

(19) HU
MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

Bejelentés napja: (22) 1982. 12. 06. (21) 3911/82

Elsőbbsége: (32) 1981. 12. 07. (31) (328, 274),
(33) Amerikai Egyesült Államok

Megjelent: (45)

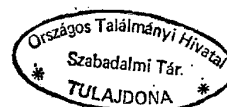
(11)

187191

Nemzetközi
osztályjelzet:

(51) NSzO₄

C 07 D 487/04



(72) Feltaláló:
dr. VLATTAS Isidoros, vegyész, Summit, N. J.,
Amerikai Egyesült Államok

(73) Szabadalmaz:
Ciba-Geigy AG, Basel, Svájc

(54) ELJÁRÁS IMIDAZO-BENZODIAZEPINEK, VALAMINT AZ AZOKAT TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) Kivonat

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű új 5-diazacikloalkil-imidazo [1,2-c] [1,3]-benzodiazepinek, N-oxidjaik, rövidszénláncú alkil-kvaternerszármazékaik, valamint sóik előállítására — a képletben

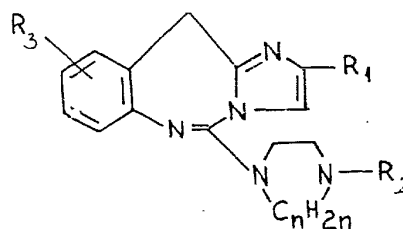
R₁ hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilesoport,

C_nH_{2n} rövidszénláncú alkilencsoport, amely a két nitrogénatomot 2—3 szénatommal választja el,

R₂ hidrogénatom, rövidszénláncú alkil-, rövidszénláncú alkoxi-karbonil- vagy hidroxi-rövidszénláncú alkilesoport, ahol a rövidszénláncú alkilrész legalább 2 szénatomot tartalmaz és

R₃ hidrogénatom vagy halogénatom.

Ezek a vegyületek elsősorban pszichoaktív és anti-allergikus hatásúak.



(1)

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű 5-diazacikloalkil-imidazo [1,2-c] [1,3]-benzodiazepinek, N-oxidjaik, sóik, főként gyógyászatban elfogadható, savakkal vagy bázisokkal alkotott sóik, valamint az ezeket a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására. Az (I) általános képletben R_1 hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilesoport, C_nH_{2n} rövidszénláncú alkilénsoport, amely a két nitrogénatomot 2 vagy 3 szénatommal választja el, R_2 hidrogénatom, rövidszénláncú alkil-, rövidszénláncú alkoxi-karbonil- vagy hidroxil-rövidszénláncú alkilesoport, ahol a rövidszénláncú alkilrész legalább 2 szénatomos, R_3 hidrogénatom vagy halogénatom.

Az előzőekben és az ezután következőkben „rövidszénláncú” kifejezéssel olyan szerves csoportokat vagy vegyületeket, például alkilesoportokat jelölünk, melyek legfeljebb 4, főként egy vagy két szénatomot tartalmaznak.

A halogénatom előnyösen fluor- vagy klóratom, de lehet bróm- vagy jódatom is.

A rövidszénláncú alkilesoport vagy az alkoxi- és más alkilezett csoportok alkilrésze mindenekelőtt metil- és etilezett, n- vagy izo-(propil-, butil-) csoport, például 2-metil-propil-csoport.

A rövidszénláncú alkoxi-karbonil-csoport előnyösen metoxi-karbonil- vagy etoxi-karbonil-csoport.

A C_nH_{2n} rövidszénláncú alkilénsoport különösen etilénsoport, de lehet ezenkívül még 1,2- vagy 1,3-propilén-, 1,2-, 1,3- vagy 2,3-butilénsoport, amely csoportok a szomszédos nitrogénatomokkal előnyösen egy piperazino- vagy homopiperazino-csoportot alkotnak.

A hidroxil-rövidszénláncú alkilesoport előnyösen 2-hidroxil-etil- vagy -propil-csoport vagy 3-hidroxil-propil- vagy -butil-csoport, illetve 4-hidroxil-butil-csoport.

