PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:
2003 - 1680

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7]:
C 07 D 243/02
A 61 K 31/551
A 61 P 25/00

(19) ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **19.12.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **21.12.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/0004994**

(33) Země priority: **HU**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.11.2003**
(Věstník č. 11/2003)

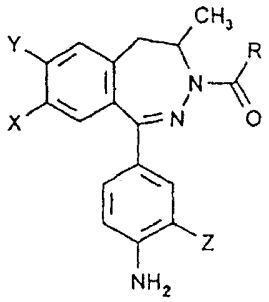
(86) PCT číslo: **PCT/HU01/00151**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO02/050044**

(71) Přihlašovatel:
EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT., Budapest, HU;

(72) Původce:
Ling István, Budapest, HU;
Barkóczy József, Budapest, HU;
Simig Gyula, Budapest, HU;
Greff Zoltán, Budapest, HU;
Rátkai Zoltán, Budapest, HU;
Szabó Géza, Budapest, HU;
Végh Miklós, Budapest, HU;
Gigler Gábor, Budapest, HU;
Szénási Gábor, Budapest, HU;
Martonné Markó Bernadett, Budapest, HU;
Lévay György, Budakeszi, HU;
Hársing László Gábor, Budapest, HU;

(74) Zástupce:
Guttmann Michal JUDr. Ing., Nad Štolou 12, Praha 7, 17000;



(I)

(54) Název přihlášky vynálezu:

Nové 2,3-benzodiazepinové deriváty a farmaceutické přípravky je obsahující jako účinnou složku

(57) Anotace:

Předložené řešení se týká nových 2,3-benzodiazepinových derivátů obecného vzorce I a farmaceutických přípravků je obsahujících jako aktivní složky. Nové sloučeniny mají antiplasmotické a neuroprotektivní vlastnosti a působí jako svalové relaxans. V obecném vzorci I X reprezentuje atom vodíku, atom chloru nebo methoxyskupinu; Y znamená atom vodíku nebo atom halogenu, Z znamená methylovou skupinu nebo atom chloru, substituent R je C_{1-4}alkylová skupina nebo skupina obecného vzorce $-NR^1R^2$, kde substituenty R^1 a R^2 nezávisle reprezentují atom vodíku, C_{1-4}alkylovou skupinu, C_{1-4}alkoxyskupinu nebo C_{3-6}cykloalkylovou skupinu.

CZ 2003 - 1680 A3

16.06.03

2003-1680-43439

NOVÉ 2,3-BENZODIAZEPINOVÉ DERIVÁTY A FARMACEUTICKÉ PŘÍPRAVKY JE OBSAHUJÍCÍ JAKO ÚČINNOU SLOŽKU

Oblast techniky

Předložený vynález se týká nových 2,3-benzodiazepinových derivátů a farmaceutických přípravků je obsahujících jako účinnou složku. Díky svému nekompetitivnímu AMPA antagonistickému účinku mají nové sloučeniny antispasmotické a neuroprotektivní vlastnosti a působí jako svalové relaxans.

Dosavadní stav techniky

Nejdůležitější stimulující neurotransmiter centrálního nervového systému se skládá z glutamové kyseliny. Neurotransmiterové receptory glutamové kyseliny mohou být rozděleny do dvou skupin: ionotropní receptory (např. receptory spojené s iontovým kanálem) a metabotropní receptory. Ionotropní receptory se účastní téměř každého procesu centrálního nervového systému, např. při procesu učení, na kterémkoliv typu paměti, při procesu doprovázejícím akutní nebo chronickou neurodegeneraci (nebo buněčnou destrukci). Ionotropní receptory hrají hlavní roli při vnímání bolesti, motorické funkci, reflexu močení a také kardiovaskulární homeostázi.

Existují dva typy ionotropních stimulujících receptorů: NMDA a AMPA/kainát receptory. Receptory AMPA/kainátového typu jsou primárně odpovědné za tzv. rychlé synaptické procesy („fast synaptic processes"), zatímco NMDA receptory regulují pomalé synaptické procesy připravené rychlými synaptickými procesy. Antagonisté AMPA/kainát receptorů mohou mít tedy nepřímý vliv na funkci NMDA receptorů. Z toho plyne, že několik procesů centrálního nervového systému a celý organizmus mohou být regulovány antagonisty AMPA/kainát receptorů.

Existují dva typy antagonistů AMPA/kainát receptoru: kompetitivní a nekompetitivní antagonisté. V důsledku rozdílného charakteru inhibice jsou nekompetitivní antagonisté preferováni před kompetitivními antagonisty. Prvním

reprezentantem nekompeptivních antagonistů byl 1-(4-aminofenyl)-4-methyl-7,8-methylenedioxy-5*H*-2,3-benzodiazepin syntetizovaný před asi 15 lety. Od tohoto objevu byl připraven nespočet 2,3-benzodiazepinů majících nekompetitivní účinek na AMPA/kainát [Donevan, S. D. *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 271, 25-29 (1994); Vizi, E. S. *et al.*, *CNS Drug Reviews*, 2,91-126 (1996)].

Terapeutická použití 2,3-benzodiazepinů majících nekompetitivní antagonistický účinek na AMPA/kainát receptor se velmi liší. Tyto 2,3--benzodiazepiny mohou být používány jako neuroprotektiva v případě rozdílných akutních nebo chronických symptomů doprovázejících neurodegeneraci (Parkinsonová nemoc, Alzheimerova nemoc, mrtvice, atd.), dále kvůli zlepšení mnoha symptomů, např. při epilepsii, spasmolýze, odstranění bolesti, ovlivnění emese, schizofrenii, migréně a také jako anxiolytikum [Tarnawa, I. and Vizi, E. S., *Restorative Neurol. Neurosci.*, 13, 41-57 (1998)].

Maďarská přihláška vynálezu č. P 97 00688 a odpovídající GB-P č. 2 311 779 popisují mimo jiné 1-(4-aminofenyl)-3-alkanoyl-4-methyl-3*H*-2,3-benzo-diazepinové deriváty, které mohou nést také atom chloru v poloze 7 a/nebo 8. Známé sloučeniny mají antispasmotické a neuroprotektivní vlastnosti a jsou svalovými relaxans a mohou být používány pro léčení neurologických a psychiatrických poruch.

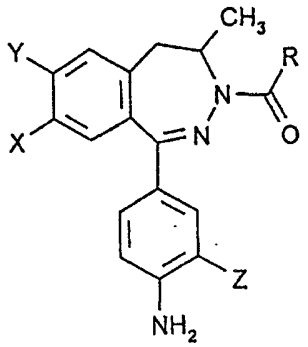
Rozsah předloženého vynálezu, ve kterém jsou níže patentovány sloučeniny, zahrnuje 2,3-benzodiazepiny, kde fenylová skupina v poloze 1 obsahuje kromě aminoskupiny v poloze 4 také atom halogenu nebo C_{1-4}alkylovou skupinu v poloze 3. Nicméně takové sloučeniny ještě nebyly připraveny a není známa ani jejich identifikace, natož jejich biologický účinek.

