

(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

(21) A bejelentés száma: 6469/90
(22) A bejelentés napja: 1990. 10. 17.

(40) A közzététel napja: 1992. 05. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1993. 03. 01. SZKV 93/03

(11) Lajstromszám:

207 055 B

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 243/00
A 61 K 31/55

(72) Feltalálók:

dr. Andrási Ferenc 15%, Budapest (HU)
Botka Péter 15%, Budapest (HU)
dr. Goldschmidt dr. Horváth Katalin 15%,
Budapest (HU)
dr. Hámosi Tamás 10%, Budapest (HU)
dr. Horváth Gyula 9%, Budapest (HU)
dr. Kőrösi Jenő 15%, Budapest (HU)
Moravcsik Imre 2%, Budapest (HU)

(72) Feltalálók:

Ruszné dr. Pátfalusi Márta 7%, Budapest (HU)
dr. Tomori Lászlóné 7%, Budapest (HU)
dr. Zólyomi Gábor 5%, Budapest (HU)

(73) Szabadalmas:

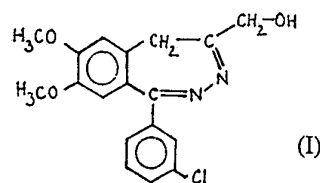
Gyógyszerkutató Intézet Közös Vállalat,
Budapest (HU)

(54) Eljárás új 5H-2,3-benzodiazepin-származék és ezt tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására

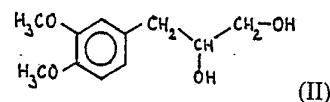
(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) képletű, új 5H-2,3-benzodiazepin-származék és gyógyászatilag felhasználható savaddíciós sói előállítására, amely abban áll, hogy

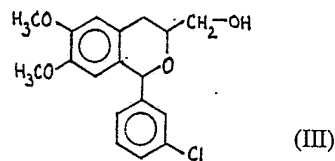
- a₁) az ismert d1-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propán-1,2-diolt 3-klór-benzaldehiddel reagáltatják, a kapott (III) képletű, új izokromán-származékot egy 1-4 szénatomos alifás karbonsavval vagy valamely reakcióképes származékával acilezik, majd krómsavval oxidálják, a kapott (IV) általános képletű, új diketon-származékot, ahol R jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, közvetlenül – vagy a megfelelő 2-benzopirilium só képzése után – hidrazinhidráttal reagáltatják, végül a kapott (I) képletű, új 5H-2,3-benzodiazepin bázist, kívánt esetben, egy gyógyászatilag felhasználható savval savaddíciós sóvá alakítják, vagy
- a₂) a (III) képletű, új izokromán-származékot egy 1-4 szénatomos alifás karbonsavval vagy valamely reakcióképes származékával acilezik, majd krómsavval oxidálják, a kapott (IV) általános képletű, új diketon-származékot, ahol R jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, közvetlenül – vagy a megfelelő 2-benzopirilium só képzése után – hidrazinhidráttal reagáltatják, végül a kapott (I) képle-



(I)



(II)



(III)

A leírás terjedelme: 6 oldal (ezen belül 1 lap ábra)

HU 207 055 B

tű, új 5H-2,3-benzodiazepin bázist, kívánt esetben, egy gyógyászatilag felhasználható savval savaddíciós sóvá alakítják, vagy

- a₃) a (IV) általános képletű, új diketon-származékot, ahol R jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, közvetlenül – vagy a megfelelő 2-benzopirilium só képzése után – hidrazinhidráttal reagáltatják, végül a kapott (I) képletű, új 5H-2,3-benzodiazepin bá-

zist, kívánt esetben, egy gyógyászatilag felhasználható savval savaddíciós sóvá alakítják.

A találmány tárgya továbbá eljárás az (I) képletű, új 5H-2,3-benzodiazepin származékot és gyógyászatilag felhasználható savaddíciós sóit hatóanyagként tartalmazó, főként központi idegrendszerre ható gyógyszerkészítmények előállítására.

