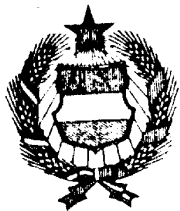


SZABADALMI LEÍRÁS

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

(11)

191 702

B
Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO,

C 07 D 243/00

C 07 D 405/04

C 07 D 409/04

A 61 K 31/55

A bejelentés napja: (22) 84.06.27. (21) (2479/41)

A közzététel napja: (41) (42) 86.03.28.

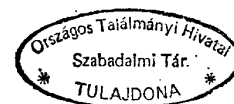
Megjelent: (45) 1989. 04. 05.

Feltaláló(k): (72)

dr. LÁNG Tibor, 16%, dr. KÖRÖSI Jenő, 16%,
HÁMORI Tamás, 10%, dr. ZÓLYOMI Gábor,
8%, BOTKA Péter, 6%, dr. BALOGH Tibor, 5%,
dr. ANDRÁSI Ferenc, 16%, dr. SINEGER Eleonóra,
6%, dr. GOLDSCHMIDTNE dr. HORVÁTH Kata-
lin, 5%, dr. ELEKES István 6%, SOMOGYI György,
4%, MORAVCSIK Imre, 2%, Budapest

Szabadalmas: (73)

Gyógyszerkutató Intézet Kv., Budapest



Új eljárás 1-aryl-5H-2,3-benzodiazepinek előállítása

(57)KIVONAT

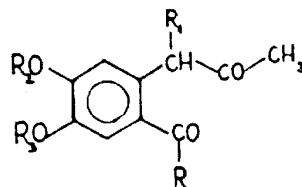
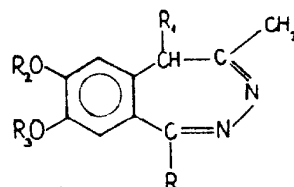
A találmány tárgya új eljárás a részben új, központi idegrendszerre ható (I) általános képletű 5H-2,3-benzodiazepin származékok – ahol

R jelentése helyettesítetlen vagy helyettesített fenilcsoport, amely 1-3 azonos, vagy különböző egymástól független helyettesítőt hordozhat, helyettesítőként halogénatom, hidroxil-, 1-5 szénatomos alkil-, 1-5 szénatomos alkoxi-, trifluor-metil- vagy nitro-csoport állhat, továbbá naftil-, furil- vagy tienil-csoport,

R₁ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

R₂ és R₃ azonos vagy különböző és jelentése 1-8 szénatomos alkil-csoport vagy

R₂ és R₃ együttesen metilén-csoportot is jelenthet és gyógyászati lag felhasználható savaddíciós sóik előállítására, amely abban áll, hogy valamely (II) általános képletű – ahol R, R₁, R₂ és R₃ jelentése a fenti – 1 mólját 3-7 mól hidrazin-hidráttal – 20 és +110°C közötti hőmérsékleten szerves oldószerben reagáltatják és az így kapott bázist kívánt esetben gyógyászati lag felhasználható savval savaddíciós sóvá alakítják, majd kívánt esetben az így kapott bázist felszabadítják, és kívánt esetben egy másik savval savaddíciós só képeznek.



A találmány tárgya új eljárás a részben új (I) általános képletű 5H-2,3-benzodiazepin-származékok

R jelentése helyettesítetlen vagy helyettesített fenilcsoport, amely 1-3 azonos vagy különböző, egymástól független helyettesítőt hozdozhat, helyettesítőként halogénatom, hidroxil-, 1-5 szénatomos alkil-, 1-5 szénatomos alkoxi-, trifluor-metil-, vagy nitrocsoport állhat, továbbá naftil-, furil- vagy tienil-csoport,

R₁ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

R₂ és R₃ azonos vagy különböző és jelentése 1-8 szénatomos alkil-csoport vagy

R₂ és R₃ együttesen metil-csoportot is jelenthet és gyógyászati felhasználható savaddíciós sóik előállítására.