V provedených testech na zvířatech bylo zjištěno, že během metabolizmu, který probíhá ve zvířecím organizmu po podání výše uvedených sloučenin, se nejprve acetyluje aminoskupina v poloze 4 na fenylové skupině v poloze 1 (dále v popisu se uvádí jen *N*-acetylace). Díky *N*-acetylaci je snížen terapeutický účinek sloučenin. Poněvadž mohou být lidé rychlého či pomalého acetylátorového

fenotypu („acetylator phenotype"), je těžké určit vlastní terapeutickou dávku při léčení. Tudíž záměrem předloženého vynálezu je nalézt 2,3-benzodiazepinové deriváty vyznačující se sníženou rychlostí acetylace, jelikož mohou být lidé s rychlým či pomalým acetylátorovým fenotypem léčeni v zásadě stejnou dávkou účinné složky.

Podstata vynálezu

Bylo zjištěno, že výše uvedený záměr je dosažen novými 2,3-benzodiazepinovými deriváty obecného vzorce



I

kde

X reprezentuje atom vodíku, atom chloru nebo methoxyskupinu,

Y znamená atom vodíku nebo atom halogenu,

Z znamená methylovou skupinu nebo atom chloru,

substituent R je C_{1-4}alkylová skupina nebo skupina obecného vzorce $-NR^1R^2$,

kde

substituenty R^1 a R^2 nezávisle reprezentují atom vodíku, C_{1-4}alkylovou skupinu,

C_{1-4}alkoxyskupinu nebo C_{3-6}cykloalkylovou skupinu,

a jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou.

Popis výhodných provedení

Je s podivem, že výše uvedeného záměru lze dosáhnout sloučeninami podle předloženého vynálezu, kde fenylová skupina v poloze 1 také obsahuje methylovou skupinu nebo atom chloru v poloze ortho vzhledem k aminoskupině

v poloze 4, jelikož substituce v ortho poloze výrazně snižuje míru *N*-acetylace. Díky bráněné *N*-acetylaci jsou účinky nových sloučenin při experimentech na zvířatech silnější a mají delšího trvání než účinky odpovídajících známých sloučenin.

Zkušenosti vynálezců jsou podpořeny následujícími experimenty, při kterých byly používány níže uvedené nové sloučeniny obecného vzorce (I) a odpovídající 1-(4-aminofenyl) analoga jako známé referenční sloučeniny.

1 = sloučenina podle příkladu 1, tzn. 3-acetyl-1-(4-amino-3-methyl-fenyl)-4,5--dihydro-8-chlor-4-methyl-3*H*-2,3-benzodiazepin,

1a = 1-(4-aminofenyl) analog, tzn. 3-acetyl-1-(4-amino-fenyl)-4,5-dihydro-8--chlor-4-methyl-3*H*-2,3-benzodiazepin,

2 = sloučenina podle příkladu 2, tzn. 1-(4-amino-3-methylfenyl)-4,5-dihydro-8--chlor-4-methyl-3-propionyl-3*H*-2,3-benzodiazepin,

2a = 1-(4-aminofenyl) analog, tzn. 1-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-8-chlor-4--methyl-3-propionyl-3*H*-2,3-benzodiazepin,

3 = sloučenina podle příkladu 3, tzn. 3-acetyl-1-(4-amino-3-chlorfenyl)-4,5--dihydro-8-chlor-4-methyl-3*H*-2,3-benzodiazepin,

3a = 1-(4-aminofenyl) analog, tzn. 3-acetyl-1-(4-amino-fenyl)-4,5-dihydro-8--chlor-4-methyl-3*H*-2,3-benzodiazepin,

4 = sloučenina podle příkladu 4, tzn. 3-acetyl-1-(4-amino-3-methyl-fenyl)-4,5--dihydro-7,8-dichlor-4-methyl-3*H*-2,3-benzodiazepin,

4a = 1-(4-aminofenyl) analog, tzn. 3-acetyl-1-(4-amino-fenyl)-4,5-dihydro-7,8--dichlor-4-methyl-3*H*-2,3-benzodiazepin,

5 = sloučenina podle příkladu 5, tzn. 1-(4-amino-3-methylfenyl)-4,5-dihydro-7,8--dichlor-4-methyl-3-propionyl-3*H*-2,3-benzodiazepin,

5a = 1-(4-aminofenyl) analog, tzn. 1-(4-aminofenyl)-4,5-dihydro-7,8-dichlor-4--methyl-3-propionyl-3*H*-2,3-benzodiazepin.

Snížení míry *N*-acetylace v důsledku substituce do ortho polohy

Jaterní plátky z krys Wistar se inkubují v oxigenizovaném Krebsově-Ringerově roztoku při teplotě 37°C v přítomnosti 50 μM zkoumaného 2,3-

benzodiazepinového derivátu. Při začátku zkoumání se odebere 0,5 ml alikvótního podílu, poté další po 30 a 60 minutách. Plazmatické proteiny se precipitují kyselinou chloristou a po alkalizaci se 2,3-benzodiazepiny extrahují chloroformem. Chloroformové roztoky se zahušťují do sucha, zbytek se rozpustí v odpovídajícím eluentu. Použije se 2,3-benzodiazepinový derivát a jeho *N*-acetylový metabolit se stanoví HPLC (Beckman System Gold HPLC, sloupec C18 s reverzní fází) s UV detektorem (při 240 nm). Pro optimální separaci sloučenin se použijí rozdílené eluenty. V případě sloučeniny podle příkladu 1 a odpovídajícího 1-(4-amino-fenyl) analoga se eluent sestává ze směsi 50% 2 mM heptafluormáselné kyseliny, 25% methanolu a 25% acetonitrilu. V případě sloučeniny podle příkladu 3 a odpovídajícího 1-(4-amino-fenyl) analoga se eluent sestává ze směsi 50% 2 mM heptafluormáselné kyseliny, 20% methanolu a 30% acetonitrilu. V případě sloučeniny podle příkladu 4 a odpovídajícího 1-(4-amino-fenyl) analoga se eluent sestává ze směsi 50% 2 mM heptafluormáselné kyseliny a 50% acetonitrilu.

Procentuální obsah *N*-acetylového metabolitu ze vzorku odebíraného v určitém časovém intervalu se spočte dělením stonásobku plochy píku metabolitu sumou ploch píků použitého 2,3-benzodiazepinu a *N*-acetylového metabolitu. Získané výsledky jsou uvedeny v tabulce 1. Koncentrace byly stanoveny po 0, 30 a 60 minutě.