A találmány tárgya eljárás az (I) képletű, új 5H-2,3-benzodiazepin-származéknak, nevezetesen az 1-(3-klór-fenil)-4-hidroxi-metil-7,8-dimetoxi-5H-2,3-benzodiazepinnek, mint az 1-(3-klór-fenil)-4-metil-7,8-dimetoxi-5H-2,3-benzodiazepin (nemzetközi szabadneve: girisopam) hatásos főmetabolitjának, valamint savaddíciós sóinak, továbbá mindezeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására.

A találmány célja olyan új, gyógyászati hatékonyságú 5H-2,3-benzodiazepin származék előállítása, amely nemcsak a mindmáig egyetlen forgalomban lévő 5H-2,3-benzodiazepin-származéknál, a Grandaxinnál [tofisopam, 1-(3,4-dimetoxi-fenil)-4-metil-5-etil-7,8-dimetoxi-5H-2,3-benzodiazepin, 155 572 sz. magyar vagy 3 736 315 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások] jelentősebb központi idegrendszeri hatással rendelkezik, hanem a Grandaxinnál mintegy ötször hatásosabb, és klinikai kipróbálás alatt álló újabb analogonnal [girisopam, 179 018 és 191 702 sz. magyar, illetve 4 322 346 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások, valamint *Arzneim.-Forsch./Drug Research* 37 (II), 1119 (1987)] legalább azonos erősségű hatást mutat, de terápiás indexe annál kedvezőbb.

Azt találtuk, hogy a találmány szerinti eljárással előállított (I) képletű vegyület és savaddíciós sói [ahol az (I) képletű vegyület egyben a girisopam fő metabolitja is] ennek a kívánalomnak maradéktalanul eleget tesznek, mert a girisopammal azonos mértékű anxiolitikus, antiagresszív és antidepresszáns hatással rendelkeznek és hasonlóan nincs izomrelaxáló és antikonvulzív hatásuk, de ugyanakkor akut toxicitásuk jelentősen kedvezőbb a girisopaménál. A fenti hatástani jellemzők alapján a (I) képletű vegyület egy kitűnően alkalmazható pszichotróp hatású vegyületnek minősíthető.

A fentiek alapján a találmány tárgya eljárás az (I) képletű új, 5H-2,3-benzodiazepin-származék és gyógyászatilag felhasználható savaddíciós sói előállítására, amely abban áll, hogy

- a₁) az ismert (II) képletű d1-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propán-1,2-diolt 3-klór-benzaldehiddel reagáltatjuk, a kapott (III) képletű, új izokromán-származékot egy 1–4 szénatomos telített alifás karbonsavval vagy valamely reakcióképes származékával acilezzük, majd krómsavval oxidáljuk, a kapott (IV) általános képletű, új diketon-származékot, ahol R jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, közvetlenül – vagy a megfelelő benzopirilium só képzése után – hidrazinhidráttal reagáltatjuk, végül a kapott (I)

képletű, új 5H-2,3-benzodiazepin bázist, kívánt esetben, egy gyógyászatilag felhasználható savval savaddíciós sóvá alakítjuk, vagy

- a₂) a (III) képletű, új izokromán-származékot egy 1–4 szénatomos telített alifás karbonsavval vagy valamely reakcióképes származékával acilezzük, majd krómsavval oxidáljuk, a kapott (IV) általános képletű, új diketon-származékot, ahol R jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, közvetlenül – vagy a megfelelő benzopirilium só képzése után – hidrazin hidráttal reagáltatjuk, végül a kapott (I) képletű, új 5H-2,3-benzodiazepin bázist, kívánt esetben, gyógyászatilag felhasználható savval savaddíciós sóvá alakítjuk, vagy

- a₃) a (IV) általános képletű, új diketon-származékot, ahol R jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, közvetlenül – vagy a megfelelő benzopirilium só képzése után – hidrazin hidráttal reagáltatjuk, majd a kapott (I) képletű, új 5H-2,3-benzodiazepin bázist, kívánt esetben, egy gyógyászatilag felhasználható savval savaddíciós sóvá alakítjuk.