A találmány szerinti vegyületekben az alkil- és alkoxi-csoportok egyenes vagy elágazó szénláncúak, a halogénatomok pedig fluor-, klór- vagy brómatomok lehetnek. A fentieknek megfelelően az (I) általános képletben R például fenil-, 3-klór-fenil-, 4-fluor-fenil-, 4-bróm-fenil-, 3,5-diklór-fenil-, 3-metil-fenil-, 4-t-butil-fenil-, 2-klór-4-metil-fenil-, 3-trifluor-metil-fenil-, 3-metoxi-fenil-, 3,4-dimetoxi-fenil-, 3-metoxi-4-izopropoxi-fenil-, 2-, 3- vagy 4-nitro-fenil-, 3-nitro-4-klór-fenil-, 3-nitro-4-metil-fenil-, 3-nitro-4-metoxi-fenil-, 2-hidroxil-3-metoxi-fenil-, 2-nitro-4,5-dimetoxi-fenil-, 1 vagy 2-naftil-, 2-furil- vagy 2-tienil-csoportot jelenthet. R₁ jelentése metil-, etil-, n-propil-, izopropil- vagy butil-csoport, R₂ és R₃ például metil-, etil-, propil-, butil- vagy oktil-csoport lehet.

A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületek részben ismertek, részben újak. Az (I) általános képletű 5H-2,3-benzodiazepinek körében ismertek azok a vegyületek, melyekben R jelentése helyettesítetlen fenil-csoport vagy 2- vagy halogénatommal vagy 1 vagy 2 hidroxil-, 1-3 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, trifluor-metil- vagy nitro-csoporttal helyettesített fenil-csoport, továbbá naftil-, furil- vagy tienil-csoport, R₁ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkil-csoport, R₂ és R₃ jelentése 1-5 szénatomos alkil-csoport vagy együttesen metilén-csoport 179 018 lajstromszámú magyar és 879 404 sz. belga szabadalmi leírások).

Az (I) általános képletű vegyületek előállítására az irodalomban több eljárás ismeretes:

1. A 155 572 és a 179 018 lajstromszámú magyar, a 3 736 315. sz. egyesült államokbeli, az 1 202 579 sz., és az 1 334 271 sz. nagybritanniai szabadalmi leírások és a Chem. Ber. 107, 3883 (1074) szerint a megfelelő (I) általános képletű diketonból hidrazinhidráttal 60–120°C-on monohidrazont készítenek, majd sósavas alkohollal gyűrűt zárnak és a sósavas sóból a bázist felszabadítják. Ezen eljárás első két lépése összevonható, ha a (II) általános képletű vegyületeket hidrazin-monohidrénnel reagáltatják és az így nyers sósavas sóból az (I) általános képletű vegyületet felszabadítják (Chem. Ber. 107, 3883/1974/).

2. A 179 018 lajstromszámú magyar szabadalmi leírásban ismertetett másik eljárás értelmében a (II) általános képletű diketonokból is előállítható 2-benzopirillium-sókat reagáltatják hidrazinhidrát-

-felesleggel (585 714. sz. svájci, 1 334 271 sz. nagybritanniai, 3 736 315. sz. egyesült államokbeli szabadalmi leírások, Chem. Ber. 107, 3883/1974/).

3. Egy további ismert út az 5H-2,3-benzodiazepinek előállítására abban áll, hogy a 2-formil-, 2-alkanoil-, 2-aroil-sztirolokból vagy sztilbénékből tozilhidrazonokat készítenek, melyek nátrium-vegyületeiből termikus bontással α-0-alkenil-aril/diazoalkánok keletkeznek, amelyek 1,7-elektrociklikus gyűrűzáródással 1H-2,3-benzodiazepinekké alakulnak. Az utóbbiak nátrium-etiláttal 5H-2,3-benzodiazepinekké rendezhetők át (J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1972, 823, J. Chem. Soc. Perkin I 1973, 2543 1080, 1718, 1984, 849). Ezen az úton előállított benzodiazepinek a 4-es helyzetben – az általunk igényelt eljárással előállított vegyületektől eltérően – hidrogénatomot vagy aril-csoportot tartalmaznak.

A fenti eljárások hátrányai, az alábbiakban foglalkozhatók össze:

a.) Az (I) általános képletű 1-es helyzetben aril-szubsztituenszt tartalmazó 5H-2,3-benzodiazepinek az 1–2. szintézis úton közvetlenül általában nem, csak legalább kétlépéses reakcióval állíthatók elő (monohidrazon készítés + gyűrűzárás vagy 2-benzopirillium-só készítés + gyűrűzárás). Ezek a lépések minden esetben erős savat és különleges technikai berendezéseket (pl. saválló készülék) igényelnek. Ezen eljárásokkal elérhető termelés max. 60%.

b.) Az 1. eljárás másik hátránya abban áll, hogy a bázisokhoz csak a savaddíciós sókon keresztül juthatnak el. A gyógyszerkészítmények szempontjából viszont előnyösebbek a bázisok, mivel a benzodiazepinek gyenge bázisok lévén csak erős savakkal képeznek sókat, amelyek erősen savanyú kémhatásúak.

c.) A 3. eljárás gyakorlati jelentősége csekély, mivel maguk a kiindulási 2-acil-sztiroil-származékok is csak többlépéses reakcióval készíthetők, továbbá a tozilhidrazonkészítés és a nátrium-etilátos reakcióval növeli a lépések számát és erősen csökkenti a hozamot.