TABULKA 1

Sloučenina (příklad č.)	Doba inkubace v min.	Množství N-acetylovaného metabolitu v %
1	0	0
1	30	2
1	60	6
1a	0	0
1a	30	18
1a	60	31
3	0	0
3	30	1
3	60	1
3a	0	0
3a	30	18
3a	60	31
4	0	0
4	30	0
4	60	4
4a	0	0
4a	30	17
4a	60	31

Z tabulky 1 je vidět, že zkoumané sloučeniny obecného vzorce (I) jsou v 1 hodině *N*-acetylovány pouze v malém měřítku na rozdíl od odpovídajících 1-(4-aminofenyl) analoga, kde množství *N*-acetylovaného metabolitu je v 1 hodině obecně 31%. Tudíž přítomnost methylové skupiny nebo atomu chloru v poloze ortho vzhledem k aminoskupině výrazně inhibuje *N*-acetylaci aminoskupiny.

Neuroprotektivní účinek u myší s globální cerebrální ischémií indukovanou chloridem hořečnatým

Testy se provádí na skupinách sestávajících se z 10 samčích NMRI myší, které váží 20-25 g. Sloučeniny, které mají být testovány, se rozpustí ve směsi z 5 objemů 5M vodné kyseliny chlorovodíkové a 95 objemů vody, pak se hodnota pH roztoku upraví na 3 přidáním 1M vodného roztoku hydroxidu sodného. Obdržený roztok se podává intraperitoneálně v objemu 10 ml/kg. Každá sloučenina se testuje při čtyřech zvyšujících se hladinách dávky a další skupina zvířat se ošetřuje pouze nosičem (kontrolní skupina). Po 30 minutách od ošetření se všem myším podá intravenózně injekce nasyceného vodného roztoku chloridu hořečnatého v objemu 5 ml/kg. Tato injekce způsobí okamžitou srdeční zástavu a úplnou cerebrální ischémii. Nárůst doby přežití (tzn. interval mezi injekcí chloridu hořečnatého a posledním pozorovatelným lapáním po dechu) je měřen jako měřítko neuroprotektivního účinku podle Berga a kol. [Berga, P, *et al.*, Synergistic interactions between piracetam and dihydroergocristine in some animal models of cerebral hypoxia and ischaemia, *Arzneim.-Forsch.*, 36,1314-1320 (1986)]. Procentuální změny doby přežití se spočítají jako srovnání hodnot od kontrolní skupiny a hodnot získaných při měření. Dávka, která prodlouží přežití o 50% se vypočte lineární regresí. Obdržené výsledky jsou uvedeny v tabulce 2.

TABULKA 2

Sloučenina (příklad č.)	PD_{50} v mg/kg
1	4,6
1a	10,4
4	9,0
4a	11,0
5	12,3
5a	14,6

Z tabulky 2 lze vidět, že hodnota PD_{50} zkoumaných sloučenin obecného vzorce (I) je nižší než u odpovídajících 1-(4-aminofenyl) analog, což znamená, že substituent v ortho poloze vzhledem k aminoskupině zvyšuje neuroprotektivní účinek sloučenin.

Doba účinku u krys stanovená podle úbytku vnitřní tělesné teploty

Jeden týden před ošetření se 6 samčích krys Wister intraperitoneálně anestetizuje 60 mg/kg pentobarbitalu sodného [5-ethyl-5-(1-methylbutyl)barbiturát sodný]. Pomocí sterilních chirurgických procedur se implantují radiotelemetrické transmitery typu TL11M2C50-PXT nebo TA10TA-F40 do peritoneální kavity zvířat. Transmitery umožňují kontinuální sledování vnitřní tělesné teploty. Po implantaci se krysy ošetří antibiotiky (benzathin-benzylpenicilin se podává v dávce 1 ml/kg i.m.). [Chemický název benzathin-benzyl-penicilinu: [2*S*-(2α,5α,6β)]-3,3-dimethyl-7-oxo-6-[(fenoxyacetyl)amino]-4-thia-1-azabicyklo-[3.2.0]heptan-2-karboxylová kyselina]. Zvířata se po jednom vloží do plastických klecí pro krysy s volným přístupem k potravě a vodě.

Zkoumané sloučeniny se rozpustí ve směsi 5 objemů 5M vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové a 95 objemů vody, pak se hodnota pH roztoku upraví na 3 přidáním 1M vodného roztoku hydroxidu sodného. Získaný roztok se podává intraperitoneálně v objemu 10 ml/kg.

Radiové signály emitované transmitery se detekují přijímači RLA1000 nebo RLA2000 typu umístěnými pod každou klecí. Data se shromažďují a uchovávají pomocí akvizičního systému automatizovaných dat Dataquest IV („Dataquest IV computerized data acquisition system“). Počítač se nastaví tak, aby měřil tělesnou teplotu každých 10 sekund každé druhé minuty. Průměrné hodnoty pro 30 minutové periody z celého dne se spočítají na systému Dataquest IV v módu „sort utility“. Vyšší a nižší limity z každodenního vyhodnocování se vyloučí jako biologicky nesprávné hodnoty. Jednotlivé křivky tělesných teplot se zprůměrují pro 6 zvířat.

Píkový efekt („peak effect = PE“) se měří jako maximální úbytek tělesné teploty v porovnání s poslední hodnotou před ošetřením (kontrolní hodnota). Získané PE hodnoty jsou sumarizovány v tabulce 3. Pomocí středních hodnota se stanoví doba účinku (D) sloučenin, což je časový interval od ošetření do návratu tělesné teploty na kontrolní hladinu. Získané hodnoty D jsou uvedeny v tabulce 4.

TABULKA 3

Sloučenina (příklad č.)	PE, Δ°C
1	-2,34
1a	
2	-2,04
2a	-1,87
4	-3,09
4a	-1,72

TABULKA 4

Sloučenina (příklad č.)	D v hodinách
1	20
1a	
2	6
2a	4
4	19
4a	3,5

Z údajů z tabulek 3 a 4 lze vidět, že maximální úbytek tělesné teploty je větší a doba účinku delší v případě sloučenin obsahujících substituent v poloze ortho vzhledem k aminoskupině, což znamená, že účinek sloučenin obecného vzorce (I) je silnější a déle trvající než účinek dosud známých sloučenin.