A találmány szerinti a₁) eljárás egy előnyös kiviteli módja szerint az (I) képletű, új 5H-2,3-benzodiazepin származék kialakítását a (II) képletű, ismert d1-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propán-1,2-dioltól kiindulva végezzük oly módon, hogy a (II) képletű vegyületet szobahőmérsékleten, benzolos közegben 3-klór-benzaldehiddel reagáltatjuk vizes cc.sósav katalizátor jelenlétében. A kapott (III) képletű, új izokromán-származék primer alkoholos hidroxilcsoportját egy 1–4 szénatomos telített alifás karbonsavval, vagy valamely reakcióképes származékával (savklorid, savanhidrid) történő acilezéssel megvédjük. (Különösen előnyösnek találtuk a forró ecetsavanhidriddel történő acilezést.) A védett izokromán származékot krómsavas oxidációval alakítjuk a (IV) általános képletű, új 1–5-diketon-származékká. A krómsavas oxidációt előnyösen Jones-reagenssel, analóg módon, hajtjuk végre. (*Ber. Deut. Chem. Ges.* 75, 891 [1942], *J. Am. Chem. Soc.* 72, 1118 [1950], *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* 2, 231 [1952], 41, 451 [1964] és 194 529 sz. magyar szabadalmi leírás). Végül a kapott (IV) általános képletű, új 1,5-diketon-származékot 99,5%-os etanolban, szobahőmérsékleten, 3–7 mólekivivalens 98–100 tömeg%-os hidrazinhidráttal reagáltatjuk, s a kapott (I) képletű bázisból, kívánt esetben, ismert módon, savaddíciós sót képezünk.

A találmány szerinti a₁) eljárás egy másik előnyös kiviteli módja szerint mindenben a fentiek szerint járunk el, de a kapott (IV) általános képletű, új dike-

ton-származékot a hidrazinhidráttal való reagáltatás előtt, ismert módon, a megfelelő 2-benzopirilium-sóvá alakítjuk. (Ilyen típusú átalakításokat ismertetnek például a 155 572 és a 179 018 számú magyar szabadalmi leírások).

A találmány szerinti eljárás további kiviteli módjait azok a megoldások képezik, amelyek a (I) képletű vegyület és gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós sói előállítását a (III) képletű új izokromán-származékból, illetve a (IV) általános képletű, új 1,5-diketonszármazékból kiindulva valósítják meg [a₂], illetve a₃] eljárások]. Ezen átalakítások előnyösen az a₁) eljárás kapcsán részletezett módon valósíthatók meg.

A találmány szerinti a₁) eljárás kiindulási vegyületétől szolgáló (II) képletű vegyület d1-3-(3,4-dimetoxifenil)-propán-1,2-diol és annak előállítási eljárása ismert az irodalomból. (J. Am. Chem. Soc. 75, 4291 [1953], Canad. J. Chem. 33, 102 [1955], J. Chem. Soc. 4252 [1956]).

A találmány szerinti a₂) és a₃) eljárások kiindulási vegyületei újak. Előállításukat a kiviteli példákban ismertetjük. A találmány szerinti eljárásban az (I) képletű vegyületet bázis formájában kapjuk. Az (I) képletű vegyület savaddíciós 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 útján különíthetjük el.

Amint azt a bevezetőben említettük, a találmány szerinti eljárással előállított (I) képletű, új 5H-2,3-benzodiazepin származék kedvező toxicitási értékek mellett igen jelentős központi idegrendszeri hatásokkal rendelkezik. A legfontosabb farmakológiai vizsgálatok eredményeit az alábbiakban mutatjuk be:

Magatartásvizsgálat egéren

A találmány szerint előállított (I) képletű vegyület és a referens girisopam magatartási hatásait Irwin szerint (Psychopharmacol. 13 222 [1968]) teszteltük. A kapott eredményeket az 1. táblázatban mutatjuk be.