A találmány célja a fenti ismert eljárások hátrányainak kiküszöbölésével egyszerűbb, iparilag is megvalósítható eljárás kidolgozása, amely magas hozammal nagy tisztaságú végterméket eredményez.

A találmány alapja az a felismerés, hogy a (II) általános képletű diketonokból – ahol a szubsztituensek jelentése a fentiekben megadott – hidrazinhidráttal közvetlenül, egy lépésben sav jelenléte nélkül, kíméletes körülmények között, jó hozammal, megfelelő tisztaságban előállíthatók az (I) általános képletű 5H-2,3-benzodiazepinek.

Ez a felismerés azért meglepő, mert a technika jelenlegi állása szerint 1,5-diketonokból hidrazinhidráttal egy lépésben csak olyan (I) általános képlet alá nem tartozó 5H-2,3-benzodiazepinek állíthatók elő, amelyek 1-es helyzetben hidrogénatomot vagy alkil-csoportot tartalmaznak. Továbbá a fenti irodalmi adatok tanúsága szerint (Chem. Ber. 107, 3883 (1974) 155 172 sz. magyar, 3 736 315 sz. egyesült államokbeli, 1 202 579 és 1 334 271 sz. nagybritanniai szabadalmi leírások) az olyan 1,5-diketonok, amelyek egy alifás és egy aromás keto-csoportot tartalmaznak – ilyenek a találmány szerinti (II) általános képletű kiindulási vegyületek

is — oxo-reagensekkel pl. hidrazinhidráttal úgy reagálnak, hogy csak a reakcióképesebb alifás keto-csoport lép reakcióba és alakul át, pl. monohidrazinná. Az aromás keto-csoportok csekély reakciókészségét bizonyítja az a tény is, hogy a csak aromás keto-csoportot tartalmazó vegyületek, mint a benzofenon és a benzofenon-származékok, csak igen erélyes körülmények között adnak jó hozammal Schiff-bázisokat. Így a benzofenont 150°C-on 6 órán keresztül kell bombacsőben reagáltatni hidrazinhidráttal, hogy benzofenon-hidrazon keletkezzen (J. Prak. Chem. (2) 44. 194 /1891/), vagy például a 2-amino-5-klór-benzofenon oximjának elkészítéséhez forró etanolban 22 óra szükséges (J. Am. Chem. Soc. 82, 475 /1960/).

Az irodalmi adatokkal szemben azt találtuk, hogy a (II) általános képletű aszimmetrikus diketonokból hidrazinhidráttal egy lépésben jó hozammal képződik a benzodiazepin-gyűrű.

Tehát a találmány műszaki előitélet leküzdésén alapul. Ugyanis a kiindulási diketonok IR- és ¹H-NMR-spektroszkópiai vizsgálatok alapján nyílt diketonok, és bennük spektroszkópiai módszerekkel még nyomokban sem mutatható ki gyűrűs tautomer.

A fentiek alapján a találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű — ahol R, R₁, R₂ és R₃ jelentése a fenti — 5H-2,3-benzodiazepinek és gyógyászatilag felhasználható savaddíciós sóik előállítására, amely abban áll, hogy valamely (II) általános képletű 1,5-diketon 1 mólját — ahol R, R₁, R₂ és R₃ jelentése a fenti — 3–7 mól hidrazinhidráttal –20 és +110°C közötti hőmérsékleten oldószerben reagáltatjuk és az így kapott bázist kívánt esetben gyógyászatilag felhasználható savval savaddíciós sóvá alakítjuk, majd kívánt esetben az így kapott sóból felszabadítjuk a bázist és kívánt esetben egy másik savval savaddíciós sóit készítünk.

Oldószerként poláris vagy apoláris oldószereket, előnyösen 1-5 szénatomos alkoholt, dioxánt, tetrahidrofuránt, diklórmétánt, kloroformot, dimetilformamidot, dimetilszulfoxidot, piridint vagy ezek keverékét alkalmazhatjuk.