Sloučeniny obecného vzorce (I) mají antispasmotické a neuroprotektivní vlastnosti a jsou svalovými relaxans a mohou být potenciálně používány při léčení nebo prevenci kterékoliv nemoci a symptomu, kde je inhibice receptoru

stimulující aminokyseliny prospěšná. Tudíž sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou být výhodně používány v kterémkoliv případě, kde je nekompetitivní antagonista AMPA/kainátu 2,3-benzodiazepinového typu výhodný, např. při následujících onemocnění: jako neuroprotektivní agens při symptomech doprovázejících akutní a chronickou neurodegeneraci, zejména pak Parkinsonova nemoc, Alzheimerova nemoc, amyotrofní laterální skleróze, mrtvici, akutním poranění hlavy, dále pro zlepšení mnoha symptomů, např. při epilepsii, spasmolýze, zmírnění bolesti, při ovlivňování emese, při schizofrenii, v případě migrény a problémech s močením, jakož i pro zmírnění symptomů medicinální deprivace.

V popisné části a patentových nárocích znamená atom halogenu zejména atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu, výhodně atom chloru.

Termín „C_{1-4}alkylová skupina“ znamená methylovou, ethylovou, izopropylovou, *n*-propylovou, *n*-butylovou, *sec*-butylovou, izobutylovou nebo *terc*-butylovou skupinu, výhodně methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu.

Termín „C_{1-4}alkoxyskupina“ znamená obecně methoxyskupinu, ethoxyskupinu, izopropoxyskupinu, *n*-propoxyskupinu nebo *n*-butoxyskupinu, výhodně methoxyskupinu.

Termín „C_{3-6}cykloalkylová skupina“ znamená většinou cyklopropylovou, cyklopentylovou nebo cyklohexylovou skupinu.

Farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou 2,3-benzodiazepinových derivátů obecného vzorce (I) zahrnují netoxické adiční soli s kyselinou sloučenin připravených s anorganickými kyselinami, např. kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou, sírovou, fosforečnou, atd., nebo s organickými kyselinami, např. kyselinou mravenční, octovou, fumarovou, mléčnou, vinnou, sukcinovou, citronovou, benzen-sulfonovou, *p*-toluen-sulfonovou, methan-sulfonou, atd.

Díky přítomnosti chirálního centra mohou sloučeniny obecného vzorce (I) existovat ve formě opticky aktivních izomerů a jejich směsí. V přítomnosti určitých substituentů může ve sloučeninách obecného vzorce (I) existovat geometrická izomerie a tautomerie. Předložený vynález zahrnuje veškeré izomery 2,3-benzodiazepinových derivátů obecného vzorce (I) a kteroukoliv jejich směs.

Výhodné 2,3-benzodiazepinové deriváty jsou ty, ve kterých v obecném vzorci (I)
X reprezentuje atom chloru,
Y znamená atom vodíku, atom chloru nebo atom bromu,
R znamená C_{1-4}alkylovou skupinu,
Z je methylová skupina nebo atom chloru,
a jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou.

Zejména výhodné 2,3-benzodiazepinové deriváty jsou ty, ve kterých v obecném vzorci (I)
X reprezentuje atom chloru,
Y znamená atom vodíku nebo atom chloru,
R znamená methylovou skupinu,
Z je methylová skupina nebo atom chloru,
a jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou.

Sloučeniny obecného vzorce (I) mohou být připraveny podle způsobu z maďarské přihlášky vynálezu č. P 97 00688. Vhodně se sloučenina obecného vzorce (I), kde aminoskupina je nahrazena nitroskupinou, redukuje standardním způsobem, např. s chloridem cínatým, ditioničitanem sodným nebo katalytickou hydrogenací v přítomnosti Raneyova niklu, palladia nebo platiny jako katalyzátoru za použití plynného vodíku, hydrazinu, hydrazin-hydrátu, kyseliny mravenčí, trialkylamonium-formiátu nebo formiátu sodného jako zdroje vodíku. Sloučenina obecného vzorce (I), kde aminoskupina je nahrazena nitroskupinou, může být připravena způsobem podle maďarské přihlášky vynálezu č. P 97 00688.

Dále se předložený vynález týká farmaceutického přípravku obsahujícího 2,3-benzodiazepinový derivát obecného vzorce (I) nebo jeho farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou jako aktivní složku a jeden nebo více standardních nosičů.

Farmaceutická kompozice podle předloženého vynálezu obsahuje obecně 0,1 až 95 hmotnostních procent, výhodně 1 až 50 hmotnostních procent, výhodněji 5 až 30 hmotnostních procent účinné složky.

Farmaceutická kompozice podle předloženého vynálezu je vhodný pro perorální, parenterální nebo rektální podání nebo pro místní ošetření a může být pevný nebo tekutý.

Pevné farmaceutické přípravky vhodné pro perorální podání mohou být prášky, kapsle, tablety, tablety potažené filmem, mikrokapsle, atd., a mohou zahrnovat pojiva, např. želatinu, sorbitol, poly(vinylpyrrolidon) atd.; plniva, např. laktosu, glukosu, škrob, fosforečnan vápenatý, atd.; pomocné látky pro tabletování, např. stearát hořečnatý, talek, poly(ethylenglykol), oxid křemičitý, atd.; smáčedla, např. laurylsulfát sodný, atd., jako nosič.

Tekuté farmaceutické přípravky vhodné pro perorální podání mohou být roztoky, suspenze nebo emulze a mohou zahrnovat např. suspendační prostředek, např. želatinu, karboxymethylcelulosu, atd.; emulgátory, např. sorbitan-monooleát, atd.; rozpouštědla, např. vodu, oleje, glycerol, propylenglykol, ethanol, atd.; konzervační látky, např. methyl-(*p*-hydroxybenzoát), atd. jako nosič.

Farmaceutické přípravky vhodné pro parenterální podání se obecně sestávají ze sterilních roztoků účinné složky.

Dávkovací formy uvedené výše, jakož i další dávkovací formy jsou standardně známy, viz např. Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Co., Easton, USA (1990).

Farmaceutická kompozice obecně obsahuje jednotkovou dávku. Typická dávka pro dospělé pacienty se pohybuje v rozmezí od 0,1 do 1000 mg sloučeniny obecného vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou vypočtené na 1 kg tělesné váhy denně. Denní dávka může být podávána najednou nebo po částech. Aktuální dávkování závisí na mnoha faktorech a je stanoveno doktorem.

Farmaceutická kompozice se připraví smícháním sloučeniny obecného vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou s jedním nebo více nosiči a konvertováním získané směsi na farmaceutickou kompozici standardním způsobem. Použitelné způsoby jsou známé z literatury, např. Remington's Pharmaceutical Sciences uvedené výše.