Bár az (I) általános képletű vegyületek N-oxid-származékai között olyan is előfordul, amelyben egy vagy több gyűrűnitrogénatom van funkcionális helyzetben, az említett N-oxidok előnyösen olyan (I) általános képletű vegyületekből vezethetők le, amelyekben R_2 rövidszénláncú alkil- vagy hidroxil-rövidszénláncú alkil-csoportot jelent, amelynek rövidszénláncú alkilrésze legalább 2 szénatomot tartalmaz, és amelyekben az a nitrogénatom, amelyhez az R_2 szubsztituens kapcsolódik, funkcionálisan kialakított.

Az (I) általános képletű vegyületek savaddíciós sókat alkothatnak, amelyek közül a gyógyászatilag elfogadható savakkal képzett sók előnyösek. Ilyen savak például az erős ásványi savak, például hidrogén-halogénidek, így a hidrogén-klorid vagy hidrogén-bromid, a kén-, foszfor- vagy salétomsav, továbbá a szerves savak közül például az alifás vagy aromás karbon- vagy szulfonsavak, például a hangya-, ecet-, propion-, borostyánkő-, glikol-, tej-, alma-, borkő-, citrom-, malein-, fumar-, hidroxil-malein-, piroszőlő-, fenil-ecet-, benzoe-, 4-amino-benzoe-, antranil-, 4-hidroxil-benzoe-, szalicil-, 4-amino-szalicil-, pamoe-, nikotin-, metánsulfon-, etánsulfon-, hidroxil-etánsulfon-, etilén-sulfon-, halogén-benzolsulfon-, toluolsulfon-, naftalinsulfon-, szulfanil- vagy a ciklohexil-sulfaminsav vagy az aszkorbinsav.

Az (I) általános képletű vegyületek újak. Hasonló szerkezetű, 2-es helyzetben heterociklusos csoporttal helyettesített 1,3-benzodiazepineket ismertet a

3 838 122 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírás, ezek a vegyületek vérnyomáscsökkentő hatásúak.

A találmány szerinti vegyületek értékes gyógyászati tulajdonságokkal rendelkeznek, így főleg pszichoaktív, például neuroleptikus, továbbá antiallergikus, például antihisztamin hatásúak. Ezek a hatások állatkísérletekben, előnyösen emlősökön, például egereken, patkányokon, tengerimalacokon vagy majmokon mutathatók ki. A találmány szerinti vegyületek enterálisan vagy parenterálisan, előnyösen orálisan vagy szubkután, intravénásan vagy intraperitoneálisan, például kúp formájában, vagy keményítőt tartalmazó szuszpenzió, illetve vizes oldat formájában adagolhatók. Az alkalmazott dózis kb. 0,1–100 mg/kg/nap, előnyösen 0,5–50 mg/kg/nap, főleg 1–30 mg/kg/nap.

A fent említett neuroleptikus hatások kifejezett patkányokon vagy mókusmajmokon mutathatók ki. Az állatokat egy kar kezelésére tanítottuk be, mellyel a lábón keresztül gyakorolt elektromos sokkot elháríthatták. A kar minden egyes lenyomása a sokkot 30 másodperccel késleltette. Amennyiben az állat a kar lenyomását az adott időtartamon belül elmulasztotta, minden 15 másodpercen rövid (0,5 másodperc) elektromos sokkot kapott, mindaddig, amíg a kart ismét nem használta. A kontrollkörülmények között a kísérleti állatok a kart lényegében kiegyenlített sebességgel használták és csak ritkán kaptak 25 perces időközönként 5 vagy 6 sokknál többet (patkányok) a 4 órás kísérleti időtartam alatt. A találmány szerinti vegyületek, melyeket az állatoknak 30, 90 és 210 perccel a kísérlet előtt adagoltunk, a betanult elhárító viselkedést blokkolták. Ennek következménye az elhárító reakció visszaszorulása és az állatokat ért sokkok számának jelentős növekedése volt. A kísérlet során mind az elhárító reakciók számát, mind pedig azok elmulasztását (azaz a kapott sokkok számát) regisztráltuk.