A találmány szerinti eljárás egy előnyös kiviteli módja szerint úgy járunk el, hogy a (II) általános képletű diketon 1-5 szénatomos alkoholban szuszpendáljuk, és keverés közben 98–100%-os hidrazinhidráttal –20 és +30°C között, célszerűen szobahőmérsékleten 48–96 órán át reagáltatjuk. Majd a hidrazinhidrát-felesleg nagyrészt ecetsavval semlegesítjük, és a kivált terméket hűtés után szűréssel elkülönítjük. Kívánt esetben az így kapott terméket átkristályosítjuk.

A találmány szerinti eljárás egy másik előnyös kiviteli módja szerint a (II) általános képletű diketonokat magas hőmérsékleten, például 78–100°C-on, rövid ideig, például 10 perc — 1 órán át, reagáltatjuk 98–100%-os hidrazinhidráttal. Ebben az esetben a jó hozammal kapott nyersteget át kell kristályosítani. Az átkristályosítást előnyösen alkoholból, dimetilformamidból, acetontól, vízből vagy ezek keverékéből végezzük.

A találmány szerinti eljárás hozama 80–85%.

A találmány szerinti eljárásban kiindulási anyagként használt (II) általános képletű vegyületek részben ismertek, részben újak. A következő irodalmi utalásokban leírtak alapján állíthatók elő: Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 40, 295 (1964), 41, 451 (1964), 52 (1067), 57, 181 (1968), Zh. Organ. Khim. 2, 1492 (1955) C. A. 66, 46286 p (1967), 2, 1499 (1966), C. A. 66, 46287q (1967), Dokl. Akad. Nauk 166, 359 (1966), Khim. Geterotskl. Soedin. 1970, 1003, 1308, 1971, 730, C. A. 74, 12946d, 76293w (1971), 76, 25035x (1972), 1976, 1484, C. A. 86, 10630t (1977), 1981, 1608, C. A. 96, 142656z (1982).

A találmány szerinti eljárásban az (I) általános képletű vegyületeket bázis formájában kapjuk. Az (I) általános képletű vegyületek sóit célszerűen úgy állíthatjuk elő, hogy a bázist valamely alkalmas oldószerben, például metanolban, izopropanolban vagy dietil-éterben feloldjuk, majd az oldathoz hozzáadjuk a megfelelő savat vagy annak valamely alkalmas oldószerrel készült oldatát. A sókat közvetlen szűréssel vagy adott esetben az oldószer ledesztillálása után különítjük el.

Némely nyers bázis közvetlen átkristályosítással nem tisztítható, ezért célszerű a fenti módon készített tiszta savaddíciós sójából a bázist felszabadítani.

Az (I) általános képletű bázisokat oly módon szabadítjuk fel sóikból, hogy az adott sót például vízben, metanolban, etanolban vagy ezek elegyében oldjuk, az oldatot szerves bázissal, például trietil-amminnal vagy piridinnel, vagy szerves bázissal, például vizes nátrium-hidroxid- vagy ammónium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk és a szabadbázist szűréssel elkülönítjük. Az ilyen módon nyert tiszta bázisból a fentiekben ismertetett módon kívánt esetben gyógyászatilag elfogadható savval másik savaddíciós sóit készíthetünk.

A találmány szerinti eljárással előállított új (I) általános képletű vegyületek az ismertekhez hasonlóan értékes központi idegrendszeri (CNS) hatásokkal rendelkeznek. Az antiagresszív hatás vizsgálatát a „Fighting behaviour” teszttel (J. Pharm. Exp. Ther. 25, 28 /1959/) végeztük. A vizsgálatok eredményeit az 1. táblázatban foglaltuk össze. Referensként a forgalomban lévő Grandaxint (tofizopam, azaz 1-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-metil-5-etil-7,8-dimetoxi-5H-1,3-benzodiazepin) alkalmaztuk. A táblázat adataiból látható, hogy ezen a teszten számos vegyület meghaladja a Grandaxin hatékonyságát.

Az (I) általános képletű vegyületek közül néhányan jelentős altató hatással rendelkeznek. Leghatékonyabbak közülük a 24. példa szerinti vegyület, az 1-(3-klór-fenil)-4-metil-7,8-dietoxi-5H-2,3-benzodiazepin, amely rágcsőkon ekviatív a közismert 1,4-benzodiazepin-származékkal, a nitraxepammal (7-nitro-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on).