Výhodná farmaceutická kompozice podle předloženého vynálezu obsahuje 2,3-benzodiazepinový derivát obecného vzorce (I),
kde
X reprezentuje atom chloru,
Y znamená atom vodíku, atom chloru nebo atom bromu,
R znamená C_{1-4}alkylovou skupinu,
Z je methylová skupina nebo atom chloru,
nebo jeho farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou jako aktivní složku

Aktivní složkou zejména výhodné farmaceutické kompozice podle předloženého vynálezu je 2,3-benzodiazepinový derivát obecného vzorce (I),
kde
X reprezentuje atom chloru,
Y znamená atom vodíku nebo atom chloru,
R znamená methylovou skupinu,
Z je methylová skupina nebo atom chloru,
nebo jeho farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou jako aktivní složku.

Dále se předložený vynález týká použití sloučenin obecného vzorce (I) nebo jejich farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinou pro přípravu

farmaceutické kompozice, který má anxiolytický účinek, nebo který je vhodný pro léčení symptomů doprovázejících akutní nebo chronickou neurodegeneraci, zejména pak Parkinsonovu nemoc, Alzheimerovu nemoc, amyotrofní laterální sklerózy, mrtvice, akutního poranění hlavy, epilepsie a schizofrenie, pro spasmolýzu, zmírnění bolesti, ovlivnění emese, proti migréně, pro léčení problémů s močením nebo pro zmírnění symptomů medicinální deprivace.

Taktéž se předložený vynález týká způsobu léčení onemocnění a symptomů uvedených výše, ve kterých je terapeuticky účinné množství 2,3-benzodiazepinového derivátu obecného vzorce (I) nebo jeho farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou podáno pacientovi, při potřebě takového ošetření.

Předložený vynález bude dále popsán pomocí následujících příkladů.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

(±)-3-Acetyl-1-(4-amino-3-methylfenyl)-4,5-dihydro-8-chlor-4-methyl-3*H*-2,3-benzodiazepin

3,7 g (10 mmol) (±)-3-acetyl-4,5-dihydro-8-chlor-4-methyl-1-(3-methyl-4-nitrofenyl)-3*H*-2,3-benzodiazepinu se rozpustí ve směsi 75 cm^3 methanolu a 38 cm^3 dichlormethanu, pak se přidá 3,0 g vlhkého Raneyova niklu jako katalyzátoru a za intenzivního míchání 1,7 cm^3 (35 mmol) 98 % hydrazin-hydrátu. Reakční směs se míchá dalších 45 minut, katalyzátor se odfiltruje, promyje dichlormethanem, filtrát se odpařuje a zbytek třepe 50 cm^3 vody, čímž se získá pevná látka. Surový produkt se purifikuje chromatografií na sloupci silikagelu směsí ethylacetátu a hexanu jako mobilní fází, pak se produkt rekrystalizuje z ethanolu, čímž se získá 1,67 g (49 %) požadované sloučeniny ve formě světle žlutého pevného podílu s teplotou tání při 180-182°C.

Analýza: pro $C_{19}H_{20}ClN_3O$ (341,844)

Vypočteno: C 66,76 %, H 5,90 %, N 12,29 %, Cl 10,37 %;

naměřeno: C 66,77 %, H 5,92 %, N 12,13 %, Cl 10,13 %.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 7,48 (d, J=1,3 Hz, 1H), 7,35 (dd, J_1=2,1 Hz, J_2=8,1 Hz, 1H), 7,28 (dd, J_1=2,0 Hz, J_2=8,2 Hz, 1H), 7,22 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,12 (d, J=2,2 Hz, 1H), 6,67 (d, J=8,3 Hz, 1H), 5,21 (m, 1H), 4,01 (bs, 2H), 2,79 (dd, J_1=5,5 Hz, J_2=13,7 Hz, 1H), 2,65 (dd, J_1=12,0 Hz, J_2=13,6 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,30 (d, J=6,4 Hz, 3H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ 172,14, 169,21, 148,14, 138,46, 135,83, 132,35, 131,43, 130,27, 129,40, 129,24, 128,72, 125,45, 121,79, 114,03, 60,47, 38,28, 22,60, 18,32, 17,32.

Příklad 2

(±)-1-(4-Amino-3-methylfenyl)-4,5-dihydro-8-chlor-4-methyl-3-propionyl-3*H*-2,3-benzodiazepin

3,86 g (10 mmol) (±)-4,5-dihydro-8-chlor-4-methyl-1-(3-methyl-4-nitrofenyl)-3-propionyl-3*H*-2,3-benzodiazepinu se rozpustí ve směsi 80 cm^3 methanolu a 13 cm^3 dichlormethanu, pak se přidá 3,0 g vlhkého Raneyova niklu jako katalyzátoru a za intenzivního míchání 1,7 cm^3 (35 mmol) 98 % hydrazin-hydrátu. Reakční směs se míchá dalších 45 minut, katalyzátor se odfiltruje, promyje dichlormethanem, filtrát se odpařuje a zbytek třepe 50 cm^3 vody, čímž se získá pevná látka. Surový produkt se purifikuje chromatografií na sloupci silikagelu směsí ethylacetátu a hexanu jako mobilní fází, pak se produkt rekrystalizuje z acetonitrilu, čímž se získá 1,99 g (56 %) požadované sloučeniny ve formě krémově zbarveného pevného podílu s teplotou tání při 152-154°C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 7,47 (d, J=1,1 Hz, 1H), 7,34 (dd, J_1=2,1 Hz, J_2=8,1 Hz, 1H), 7,29 (dd, J_1=2,0 Hz, J_2=8,2 Hz, 1H), 7,22 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,10 (d, J=2,2 Hz, 1H), 6,67 (d, J=8,3 Hz, 1H), 5,21 (m, 1H), 4,01 (bs, 2H), 2,78 (dd, J_1=5,6 Hz, J_2=13,7 Hz, 1H), 2,66 (~t, J=12,9 Hz, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,30 (d, J=6,4 Hz, 3H), 1,04 (t, J=7,5 Hz, 3H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ 172,46, 172,20, 154,48, 148,11, 138,54, 135,94, 132,27, 131,39, 130,19, 129,36, 129,19, 128,60, 125,48, 121,76, 114,03, 60,58, 38,29, 27,90, 18,34, 17,33, 8,77.