Az antihisztamin tulajdonság in vitro Chasin és társai, J. Neurochem. 22, 1031 (1974) módszerével mutatható ki. Tengerimalac-nagygyékéregből nyert sejtmentes homogenizátumot először 3H -adeninnel inkubáltunk, melynek során endogén 3H -adenozin-trifoszfát keletkezett. A homogenizátumot ezután 50 mikromol hisztaminnal inkubáltuk, mellyel a 3H -ciklusos adenozin-monofoszfát keletkezését aktiváltuk. A kísérletet a vizsgálandó vegyület jelenlétében és anélkül is elvégeztük, melynek során 0,01 és 100 mikromol közötti koncentrációkat alkalmaztunk. Amennyiben a vizsgált anyag hatásos volt, az adenilat-cikláz hisztamin-aktiváló hatása gátolt volt. Az IC_{50} -érték azt a koncentrációt jelenti, melynél a hisztamin-aktiválás 50%-ban gátolt volt.

A találmány szerinti vegyületek ily módon neuroleptikumként és antihisztamin-készítményként, például pszichés tünetek, például agressziós, agitációs és skizofrénias tünetek és/vagy allergiás állapotok kezelésére és szabályozására alkalmazhatók emlősök esetén, ideértve az embert is. Alkalmazhatók a vegyületek továbbá közbenső termékként más hatásos anyagok, főleg gyógyászatilag aktív készítmények előállításánál is.

Azok a találmány szerint előállított (I) általános képletű vegyületek előnyösek, amelyekben R_1 jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilesoport,

n egész szám és értéke 2—4, R_2 hidrogénatom, rövidszénláncú alkilcsoport, rövidszénláncú alkoxi-karbonil- vagy hidroxil-(rövidszénláncú)-alkil-csoport, amely csoportok rövidszénláncú alkilrésze 2—4 szénatomos, R_3 hidrogénatom vagy halogénatom. Szintén jelentőséket a fenti vegyületek N-oxidjai és sói, mindenképp előttr gyógyászati lag elfogadható sói.

Előnyösök továbbá azok a találmány szerinti előállított (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R_1 hidrogénatom, metil- vagy etil-csoport, n egész szám, értéke 2 vagy 3, R_2 hidrogénatom, 1—3 szénatomos alkilcsoport, az alkoxirészben 1—3 szénatomos rövidszénláncú alkoxi-karbonil-csoport, hidroxil-etil-, vagy hidroxil-propil-csoport, R_3 hidrogénatom vagy klóratom. Szintén értékesek a fenti vegyületek N-oxidjai és sói, főként gyógyászati lag elfogadható sói.

Különösen előnyösök az olyan (II) általános képletű vegyületek, amelyekben R_1 hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport, R_2 hidrogénatom, rövidszénláncú alkil- vagy hidroxil-rövidszénláncú alkilcsoport, amelyben a hidroxilcsoportot a nitrogénatomtól legalább 2 szénatom választja el, R_3 hidrogénatom vagy halogénatom, C_nH_{2n} etilén- vagy propilén-csoport. Szintén értékesek a fenti vegyületek N-oxidjai és sói, főként gyógyászati lag elfogadható sói.

Különösen értékesek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R_1 hidrogénatom vagy metilcsoport, R_2 hidrogénatom, metil-, etil-, propil-, 2-hidroxil-etil- vagy 3-hidroxil-propil-csoport és R_3 hidrogénatom, fluoratom vagy klóratom, C_nH_{2n} etilén- vagy propilén-csoport. Értékesek a fenti vegyületek N-oxidjai és sói, főként a gyógyászati lag elfogadható sói.

Különös jelentőségűek az olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R_1 hidrogénatom vagy metilcsoport és R_2 hidrogénatom, metil-, etil-, propil- vagy 2-hidroxil-etil-csoport, R_3 hidrogénatom, fluoratom vagy klóratom és C_nH_{2n} etilén-csoport. Szintén jelentőséket a fenti vegyületek sói, főként a gyógyászati lag elfogadható sói.

Ki kell emelni a találmány szerinti az 1. példában leírt módon előállított 5-(4-metil-1-piperazinil)-11H-imidazo[1,2-c] [1,3]-benzodiazepin antipszichotikus tulajdonságát. Ez a vegyület patkányokon és mókusmájokon 30 mg/kg orális összadózis esetén, illetve ez alatti dózisban gyengíti az elhárítási reakciókat (a hibás viselkedés megnövekedett).