1. táblázat

vegyület	dózis mg/kg	60.	120.	180.
		perc		
(I) képletű vegyület	100 i. p. 200 p. o.	SMA↓ SMA↓	SMA↓ SMA↓	SMA↓ SMA↓
girisopam referens	100 i. p. 200 p. o.	SMA↓ SMA↓	SMA↓ SMA↓	SMA↓ SMA↓

SMA = spontán motoros aktivitás

A vizsgálatok szerint az (I) képletű vegyület a referenssel azonos mértékben csökkentette az egerek motoros aktivitását.

Narkózis potencírozó hatás vizsgálati egéren

A narkózisidő megnyúlását 50 mg/kg i. v. hexobarbital-Na-mal kezelt kontroll-csoport alvásidejéhez viszonyítva számoltuk ki. Az előkezelési idő 30 perc volt. Az eredményeket a 2. táblázatban foglaltuk össze.

2. táblázat

vegyület	dózis mg/kg	nyújtás (%)
(I) képletű vegy.	50	444
	25	232
	12,5	145
girisopam	50	392
	25	305

A táblázatból látható, hogy az (I) képletű vegyület 25 mg/kg és 50 mg/kg p. o. dózisban eléri, ill. meghaladja a referens hatékonyságát.

Antiagresszív hatás vizsgálata egéren

Az antiagresszív hatás vizsgálatát Tedeschi és munkatársai módszerével a „Fighting behaviour” teszttel (J. Pharm. Exp. Ther. 25, 28 [1959]) végeztük. A kapott eredményeket a 3. táblázatban szemléltetjük.

3. táblázat

vegyület	ED ₅₀ mg/kg p. o.	(konf. limit)
(I) képletű vegy.	13,8	(9,7–20,0)
girisopam (referens)	16,0	(12,4–20,6)

A táblázat adataiból kitűnik, hogy ezen a teszten a (I) képletű vegyület hatáserőssége azonos vagy kissé jobb, mint a referens girisopamé.

Anxiolitikus hatás vizsgálata patkányon

Az anxiolitikus hatást a Vogel-féle „lick-conflict” teszt (Psychopharmacol. 21, 1 [1971]) alapján mértük. Előkezelési idő: 30 perc volt. A mérési eredményeket a 4. táblázatban mutatjuk be.

4. táblázat

vegyület	dózis mg/kg i. p.	tolerált sokk átl. száma	szignifikancia p.
Vehikulum	–	5,7±0,6	
(I) képletű vegy.	50	13,8±3,7	p<0,05
Vehikulum	–	5,1±0,9	
girisopam (referens)	50	19,0±2,3	p<0,01

A vizsgálatok szerint az (I) képletű vegyület és a referens azonos dózisban növelte meg szignifikánsan a tolerált sokkok számát.

Akut toxicitási vizsgálatok

Vizsgálatainkat 20–22 g-os CFLP hím egereken és 150–200 g-os CFY hím patkányokon végeztük. Az anyagok egyszeri adása után 14 napig figyeltük az állatok tüneteit, illetve az elhullást. A 14. napon kapott értékek szerint számoltunk Lichtfield–Wilcoxon módszerével (J. Pharmacol. Exp. Ther. 96, 99 [1949]) LD₅₀-et. A vegyületeket 2–5% Tween-80-nal szuszpendáltuk. Az állatokat 0,1 ml/10 g (egér) és 0,5 ml/100 g (patkány) volumenben kezeltük.