Příklad 3

(±)-3-Acetyl-1-(4-amino-3-chlorfenyl)-4,5-dihydro-8-chlor-4-methyl-3*H*-2,3-benzodiazepin

3,93 g (10 mmol) (±)-3-acetyl-4,5-dihydro-8-chlor-1-(3-chlor-4-nitrofenyl)-4-methyl-3*H*-2,3-benzodiazepinu se rozpustí ve směsi 30 cm^3 methanolu a 30 cm^3 dichlormethanu, pak se přidá 3,0 g vlhkého Raneyova niklu jako katalyzátoru a za intenzivního míchání 1,7 cm^3 (35 mmol) 98 % hydrazin-hydrátu. Reakční směs se míchá dalších 45 minut, katalyzátor se odfiltruje, promyje dichlormethanem, filtrát se odpařuje a zbytek třepe 50 cm^3 vody, čímž se získá pevná látka. Surový produkt se purifikuje chromatografií na sloupci silikagelu směsí ethylacetátu a hexanu jako mobilní fází, pak se produkt rekrystalizuje ze směsi ethylacetátu a hexanu, čímž se získá 1,03 g (30 %) požadované sloučeniny ve formě žlutého pevného podílu s teplotou tání při 143-144°C.

Analýza: pro $C_{18}H_{17}Cl_2N_3O$ (362,262)

Vypočteno: C 59,68 %, H 4,73 %, N 11,60 %, Cl 19,57 %;

naměřeno: C 59,09 %, H 4,85 %, N 11,24 %, Cl 19,11 %.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 7,65 (d, J=1,9 Hz, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,23 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,11 (d, J=2,1 Hz, 1H), 6,78 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,23 (m, 1H), 4,44 (bs, 2H), 2,83 (dd, J_1=5,1 Hz, J_2=13,9 Hz, 1H), 2,66 (dd, J_1=11, 4 Hz, J_2=13,8 Hz, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,26 (d, J=6,4 Hz, 3H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ 169,88, 168,02, 145,71, 138,52, 135,15, 132,54, 130,47, 130,37, 129,69, 129,27, 128,69, 126,81, 119,01, 114,88, 60,31, 38,21, 22,68, 18,44.

Příklad 4

(±)-3-Acetyl-1-(4-amino-3-methylfenyl)-4,5-dihydro-7,8-dichlor-4-methyl-3*H*-2,3-benzodiazepin

4,06 g (10 mmol) (±)-3-acetyl-4,5-dihydro-7,8-dichlor-1-(3-methyl-4-nitrofenyl)-4-methyl-3*H*-2,3-benzodiazepinu se rozpustí ve směsi 55 cm^3 methanolu a 55 cm^3 dichlormethanu, pak se přidá 3,0 g vlhkého Raneyova niklu jako katalyzátoru a za intenzivního míchání 1,7 cm^3 (35 mmol) 98 % hydrazin-hydrátu. Reakční směs se míchá dalších 45 minut, katalyzátor se odfiltruje, promyje dichlormethanem, filtrát se odpařuje a zbytek třepe 50 cm^3 vody, čímž se získá pevná látka. Surový produkt se rekrystalizuje ze směsi ethylacetátu a hexanu, čímž se získá 3,27 g (87 %) požadované sloučeniny ve formě žlutavě červenožlutého pevného podílu s teplotou tání při 127-129°C.

Analýza: pro $C_{19}H_{19}Cl_2N_3O$ (376,289)

vypočteno: C 60,65 %, H 5,09 %, N 11,17 %, Cl 18,84 %;

naměřeno: C 59,74 %, H 5,07 %, N 10,98 %, Cl 18,62 %.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 7,45 (~s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,28 (dd, J_1=2,0 Hz, J_2= 8,2 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,77 (d, J=8,3 Hz, 1H), 5,23 (m, 1H), 4,02 (bs, 2H), 2,77 (dd, J_1=5,5 Hz, J_2=13,8 Hz, 1H), 2,65 (dd, J_1=11,8 Hz, J_2=13,5 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,29 (d, J=6,4 Hz, 3H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ 169,40, 148,25, 139,93, 134,23, 134,08, 131,42, 130,73, 130,56, 129,93, 129,15, 125,24, 121,86, 114,09, 60,07, 38,10, 22,60, 13,80, 17,32.

Příklad 5

(±)-1-(4-Amino-3-methylfenyl)-4,5-dihydro-7,8-dichlor-4-methyl-3-propionyl-3*H*--2,3-benzodiazepin

4,2 g (10 mmol) (±)-4,5-dihydro-7,8-dichlor-4-methyl-1-(3-methyl-4-nitrofenyl)-3-propionyl-3*H*-2,3-benzodiazepinu se rozpustí ve směsi 40 cm^3 methanolu a 40 cm^3 dichlormethanu, pak se přidá 3,0 g vlhkého Raneyova niklu jako katalyzátoru a za intenzivního míchání 1,7 cm^3 (35 mmol) 98 % hydrazin-hydrátu. Reakční směs se míchá dalších 45 minut, katalyzátor se odfiltruje,

promyje dichlormethanem, filtrát se odpařuje a zbytek třepe 50 cm^3 vody, čímž se získá pevná látka. Surový produkt se purifikuje chromatografií na sloupci silikagelu směsí ethylacetátu a hexanu jako mobilní fází, pak se produkt rekrystalizuje z acetonitrilu, čímž se získá 1,99 g (56 %) požadované sloučeniny ve formě světle žlutého pevného podílu s teplotou tání při 106-108 °C.

Analýza: pro $C_{20}H_{21}Cl_2N_3O$ (390,316)

vypočteno: C 61,55 %, H 5,42 %, N 10,77 %, Cl 18,17 %;

naměřeno: C 60,68 %, H 5,52 %, N 10,47 %, Cl 17,90 %.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 7,45 (d, J=1,1 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,28 (dd, J_1=2,1 Hz, J_2=8,3 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,67 (d, J=8,3 Hz, 1H), 5,22 (m, 1H), 4,02 (bs, 2H), 2,77 (dd, J_1=5,6 Hz, J_2=13,8 Hz, 1H), 2,64 (dd, J_1=11, 9 Hz, J_2=13,6 Hz, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,30 (d, J=6,4 Hz, 3H), 1,04 (t, J=7,5 Hz, 3H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ 172,63, 171,10, 148,22, 140,02, 134,20, 131,40, 130,66, 130,44, 129,90, 129,12, 125,28, 121,86, 114,10, 60,21, 38,12, 27,92, 18,32, 17,34, 8,77.

Příklad 6

(±)-3-Acetyl-1-(4-amino-3-chlorfenyl)-4,5-dihydro-7,8-dichlor-4-methyl-3*H*-2,3-benzodiazepin

4,26 g (10 mmol) (±)-3-acetyl-4,5-dihydro-7,8-dichlor-1-(3-chlor-4-nitrofenyl)-4-methyl-3*H*-2,3-benzodiazepinu se rozpustí ve směsi 40 cm^3 methanolu a 40 cm^3 dichlormethanu, pak se přidá 3,0 g vlhkého Raneyova niklu jako katalyzátoru a za intenzivního míchání 1,7 cm^3 (35 mmol) 98 % hydrazin-hydrátu. Reakční směs se míchá dalších 45 minut, katalyzátor se odfiltruje, promyje dichlormethanem, filtrát se odpařuje a zbytek třepe 50 cm^3 vody, čímž se získá pevná látka. Surový produkt se rekrystalizuje z acetonitrilu, čímž se získá 2,80 g (71 %) požadované sloučeniny ve formě pevného podílu v barvě másla s teplotou tání při 127-129 °C.