191 702

1. táblázat
Antiagresszív hatás (Fighting behaviour) vizsgálata egéren

Vegyület (példa száma)	ED ₅₀ mg/kg p. os.	relatív erősség*
5.	45	1,4
16.	45	1,4
25.	36	1,8
29.	12	5,3
31.	40	1,6
32.	30	2,1
33.	16	4,0
34.	40	1,6
35.	40	1,6
36.	40	1,6
38.	15	4,3
49.	50	1,3
50.	30	2,1
51.	22	2,9
53.	35	1,8
Grandaxin (tofizopam)	64	1,0

* a Grandaxinra vonatkoztatva
ED₅₀ az a dózis, amely a verekedő állatpárok fe-
lénél megszünteti az agresszivitást.
A találmány szerinti eljárást – az oltalmi kör
korlátozása nélkül – az alábbi példákon szemléltetjük.

1. példa
1-(3-Klór-fenil)-4-metil-7,8-dimetoxi-5H-2,3-
-benzodiazepin

2,0 g (6 mmól) 2-acetonil-3'-klór-4,5-dimetoxi-
-benzofenont 7 ml izopropanolban szuszpendálunk,
a szuszpenzióhoz 1,86 g (36 mmól) 100%-os
hidrazinhidrátot adunk és oldat keletkezéséig ke-
vertetjük (kb. 5–6 perc), majd az oldatot 82 órán
keresztül 25°C-on állni hagyjuk. A reakcióelegy-
hez ezután 7 ml vizet, majd jegesvizet hűtés közben
1,8 g (30 mmól) jégecetot adunk. A világossárga

5

10

15

20

25

30

35

oldatból fehér, kristályos kiválás indul meg. A vég-
terméket 10–15 órán át 5°C-on végzett hűtés
után szűrjük, 3-szor 1 ml 50%-os izopropanollal
mossuk és 60–80°C-on szárítjuk. Súly: 1,67
g (84,8%) op.: 166–168°C. A nyerterméket
17 ml izopropanolból átkristályosítjuk. 10–15
órán át hűtjük, 5°C-on, szűrjük, 3x1 ml izopro-
panollal mossuk és 60–80°C-on szárítjuk. Hozam
15 g (80,7%), színtelen, fénylő kristályok. Op.:
167–169°C. A példa vegyületének sósavas sója
185–187°C-on, a brómhidrogénsavas sója 198–
200°C-on bomlik.

Az 1. példa szerinti vegyület előállításával kap-
csolatban a 2. táblázatban bemutatunk kísérle-
teink közül néhányat, amelyekben a benzofenon-
származék és a hidrazinhidrát molarányát a hő-
mérsékletet, a reakcióidőt és a közeget (oldószert)
váltottuk:

2. táblázat

Benzofenon- származék -hidrazinhidrát (molarány)	Oldó- szer	Hőmér- séklet °C	Reak- ció óra	Hozam %
1:5	iPrOH	25	48	80,2
1:5	iPrOH	25	72	84,2
1:5	iPrOH	25	168	83,7
1:5	iPrOH	25	168	84,8
1:6	iPrOH	25	72	82,8
1:6	MeOH	25	72	82,8
1:6	DMF	100	1	80,2
1:5	Dioxán	25	72	82,2

2–23. példák

Az 1. példában leírt eljárást további (II) általá-
nos képletű diketonokra alkalmazva az alábbi (I)
általános képletű vegyületeket állítottuk elő, ame-
lyeket a 3. táblázatban olvadáspontjukkal és az át-
kristályosításhoz használt oldószert, illetve oldószert-
keverék feltüntetésével jellemzünk (a 3–5. táblá-
zatok rövidítései: Me: metanol, DMF: dimetil-
formamid, EtOAc: etilacetát).

3. Táblázat

Példa	R	R ₁	R ₂	R ₃	Op (°C) (Átkristályosítószert)
2.	4-klór-fenil	H	Me	Me	208–210 (etanol)
3.	3,4-dimetoxi-fenil	H	Me	Me	157–159 (absz. etanol)
4.	3-klór-fenil	Me	Me	Me	162–164 (izopropanol)
5.	2-klór-fenil	Et	Me	Me	150–152 (zopropanol)
6.	fenil	H	Me	Me	151–152 (izopropanol)
7.	2-klór-fenil	H	Me	Me	137–139 (izopropanol)
8.	3-fluor-fenil	Et	Me	Me	122–124 (etanol-víz)
9.	1-naftil	H	Me	Me	178–180 (etanol-víz)
10.	2-naftil	H	Me	Me	198–200 (izopropanol)
11.	3-trifluorometil-fenil	H	Me	Me	133–135 (etanol-víz)
12.	2-nitro-fenil	H	Me	Me	158–160 (absz. etanol)
13.	2-furil	H	Me	Me	156–158 (DMF-víz)
14. /HCl/	2-tienil	H	Me	Me	189–191 b. (etanol-aceton)
15.	4-nitro-fenil	H	Me	Me	238–240 b (DMF)
16.	4-izopropoxi-fenil	H	Me	Me	157–159 (izopropanol)
17.	3-nitro-fenil	H	Me	Me	196–198 b. (DMF)
18.	3-metoxi-4-izopropoxi-fenil	H	Me	Me	141–143 (izopropanol-éter)
19.	3-metoxi-4-nitro-fenil	H	Me	Me	202–204 b (etanol)
20.	3-nitro-fenil	H	Et	Et	178–180 (absz. etanol)
21.	3-nitro-4-klór-fenil	H	Me	Me	212–214 b (DMF)
22.	3-metil-4-nitro-fenil	H	Me	Me	196–198 (DMF-etanol)
23.	3-nitro-4-metil-fenil	H	Me	Me	212–213 (DMF-etanol)