A kapott eredményeket az 5. táblázatban foglaltuk össze:

5. táblázat

vegyület	állatfaj	kezelési mód	LD ₅₀ mg/kg	(konf.int.)
(I) képletű vegy.	egér egér patkány	i. p. p. o. i. p.	1309 >2000 >1500	(1074–1595)
girisopam (referens)	egér egér patkány	i. p. p. o. i. p.	330 1250 670	(289–376) (1106–1412) (567–791)

A táblázat adataiból kitűnik, hogy a találmány szerinti (I) képletű vegyület akut toxicitása mindkét állatfajon jelentősen kedvezőbb mint a referens vegyületé.

Összefoglalva megállapítható, hogy az állatkísérletes vizsgálatok szerint a találmány szerinti (I) képletű új 5H-2,3-benzodiazepin-származék hatásspektruma és -erőssége eléri a referensként feltüntetett anyavegyületét [girisopam, 1-(3-klór-fenil)-4-metil-7,8-dimetoxi-5H-2,3-benzodiazepin], amelyből az emberi szervezetben is főmetabolitként keletkezik. Terápiás indexe ugyanakkor a referensnél jelentősen kedvezőbb. Ennélfogva a vegyület, illetve gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sói, alkalmasak lehetnek központi idegrendszeri megbetegedések kezelésére.

Terápiás alkalmazás céljára a találmány szerinti eljárással előállított hatóanyagokat célszerűen gyógyszerkészítményekké alakítjuk oly módon, hogy a gyógyszerkészítésben általánosan alkalmazott, inert, nem toxikus, szilárd vagy folyékony, enterális vagy parenterális beadást lehetővé tevő vívő-, hígító-, kötő- és/vagy egyéb segédanyagokkal összedolgozzuk, és a szokásos gyógyszerformák valamelyikévé alakítjuk.

A találmány szerinti eljárást az alábbi példákra korlátoznánk.

1. példa

1-(3-klór-fenil)-4-hidroximetil-7,8-dimetoxi-5H-2,3-benzodiazepin (I)

6,7 g (17,3 mmól) 2-(3-acetoxi-acetonil)-3'-klór-4,5-dimetoxi-benzofenont [(IV), R = -CH₃] szuszpendálunk 70 ml 99,5%-os etanolban, majd keverés közben hozzáadunk 5,2 ml (104 mmól) 100%-os hidrazinhidrátot. A reakcióelegyet 72 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, aktív szénrel derítjük, szűrjük és a szűrlethez 82 ml desztillált vizet adunk. Ezután

a világossárga oldathoz jeges-vizes hűtés közben 4 ml jégcetet csepegtetünk: kaparásra kristálykiválás indul meg. A szuszpenziót másnapig 1–5 °C-on tartjuk, szűrjük, ötször 5 ml jéghideg 50%-os etanollal mossuk és a terméket 80–100 °C-on szárítjuk. Így 4,64 g nyersterméket nyerünk, melynek olvadáspontja 158–160 °C (bomlás közben). Hozam: 77,8%

Analízis: C₁₈H₁₇ClN₂O₃ = 344,807

számított: C 62,70 H 4,97 N 8,12

talált: C 62,77 H 4,99 N 8,00

A nyerstermék hatóanyag-tartalma min. 97%.

E termék 99,5%-os etanolból való átkristályosításával vagy oszlopkromatográfiás úton (adszorbens: 0,063–0,2 mm-es Kieselgel 60, az eluens etil-acetát-benzol 4:1) tovább tisztítható. A tisztított (I) képletű bázis bomlásponja 159–161 °C. A vegyület hidroklorid-sója 193–195 °C-on, metánszulfonát sója 186 °C-tól kezdődően bomlik.