Az antihisztamin hatást főleg az 5-(4-metil-1-piperazinil)-11H-imidazo[1,2-c] [1,3]-benzodiazepin (az 1. példa szerinti vegyület) mutatja. Ez a vegyület az adenilát-cikláz hisztamin-aktiválását $IC_{50}=1 \times 10^{-6}$ mol érték mellett gátolja.

Megemlíttjük, hogy az 1. példa szerinti 5-(4-metil-1-piperazinil)-11H-imidazo[1,2-c] [1,3]-benzodiazepin azzal is kitűnik, hogy a legesekélyebb az extrapiramidális mellékhatása, így például a legkevésbé okoz mókusmájokon esetén diszkinéziát és disztóniát (diszkinetikus viselkedést és disztóniás testtartást) és in vitro csak minimális α adrennergátló aktivitást mutat.

A találmány szerinti vegyületek az önmagukban ismert módszerekkel például úgy állíthatók elő, hogy

a) egy (III) általános képletű vegyületet — a képletben X halogénatom, rövid szénláncú alkoxi-, rövid szénláncú alkil-tio-, cianato- vagy tiocianátocsoport

és a többi szubsztituens az (I) általános képletnél megadott jelentésű — egy (IV) általános képletű vegyülettel — a képletben R_2 az (I) általános képletnél megadott jelentésű — vagy valamely alkálifém-származékával kondenzálunk, és kívánt esetben az így nyert (I) általános képletű vegyületet más találmány szerinti (I) általános képletű vegyületté alakítjuk át.

A kondenzáció során a (IV) általános képletű vegyületet előnyösen feleslegben, vagy abban az esetben, ha X a (III) általános képletű vegyületben előnyösen halogénatom, rövid szénláncú alkil-tio- vagy tiocianát-csoport, in situ előállított alkálifém-származéka alakjában egyenértéknyi mennyiségben alkalmazzuk. X jelentésétől függően a reakciót 0 °C és 150 °C között, hőmérsékleten, előnyösen megfelelő oldószerben, például rövid szénláncú alkoholban, így amilalkoholban, dimetil-formamidban, hexametil-foszforsamidban vagy toluolban végezzük. A (III) és (IV) általános képletű vegyületek említett kondenzációját azonban egy sav, például egy hidrogén-halogenid, például sósav jelenlétében is megvalósíthatjuk.

A (III) általános képletű új 11H-imidazo[1,2-c]-[1,3]-benzodiazepin-kiindulási anyagokat önmagukban ismert gyűrűzárási reakciókkal állíthatjuk elő. Egy előnyös módszer szerint (V) általános képletű vegyületeket, a képletben R_1 és R_3 az (I) általános képletnél megadott jelentésű, reakcióképes szénsavszármazékokkal, például foszfénnel, tiofoszfénnel, 1,1'-karbonil-diimidazollal, bróm-ciánnal vagy klórhangyasav-fenilészterrel kondenzálunk.

Az (V) általános képletű kiindulási anyagokat előnyösen a megfelelő, különböző módon szubsztituált 2-(o-nitro-benzil)-imidazolok redukciójával állíthatjuk elő, amely utóbbiak szintén előnyösen a megfelelően szubsztituált o-nitro-benzilnitrilekből és 2-amino-acetálokból (vagy ketálokból), például amino-acetaldehid-dimetil-acetálból, önmagukban ismert módszerekkel, a példákban leírtakhoz hasonlóan állíthatók elő.

b) Az (I) általános képletű vegyületeket úgy is előállíthatjuk, hogy egy (VI) általános képletű vegyületet, a képletben Z oxigénatom, kénatom vagy —NH-csoport, dehidratáló, dehidroszulfuráló vagy dezamináló körülmények között gyűrűzárási reakciónak vetünk alá. A (VI) általános képletben a többi szubsztituens a fent megadott jelentésű. Kívánt esetben egy így keletkezett (I) általános képletű vegyületet más találmány szerinti (I) általános képletű vegyületté alakíthatunk át.