24. példa
1-(3-Klór-fenil)-4-metil-7,8-dietoxi-5H-
2,3-benzodiazepin

1,3 g (3,6 mmól) 2-acetonil-3'-klór-4,5-dietoxi-benzofenon 15 ml absz. etanosos szuszpenziójához 0,9 ml (18 mmól) 98%-os hidrazin-hidráttal adunk, és a reakcióelegyet vízfürdőn 1 órán keresztül forrásban tartjuk. A vöröses oldatot ezután aktív szénnel derítjük, majd a kapott halványsárga oldatot vákuumban bepároljuk és a maradékot 15 ml 50%-os

etanolból átkristályosítjuk. Hozam: 1,04 g (81,25%) fehér kristálypor, op.: 119–120°C. A sósavas só 172–173°C-on bomlik.

25–45. példák

A 24. példában leírt eljárást egyéb (II) általános képletű 1,5-diketonokra alkalmazva további (I) általános képletű vegyületeket állítottunk elő, amelyeket a 4. táblázatban ismertetünk:

4. Táblázat

Példa	R	R ₁	R ₂	R ₃	Op. (°C) (Átkristályosítószer)
25.	2-metoxi-fenil	H	Me	Me	119–121 (izopropanol)
26.	4-nitro-fenil	H	-CH ₂ -	Me	230–232 b. (DMF)
27.	2-nitro-5-klór-fenil	H	Me	Me	225–227 (DMF)
28.	3-fluor-fenil	H	Me	Me	142–144 (izopropanol)
29.	3-metoxi-fenil	H	Me	Me	157–159 (izopropanol)
30.	3-metoxi-4-hidroxi-fenil	H	Me	Me	219–221 b. (DMF-víz)
31.	3-etoxi-fenil	H	Me	Me	133–135 (izopropanol-víz)
32.	3-metil-fenil	H	Me	Me	184–186 (etanol)
33.	3-izopropil-4-metoxi-fenil	H	Me	Me	142–144 (etanol-víz)
34.	3-propil-4-metoxi-fenil	H	Me	Me	140–142 (izopropanol)
35.	3-(3-pentil)-4-metoxi-fenil	H	Me	Me	130–132 (izopropanol-hexán)
36.	3-n-butil-4-metoxi-fenil	H	Me	Me	105–107 (izopropanol-víz)
37.	3-klór-fenil	H	-CH ₂ -	Me	219–221 (DMF-izopropanol)
38.	2-hidroxi-3-metoxi-fenil	H	Me	Me	176–178 (DMF-víz)
39.	3-izopropil-4-metoxi-fenil	H	-CH ₂ -	Me	169–171 (izopropanol)
40.	3-klór-fenil	H	Me	Et	152–154 (izopropanol)
41.	4-nitro-fenil	H	Et	Et	188–190 b. (etanol)
42.	2-klór-5-nitro-fenil	H	Me	Me	197–199 (etanol)
43.	3-klór-4-nitro-fenil	H	Me	Me	218–220 (DMF)
44.	2-klór-3-nitro-fenil	H	Me	Me	169–170 (izopropanol)
45.	2-hidroxi-3-metoxi-fenil	H	-CH ₂ -	Me	206–207 (DMF)

46. példa
1-Fenil-4-metil-7,8-metiléndioxi-5H-2,3 benzo-
diazepin

0,255 g (0,9 mmól) 2-acetonil-4,5-metiléndioxi-benzofenont 16 ml izopropanolban 0,225 ml (4,5 mmól) 100%-os hidrazin-hidráttal 10 percen keresztül forralunk. A lehűtött oldathoz 0,27 ml jégecetet, majd 1,8 ml vizet adunk, és a reakcióelegyet jeges hűtés közben 2 órán át állni hagyjuk. A kivált kristályokat szűrjük, vízzel többször mos-

suk és szárítjuk. A 0,131 g krémszínű nyerstermék 215–218°C-on olvad. Ezt szilikagél oszlopra visszük és benzol-ciklohexán-etanol 5 : 4 : 1 elegyével eluáljuk. Hozam: 0,112 g szintelen kristály. Op.: 222–224°C.

