 2-helyzetben kapcsolódik a triazolgyűrűhöz.

3. Ekjálás gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve, hogy* valamely, az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet — amelynek képletében R¹, R², R³, R⁴ és R⁵ jelentése az 1. igénypont szerinti — a gyógyszerkészítésben szokásosan használt hordozó — és/vagy segédanyagokkal összekeverve gyógyászati készítményé alakítunk.

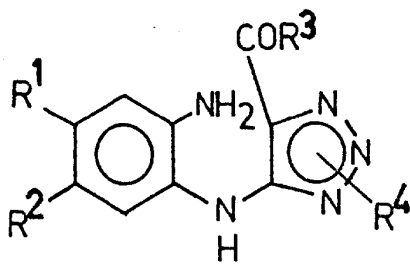
3 db ábra



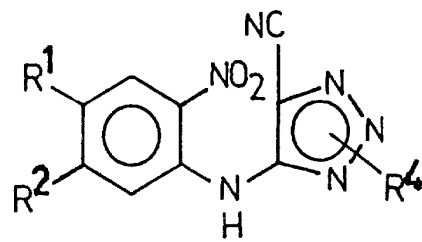
(I)



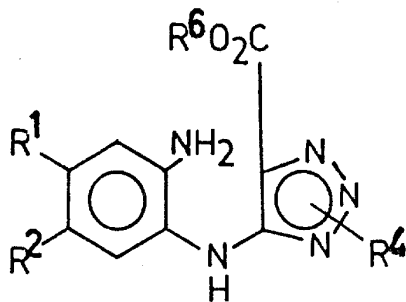
(II)



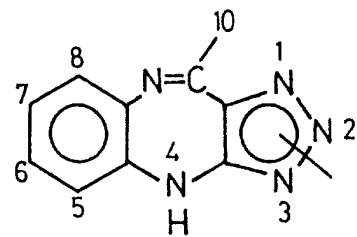
(III)



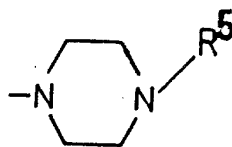
(IV)



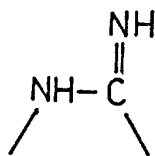
(V)



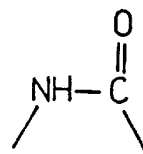
(VI)

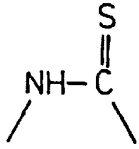


(VII)

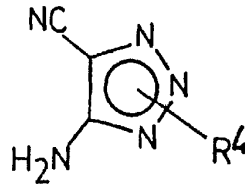


(IX)

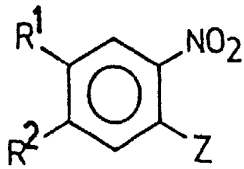




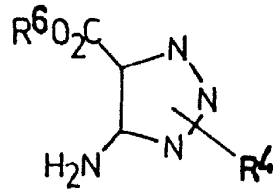
(XI)



(XII)