Az előbbi gyűrűzárási reakció hőmérséklete előnyösen 0—120 °C és foszforhalogenidekkel, például foszforpentakloriddal és/vagy -oxihalogenidekkel vagy ciánhalogenidekkel, korona-éter-katalizátor, például 8-korona-6-éter-katalizátor jelenlétében vagy anélkül, valamely bázisos katalizátor, például trietilamin vagy káliumkarbonát jelenlétében vagy anélkül, előnyösen egy inert oldószerben, például acetonnitrilben vagy toluolban reagáltatva végezzük.

A (VI) általános képletű vegyületek, amennyiben újak, önmagukban ismert módszerek szerint állíthatók elő. Így például a (VI) általános képletű vegyületek olyan (III) általános képletű vegyületek tautomer alakjából kiindulva állíthatók elő, melyekben X jelentése hidroxil-, tio- vagy aminocsoport. Ezeket a vegyületeket (IV) általános képletű vegyületekkel más bázisok,

például a fent említettek valamelyikének jelenlétében vagy anélkül, előnyösen inert oldószerben, például toluolban vagy metilén-kloridban, 0–150 °C-on, előnyösen 10–50 °C-on kondenzáljuk. A gyűrű felnyitását előnyösen alacsonyabb hőmérsékleten végezzük, hogy az adott esetben jelenlevő funkcionális csoportok mellékreakcióit kiküszöböljük. Az olyan (VI) általános képletű kiindulási anyagokat, amelyekben R_2 rövidszénláncú alkoxi-karbonil-csoport, más módon állíthatjuk elő. (V) általános képletű vegyületeket kell olyan (VII) általános képletű vegyületekkel kondenzálni, amely képletben Y' halogénkarbonil-, halogén-tiokarbonil- vagy cianocsoport. A reakciót előnyösen inert oldószerben, például a fent említettek valamelyikében, 0–150 °C-on, valamely bázisos katalizátor, például trietil-amin vagy kálium-karbonát jelenlétében, vagy anélkül végezzük.

A (VII) általános képletű kiindulási anyagokat előnyösen olyan (IV) általános képletű vegyületekből állíthatjuk elő, amelyekben R_2 a (VII) általános képlet-nél megadott jelentésű, vagy előállíthatjuk ezeket úgy is, hogy megfelelő N-trimetil-szilil-származékot reagáltatunk foszfénnel, tiofoszfénnel vagy bróm-ciánnal inert-oldószerben, például dietil-éterben, metilén-kloridban vagy dimetoxi-etánban, –70 °C és +50 °C közötti hőmérsékleten. A reakció során valamely bázisos katalizátor, például trietil-amin vagy kálium-karbonát jelenlétében, vagy anélkül dolgozhatunk.

A találmány szerinti eljárások kitermelése 20% és 90% közötti.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek önmagukban ismert módszerek szerint alakíthatók át más találmány szerinti (I) általános képletű vegyületekké. Így például az olyan (I) általános képletű vegyületek, melyekben R_2 hidrogénatom vagy alkálifém-atom, például a nátrium- vagy lítiumsók, szubsztituált vagy szubsztituálatlan oxiránokkal, például etilén-oxiddal, vagy szubsztituálatlan, vagy megfelelően szubsztituált alifás alkoholok, például a metanol vagy etanol reakcióképes észtereivel reagáltatva az akilezőszer mennyiségétől függően a megfelelő N-alkilezett származékokká alakíthatók. Észterekként például az erős szerves savakkal, mindenekelőtt a halogénhidrogénsavakkal, például a sósavval, brómhidrogénnel vagy jóddhidrogénnel, kénsavval, vagy valamely aromás szulfonsavval, például a p-toluolszulfonsavval vagy m-bróm-benzolszulfonsavval alkotott észterek alkalmazhatók. R_2 csoportként alkálifém-tartalmazó (I) általános képletű közbenső termékek, vagy a (IV) általános képletű vegyületek alkálifém-származékai is, reakcióképes szerves fémvegyületekkel, például lítiumdiizopropilamiddal, alkálifém-alkoxidokkal, például nátrium-metoxiddal (nátriummetilát) vagy alkálifémhibridekkel, például nátrium- vagy káliumhibriddel reagáltatva állíthatók elő.