47–67. példák

A 46. példában leírt eljárással további (I) általános képletű vegyületeket állítottunk elő, amelyeket az 5. táblázatban ismertetünk:

5. táblázat

példa	R	R ₁	R ₂	R ₃	Op. (°C) (Átkristályosítószer)
47. (HCl)	3-klór-fenil	H	(n)-Bu	(n)-Bu	135–138 (CHCl ₃ -EtOAc)
48.	2,3-dihidroxi-fenil	H	Me	Me	205–207 b (DMF)
49.	3,4-dimetil-fenil	H	Me	Me	184–186 (etanol-benzol)
50.	3,4-di-n-butoxi-fenil	H	Me	Me	98–100 (etanol-víz)
51.	3-etil-4-metoxi-fenil	H	Me	Me	144–145 (izopropanol-hexán)
52. (HCl)	3-klór-fenil	H	n-C ₈ H ₁₇	n-C ₈ H ₁₇	140–142 (CHCl ₃ -EtOAc)
53.	3-szek.butil-4-metoxi-fenil	H	Me	Me	130–132 (izopropanol-hexán)
54.	2-nitri-fenil	H	-CH ₂ -		194–196 (DMF-víz)
55.	3-nitro-fenil	H	-CH ₂ -		215–217 b. (DMF-víz)
56.	fenil	H	Et	Et	58–60 (benzol-ciklohexán)
57.	4-t-butil-fenil	H	Me	Me	180–182 (dietyl-éter)
58.	3-metoxi-fenil	H	-CH ₂ -		161–162 (metanol)
59.	4-(1,1-dietil-etil)-fenil	H	Me	Me	114–116 (izopropanol-víz)
60.	3-metil-4-metoxi-fenil	H	Et	Et	146–148 (benzol-ciklohexán)
61.	3-klór-4-metoxi-fenil	H	Et	Et	161–163 (izopropanol-hexán)
62.	3,4-dietoxi-fenil	H	Et	Et	111–113 (izopropanol)
63.	3-fluor-4-metoxi-fenil	H	-CH ₂ -		231–232 (benzol-ciklohexán)
64.	2-metil-fenil	H	-CH ₂ -		177–179 (etanol)
65.	4-fluor-fenil	H	Me	Me	165–167 (izopropanol)
66.	4-bróm-fenil	H	Me	Me	213–215 (izopropanol)
67.	2-nitro-4,5-dimetoxi-fenil	H	Me	Me	238–240 b. (absz. etanol)

68. példa

Gyógyszerkészítmény előállítás

50 mg 1-(3-izopropil-4-metoxi-fenil)-4-metil-7,8-dimetoxi-5H-2,3-benzodiazepint (33. példa szerinti vegyület) tartalmazó tablettákat a szokásos módon készítjük. 1 tableta összetétele:

Hatóanyag	50,0 mg
Burgonyakeményítő	30,0 mg
Laktóz	100,0 mg
PVP (vizes) 5%-os	0,2 mg
Mg-sztearát	1,0 mg
Sztearin	1,0 mg
Talkum	2,0 mg
	184,2 mg

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű 5H-2,3-benzodiazepinek – ahol

R jelentése helyettesítetlen vagy helyettesített fenilcsoport, amely 1-3 azonos vagy különböző, egymástól független helyettesítőt hordozhat, helyettesítőként halogénatom, hidroxil-, 1-5 szénatomos alkil-, 1-5 szénatomos alkoxi-, trifluor-metil-, vagy nitro-csoport állhat, továbbá naftil-, furil- vagy tienil-csoport.