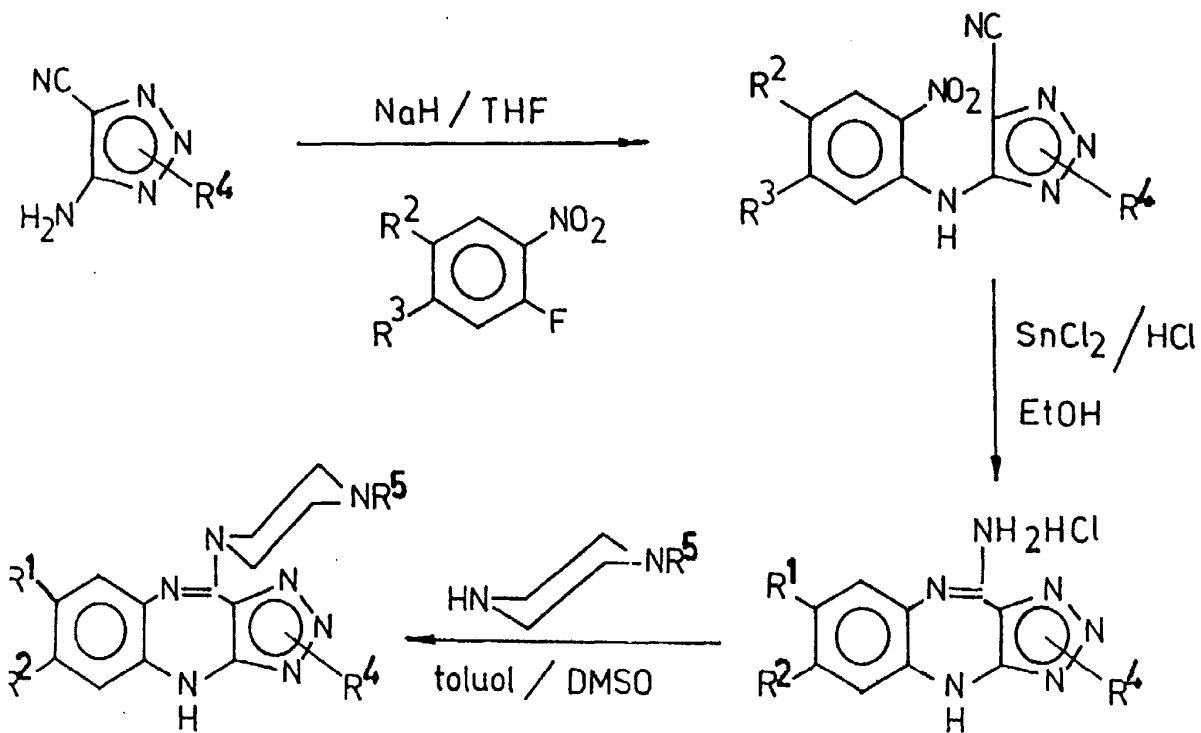


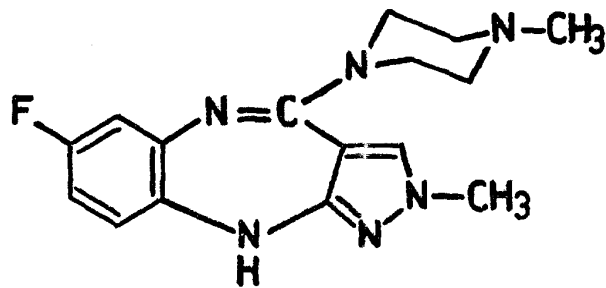
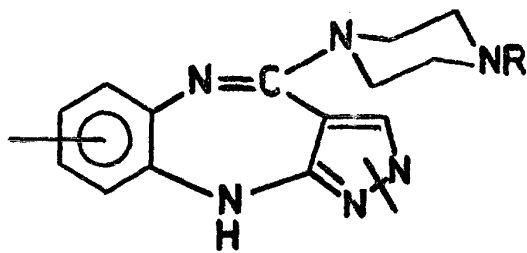
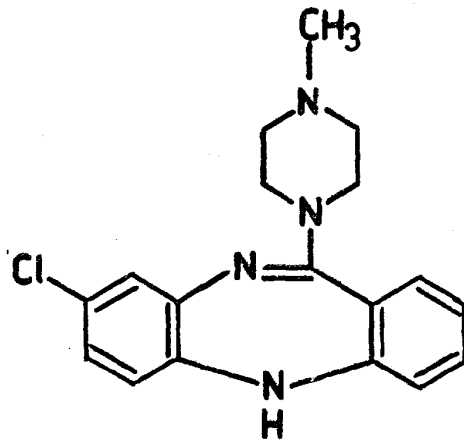
(XIII)



(XIV)

1. reakcióvázlat





Kiadja az Országos Találmányi Hivatal
 A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető
 Megjelent: a Műszaki Könyvkiadó gondozásában
 86-675 — Szegedi Nyomda