Analýza: pro $C_{18}H_{16}Cl_3N_3O$ (396,707)

vypočteno: C 54,50 %, H 4,07 %, N 10,59 %, Cl 26,81 %;
naměřeno: C 54,26 %, H 4,14 %, N 10,48 %, Cl 26,28 %.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 7,62 (d, J=1,9 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,32 (dd, J_1=2,0 Hz, J_2=8,4 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,77 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,48 (bs, 2H), 2,82 (dd, J_1=5,1 Hz, J_2=13,9 Hz, 1H), 2,66 (dd, J_1=11,2 Hz, J_2=13,8 Hz, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,25 (d, J=6,4 Hz, 3H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ 170,03, 166,60, 145,80, 139,93, 134,45, 133,34, 130,88, 130,52, 130,29, 130,18, 129,17, 126,53, 119,00, 114,88, 59,79, 37,99, 22,68, 18,42.

Příklad 7

(±)-3-Acetyl-1-(4-amino-3-methylfenyl)-4,5-dihydro-4-methyl-8-methoxy-3*H*-2,3-benzodiazepin

4,46 g (10 mmol) (±)-3-acetyl-7-brom-4,5-dihydro-1-(3-methyl-4-nitrofenyl)-4-methyl-8-methoxy-3*H*-2,3-benzodiazepin se rozpustí v 190 cm^3 cellosolvu, pak se přidá 2,1 g (15 mmol) uhličitanu draselného a 1,8 g 10 % palladia na aktivní uhlí jako katalyzátoru a za intenzivního míchání 1,95 cm^3 (40 mmol) 98 % hydrazin-hydrátu. Reakční směs se míchá při teplotě 100 °C po dobu 1 hodiny, katalyzátor se odfiltruje, filtrát odpařuje a zbytek třepe 50 cm^3 vody, čímž se získá pevná látka. Surový produkt se purifikuje chromatografií na sloupci silikagelu směsí ethylacetátu a hexanu jako mobilní fází, pak se produkt rekrystalizuje z acetonitrilu, čímž se získá 1,6 g (47 %) požadované sloučeniny ve formě krémově zbarveného pevného podílu s teplotou tání při 169-171 °C.
Analýza: pro $C_{20}H_{23}N_3O_2$ (337,425)
vypočteno: C 71,19 %, H 6,87 %, N 12,45 %;
naměřeno: C 71,69 %, H 6,74 %, N 12,34 %.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 7,51 (bs, 1H), 7,33 (dd, J_1=1,8 Hz, J_2=8,1 Hz, 1H), 7,19 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,91 (dd, J_1=2,9 Hz, J_2=8,4 Hz, 1H), 6,65 (d, J=8,1 Hz, 1H), 6,65

(d, J=2,6 Hz, 1H), 5,18 (m, 1H), 3,97 (bs, 2H), 2,72 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,31 (d, J=6,6 Hz, 3H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ 168,89, 158,06, 147,91, 135,19, 132,25, 131,59, 129,36, 129,02, 125,98, 121,67, 115,67, 114,79, 114,00, 60,69, 55,49, 38,03, 22,59, 18,32, 17,29.

Příklad 8

(±)-3-Acetyl-1-(4-amino-3-chlorfenyl)-4,5-dihydro-4-methyl-8-methoxy-3*H*-2,3-benzodiazepin

4,66 g (10 mmol) (±)-3-acetyl-7-brom-4,5-dihydro-1-(3-chlor-4-nitrofenyl)-4-methyl-8-methoxy-3*H*-2,3-benzodiazepinu se rozpustí v 190 cm^3 methyl-cellosolvu, pak se přidá 2,1 g (15 mmol) uhličitanu draselného a 1,8 g 10 % palladia na aktivní uhlí jako katalyzátoru a za intenzivního míchání 1,95 cm^3 (40 mmol) 98 % hydrazin-hydrátu. Reakční směs se míchá při teplotě 90 °C po dobu 0,5 hodiny, katalyzátor se odfiltruje, filtrát odpařuje a zbytek třepe 50 cm^3 vody, čímž se získá pevná látka. Surový produkt se purifikuje chromatografií na sloupci silikagelu směsí ethylacetátu a hexanu jako mobilní fází, pak se produkt rekrystalizuje z ethanolu, čímž se získá 1,1 g (30 %) požadované sloučeniny ve formě bílého pevného podílu s teplotou tání při 152-155 °C.
Analýza: pro $C_{19}H_{20}ClN_3O_2$ (357,840)
vypočteno: C 63,77 %, H 5,63 %, N 11,74 %, Cl 9,91 %;
naměřeno: C 63,70 %, H 5,61 %, N 11,51 %, Cl 9,86 %.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 7,67 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,41 (dd, J_1=1,8 Hz, J_2=8,1 Hz, 1H), 7,20 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,93 (dd, J, =2,6 Hz, J_2=8,1 Hz, 1H), 6,77 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,64 (d, J=2,9 Hz, 1H), 5,20 (m, 1H), 4,46 (bs, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,80 (dd, J_1=5,1 Hz, J_2=13,9 Hz, 1H), 2,63 (dd, J_1=11, 7 Hz, J_2=13,9 Hz, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,29 (d, J=6,2 Hz, 3H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ 158,12, 145,56, 134,48, 132,25, 130,55, 129,38, 129,28, 118,86, 115,84, 114,80, 114,68, 60,66, 55,49, 37,91, 22,67, 18,42.

Příklad 9

(±)-3-Acetyl-1-(4-amino-3-methylfenyl)-4,5-dihydro-7-chlor-4-methyl-3*H*-2,3-benzodiazepin

3,7 g (10 mmol) (±)-3-acetyl-4,5-dihydro-7-chlor-1-(3-methyl-4-nitrofenyl)-4-methyl-3*H*-2,3-benzodiazepinu se rozpustí ve směsi 80 cm^3 methanolu a 33 cm^3 dichlormethanu, pak se přidá 3,0 g vlhkého Raneyova niklu jako katalyzátoru a za intenzivního míchání 1,7 cm^3 (35 mmol) 98 % hydrazin-hydrátu. Reakční směs se míchá dalších 45 minut, katalyzátor se odfiltruje, promyje dichlormethanem, filtrát se odpařuje a zbytek třepe 50 cm^3 vody, čímž se získá pevná látka. Surový produkt se rekrystalizuje ze směsi ethylacetátu a hexanu (1:2), čímž se získá 2,88 g (84 %) požadované sloučeniny ve formě žlutavě červenožlutého pevného podílu s teplotou tání při 200-205°C.