R₁ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

R₂ és R₃ azonos vagy különböző és jelentése 1-8 szénatomos alkil-csoport vagy

R₂ és R₃ együttesen metilén-csoportot is jelenthet. és gyógyászati felhasználható savaddíciós sóik előállítására, azzal j e l l e m e z v e, hogy valamely (II) általános képletű – ahol R, R₁, R₂ és R₃ jelentése a fenti – diketon 1 mólját 3-7 mól hidrazinhidráttal –20 és +110°C közötti hőmérsékleten szerves oldószerben reagáltatjuk és az így kapott

30

bázist kívánt esetben gyógyászati felhasználható sával savaddíciós sóvá alakítjuk, majd kívánt esetben az így kapott sóból a bázist felszabadítjuk és kívánt esetben egy másik sával savaddíciós sót képzünk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal j e l l e m e z v e, hogy oldószerként 1-5 szénatomos alkoholt, dioxánt, tetrahydrofuránt, diklór-metánt, kloroformot, dimetil-formamidot, dimetil-szulfoxidot, piridint vagy ezek keverékét alkalmazzuk.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, azzal j e l l e m e z v e, hogy a (II) általános képletű diketonokat 4-6 mól hidrazinhidráttal reagáltatjuk.

4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal j e l l e m e z v e, hogy a reakciót –20 és +30°C közötti hőmérsékleten végezzük.

5. Eljárás főként központi idegrendszerre ható gyógyszerkészítmény előállítására, azzal j e l l e m e z v e, hogy valamely az 1. igénypont szerinti

45

eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászati felhasználható sával képzett sóját – ahol R, R₁, R₂ és R₃ jelentése az 1. igénypontban megadott, azzal a megkötéssel, hogy ha R jelentése helyettesítetlen fenilcsoport vagy 1-2- vagy 3 halogénatommal, vagy 1- vagy 2 hidroxil-, 1-3 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, trifluor-metil- vagy nitro-csoporttal helyettesített fenilcsoport, továbbá naftil-, furil- vagy tienil-csoport,

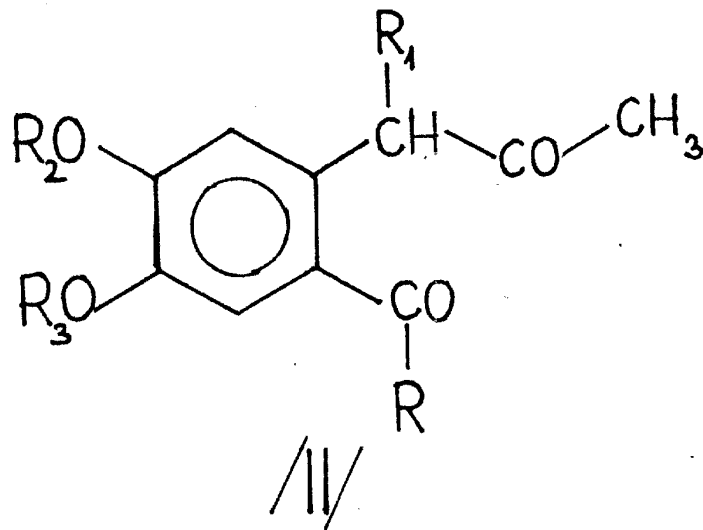
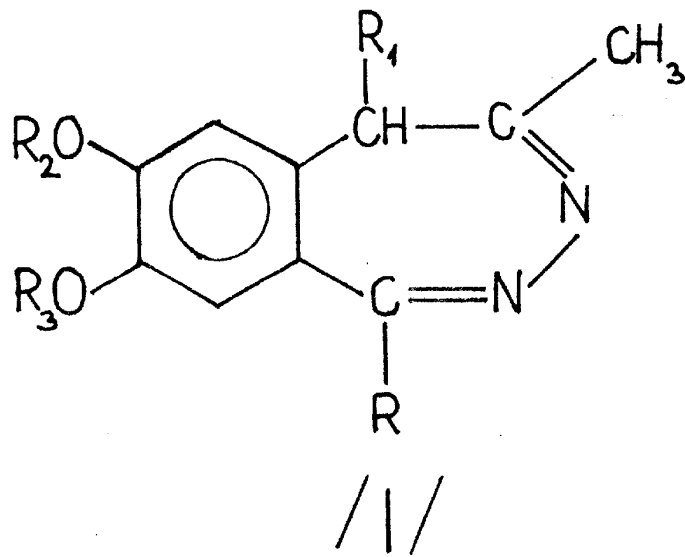
50

R₁ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport, R₂ és R₃ jelentése csak 1-5 szénatomos alkilcsoporttól vagy együttesen metilén-csoporttól eltérő lehet – önmagában vagy egyéb – az (I) általános képletű vegyületekkel szinergizmust nem mutató – gyógyászati hatású vegyülettel és a gyógyszerkészítésben alkalmazott segédanyagok felhasználásával ismert módon gyógyszerkészítménnyé alakítunk.

55

60

1 db rajz



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

KÓDEX