A példa kiindulási anyagául szolgáló új 2-(3-acetoxi-acetonil)-3'-klór-4,5-dimetoxi-benzofenont az alábbi módon állíthatjuk elő:

1. lépés

1-(3-klór-fenil)-3-hidroximetil-6,7-dimetoxi-izokromán (III) 15,64 g (73,6 mmól) d1-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propán-1,2-diolt (II) oldunk 200 ml benzolban, hozzámérünk 8,03 ml (73,6 mmól) 3-klór-benzaldehidet és 4,6 ml (56 mmól) cc. sósavat, majd a reakcióelegyet 5 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután az oldatot vákuumban bepároljuk és az olajos maradékot 200 ml 99,5%-os etanolban oldjuk, forrón derítjük, szűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A fenti módon eljárva 23,19 g (94%) nyersterméket nyerünk olaj formájában, amely a további munkához megfelelő minőségű (legalább 95%-os tisztaságú).

2. lépés

2-(3-acetoxi-acetonil)-3'-klór-4,5-dimetoxi-benzofenon [(IV), R = -CH₃]

23,19 g (69,2 mmól) 1-(3-klór-fenil)-3-hidroximetil-6,7-dimetoxi-izokrománt oldunk 100 ml ecetsavanhidridben és a reakcióelegyet 3 órán keresztül visszafolyató hűtés közben forraljuk, majd vákuumban bepároljuk, és a maradék mézgaszerű anyagból az ecetsavanhidrid és ecetsav nyomok eltávolítása céljából háromszor 50 ml 99,5%-os etanolt desztillálunk le vákuumban. Ily módon 24,8 g nyers 1-(3-klór-fenil)-3-acetoximetil-6,7-dimetoxi-izokrománt kapunk. Hozam: 95%.

A fenti acetilezett nyerstermékből 24,0 g-ot (63,6 mmól) 240 ml acetonban oldunk, majd 10–15 °C-on tartva a belső hőmérsékletet, keverés közben 30 perc alatt becsepegtetünk 47,6 ml (127 mmól krómsavat tartalmazó) Jones-reagenst, és a reakcióelegyet 3 órán keresztül tovább kevertetjük. Ebből, 800 ml desztillált vízzel való hígítást követően, kristályos kiválás indul meg. A kivált kristályokat másnap szűrve, háromszor 100 ml jéghideg desztillált vízzel mosva és szárítva 20,43 g terméket kapunk, melynek olvadáspontja 98–102 °C (9 °C-tól zsugorodik). A nyersterméket 80 ml 99,5%-os etanolból átkristályosítjuk. A fenti-

ek szerint eljárva 12,0 g cím szerinti terméket [(IV), R=–CH₃] kapunk. Hozam: 48,7%, op.: 104–105 °C.

2. példa

Gyógyszerkészítmény előállítás

50 mg 1-(3-klór-fenil)-4-hidroximetil-7,8-dimet-oxi-5H-2,3-benzodiazepint tartalmazó tablettákat vagy osztott tablettákat a szokásos módon készítjük.

1 tablettá összetétele:

Hatóanyag	50 mg	10
Burgonyakeményítő	106 mg	
Laktóz	300 mg	
PVP (polivinilpirrolidon)	12 mg	
Mg-sztearát	2 mg	
Talkum	30 mg	15

3. példa

Gyógyszerkészítmény előállítás

25 mg 1-(3-klór-fenil)-4-hidroximetil-7,8-dimet-oxi-5H-2,3-benzodiazepint tartalmazó tablettákat vagy drazsékát a szokásos módon készítjük.

1 tablettá összetétele:

Hatóanyag:	25 mg	
Burgonyakeményítő	43 mg	
Laktóz	160 mg	25
PVP	6 mg	
Mg-sztearát	1 mg	
Talkum	30 mg	