Analýza: pro $C_{19}H_{20}ClN_3O$ (341,844)

vypočteno: C 66,76 %, H 5,90 %, N 12,29 %, Cl 10,37 %;

naměřeno: C 65,63 %, H 6,07 %, N 12,03 %, Cl 10,58 %.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 7,45 (s, 1H), 7,28 (m, 3H), 7,07 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,66 (d, J=8,2 Hz, 1H); 5,24 (m, 1H), 4,00 (bs, 2H), 2,77 (dd, J_1=5,6 Hz, J_2=13,7 Hz, 1H), 2,68 (t, J=12,8 Hz, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,31 (d, J=6,3 Hz, 3H).

^{13}C-NMR (CDCl3): δ 172,54, 169,11, 148,08, 141,85, 136,09, 132,62, 131,54, 130,32, 129,16, 128,22, 126,63, 125,68, 121,69, 114,00, 60,30, 38,67, 22,55, 18,34, 17,29.

Příklad 10

(±)-3-Acetyl-1-(4-amino-3-chlorfenyl)-7-brom-4,5-dihydro-4-methyl-8-methoxy-3*H*-2,3-benzodiazepin

4,66 g (10 mmol) (±)-3-acetyl-7-brom-4,5-dihydro-1-(3-chlor-4-nitrofenyl)-4-methyl-8-methoxy-3*H*-2,3-benzodiazepin se rozpustí ve směsi 45 cm^3 methanolu a 45 cm^3 dichlormethanu, pak se přidá 3,0 g vlhkého Raneyova niklu jako katalyzátoru a za intenzivního míchání 1,7 cm^3 (35 mmol) 98 % hydrazin-hydrátu. Reakční směs se míchá dalších 45 minut, katalyzátor se odfiltruje, promyje

dichlormethanem, filtrát se odpařuje a zbytek třepe 50 cm^3 vody, čímž se získá pevná látka. Surový produkt se purifikuje za varu v 50 ml acetonitrilu, čímž se získá 3,52 g (81 %) požadované sloučeniny ve formě bílého pevného podílu s teplotou tání při 235-237°C.

Analýza: pro $C_{19}H_{19}BrClN_3O_2$ (436,740)

vypočteno: C 52,25 %, H 4,39 %, N 9,62 %, ΣHlg (Cl) 16,24 %;

naměřeno: C 51,04 %, H 4,34 %, N 9,39 %, ΣHlg (Cl) 16,16 %.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 7,65 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,36 (dd, J_1=1,8 Hz, J_2=8,3 Hz, 1H), 6,77 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,21 (m, 1H), 4,46 (bs, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,77 (dd, J_1=5,1 Hz, J_2=14, 1 Hz, 1H), 2,62 (dd, J_1=11,4 Hz, J_2= 13,9 Hz, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,25 (d, J=6,3 Hz, 3H).

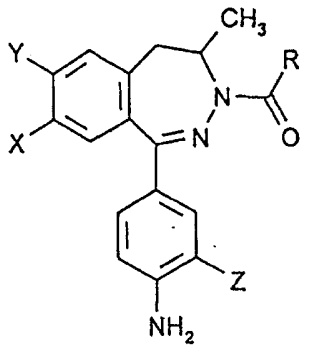
^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ 169,77, 168,18, 154,48, 145,64, 133,71, 133,50, 133,04, 130,45, 129,25, 126,94, 118,89, 114,81, 114,08, 112,42, 60,48, 56,52, 37,54, 22,74, 18,43.

16.06.03

2003-1680

PATENTOVÉ NÁROKY

1. 2,3-Benzodiazepinový derivát obecného vzorce



I

kde

X reprezentuje atom vodíku, atom chloru nebo methoxyskupinu,

Y znamená atom vodíku nebo atom halogenu,

Z znamená methylovou skupinu nebo atom chloru,

substituent R je C_{1-4}alkylová skupina nebo skupina obecného vzorce $-NR^1R^2$,

kde

substituenty R^1 a R^2 nezávisle reprezentují atom vodíku, C_{1-4}alkylovou skupinu, C_{1-4}alkoxyskupinu nebo C_{3-6}cykloalkylovou skupinu,

a jeho farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou.

2. 2,3-Benzodiazepinový derivát podle nároku 1, kde

X reprezentuje atom chloru,

Y znamená atom vodíku, atom chloru nebo atom bromu,

R znamená C_{1-4}alkylovou skupinu,

Z je definován v nároku 1,

a jeho farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou.

3. 2,3-Benzodiazepinový derivát podle nároku 2, kde

Y znamená atom vodíku nebo atom chloru,

R znamená methylovou skupinu,

X a Z jsou definovány podle nároku 2,

a jeho farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou.

4. Farmaceutická kompozice, vyznačující se tím, že zahrnuje 2,3-benzodiazepinový derivát obecného vzorce (I), kde X, Y, Z a R jsou definovány v nároku 1 nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl jako účinná složka kromě běžného nosiče(ů).

5. Farmaceutická kompozice podle nároku 4, vyznačující se tím, že zahrnuje 2,3-benzodiazepinový derivát obecného vzorce (I), kde X, Y, Z a R jsou definovány v nároku 2 nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl jako účinná složka.

6. Farmaceutická kompozice podle nároku 5, vyznačující se tím, že zahrnuje 2,3-benzodiazepinový derivát obecného vzorce (I), kde X, Y, Z a R jsou definovány v nároku 3 nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl jako účinná složka.

7. Použití 2,3-benzodiazepinového derivátu obecného vzorce (I), kde X, Y, Z a R jsou definovány v nároku 1, nebo jeho farmaceuticky přijatelné adiční soli pro přípravu farmaceutického přípravku majícího anxiolytický účinek, nebo který je vhodný pro léčení symptomů doprovázejících akutní nebo chronickou neurodegeneraci, zejména pak Parkinsonovu nemoc, Alzheimerovu nemoc, amyotrofní laterální sklerózy, mrtvici, akutní poranění hlavy, epilepsii a schizofrenii, pro spasmolýzu, ovlivnění emese, proti migréně, pro léčení problémů s močením nebo pro zmírnění symptomů medicinální deprivace.

8. Způsob léčení onemocnění a symptomů podle nároku 7, vyznačující se tím, že zahrnuje podání terapeuticky účinného množství 2,3-benzodiazepinového derivátu obecného vzorce (I), kde X, Y, Z a R jsou definovány podle nároku 1, nebo jeho farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou, pacientovi, při potřebě takového léčení.