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) képletű, új 5H-2,3-benzodiazepin-származék és gyógyászatilag felhasználható savaddíciós sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

a₁) a (II) képletű d1-3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propán-1,2-diolt 3-klór-benzaldehiddel reagáltatjuk, a kapott (III) képletű izokromán származékot egy 1–4 szénatomos telített alifás karbonsavval vagy valamely reakcióképes származékával acilezzük, majd krómsavval oxidáljuk, a kapott (IV) általános képletű diketon-származékot, ahol R jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, közvetlenül – vagy a megfelelő 2-benzopirilium só képzése után – hidrazinhidráttal reagáltatjuk, végül a kapott (I) képletű 5H-2,3-

benzodiazepin bázist, kívánt esetben, egy gyógyászatilag felhasználható savval savaddíciós sóvá alakítjuk, vagy

a₂) a (III) képletű izokromán-származékot egy 1–4 szénatomos telített alifás karbonsavval vagy valamely reakcióképes származékával acilezzük, majd krómsavval oxidáljuk, a kapott (IV) általános képletű diketon-származékot, ahol R jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, közvetlenül – vagy a megfelelő 2-benzopirilium só képzése után – hidrazinhidráttal reagáltatjuk, végül a kapott (I) képletű 5H-2,3-benzodiazepin bázist, kívánt esetben, egy gyógyászatilag felhasználható savval savaddíciós sóvá alakítjuk, vagy

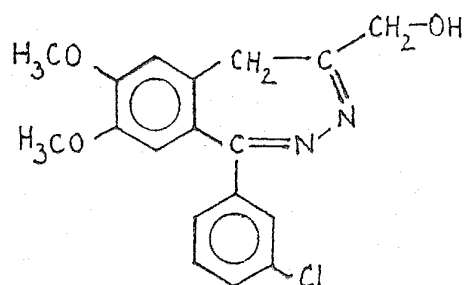
a₃) a (IV) általános képletű diketon-származékot, ahol R jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, közvetlenül – vagy a megfelelő 2-benzopirilium só képzése után – hidrazinhidráttal reagáltatjuk, majd a kapott (I) képletű 5H-2,3-benzodiazepin bázist, kívánt esetben, egy gyógyászatilag felhasználható savval savaddíciós sóvá alakítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti a₁) vagy a₂) eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a (III) képletű izokromán származék acilezését ecetsavanhidriddel végezzük.

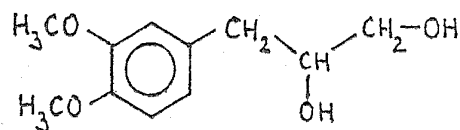
3. Az 1. igénypont szerinti a₁) vagy a₂) vagy a 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a krómsavas oxidációt Jones-reagenssel hajtjuk végre.

4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a (IV) általános képletű diketon-származékot, ahol R jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, 3–7 mól ekvivalens, 98–100%-os hidrazinhidráttal reagáltatjuk.

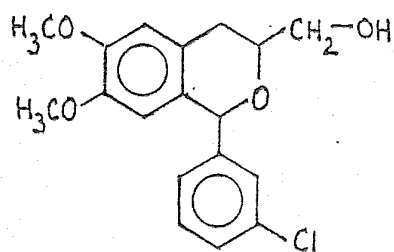
5. Eljárás főként központi idegrendszerre ható gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) képletű vegyületet vagy valamely gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóját önmagában vagy egyéb hasonló hatású, de az (I) képletű vegyülettel szinergizmust nem mutató vegyülettel/vegyületekkel együtt, adott esetben töltő-, hordozó-, felületaktív, ízesítőanyagokkal kombinálva, tablettá, kapszula, pirula, kúp, emulzió, szuszpenzió, injekciós oldat stb. alakjában ismert módon gyógyszerre alakítjuk.



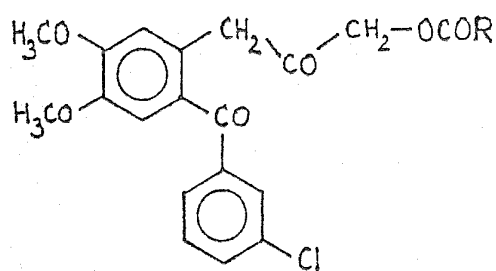
(I)



(II)



(III)



(IV)