Az olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R_2 rövidszénláncú alkileső csoportot, például metil-leső csoportot jelent, például a következő módon állíthatók elő:

Először az olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben R_2 hidrogénatom, halogénhangyasav-rövidszénláncú alkilesőterrel, például klór-hangyasav-etil-észterrel reagáltatjuk, így R_2 csoportként rövidszénláncú alkoxi-karbonil-csoportot tartalmazó vegyülethez

jutunk. Ezután ezeket az acilszármazékokat egyszerű vagy komplex fém-hidridekkel, például lítium-alumínium-hidriddel, nátrium-tri-(terc-butoxi)-alumínium-hidriddel vagy nátrium-bisz-(2-metoxi-etoxi)-alumínium-hidriddel redukáljuk.

A keletkezett tercier aminok, tehát az olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R_2 hidrogénatomtól eltérő jelentésű és például rövid szénláncú alkileső csoportot jelent, önmagukban ismert módszerek szerint alakíthatók N-oxidokká. Hidrogén-peroxiddal vagy szerves persavakkal, például rövid szénláncú peralkinsavakkal vagy perbenzoesavakkal, például perecet-savval vagy m-klór-perbenzoesavval, előnyösen szobahőmérsékleten, vagy az utóbb említett savakkal 100 °C alatt vagy legfeljebb 100 °C-on, hig hidrogén-peroxiddal, rövidszénláncú alkánsav, például ecetsav jelenlétében dolgozunk. Csupán mono-N-oxidok előállítása kívánt, ezért ügyelni kell arra, hogy további oxidáció ne következzen be.

Végül a találmány szerinti vegyületek szabad bázisok vagy sók alakjában is képződhetnek. A keletkezett szabad bázisokat megfelelő savaddíciós sókká alakíthatjuk, előnyösen olyan savakká amelyek gyógyászati-lag elfogadható sókhoz vezetnek. Savaddíciós sók képezhetünk anioncserélőkkel is. A keletkezett sókat a megfelelő szabad bázisokká, erős bázisokkal, például egy fém-hidroxiddal vagy ammónium-hidroxiddal történő kezeléssel alakíthatjuk. A bázisok felszabadítása történhet továbbá bázisos sókkal vagy kationcserélőkkel, például egy alkálifém-hidroxiddal vagy -karbonáttal. Olyan savakként, melyek gyógyászati-lag elfogadható sókhoz vezetnek, például az előzőekben már ismertetett szerves savak említhetők.

Az új vegyületek szabad alakja és só alakja közti szoros összefüggés következtében az előzőekben és az ezután következőkben a szabad vegyületek és sók kifejezés alatt ész- és célszerűen a megfelelő sók, illetve szabad vegyületek is értendők.

Az (I-VII) általános képletű vegyületek keletkezett izomerkeverékeit önmagukban ismert módszerek szerint, például frakcionált desztillációval, kristályosítással és/vagy kromatografálással választjuk szét az egyes izomerekre. A racém termékekből az optikai antipódokat, például diasztereomer sók szétválasztásával nyerhetjük. Így például frakcionált kristályosítással választjuk el a d- vagy l-tartarátokat.

Az előzőekben említett reakciókat önmagukban ismert módszerek szerint, valamely hígítószert jelenlétében vagy anélkül végezzük. Előnyösen olyan hígítószert alkalmazunk, mely a reagensekkel szemben inert és azokat oldja. A reakciók során dolgozhatunk továbbá katalizátorok, kondenzálószeres és más, már említett szerek jelenlétében vagy azok nélkül, és/vagy inert atmoszférában, hűtés közben, szobahőmérsékleten vagy melegítés közben, előnyösen az alkalmazott oldószer forráspontján, normál vagy nagyobb nyomáson.

A találmány tárgyát képezik az eljárásnak olyan változatai is, melyek során egy kiindulási anyagot a reakciókörülmények között képezünk, vagy melyekben egy kiindulási anyagot valamely sója vagy optikailag tiszta antipódja alakjában alkalmazunk.

A találmány szerinti eljárás során előnyösen olyan őskiindulási anyagokat alkalmazunk, melyek az előzőekben különösen értékesnek említett vegyületek,

főként (II) általános képletű vegyületek képződéséhez vezetnek.

A gyógyászatban hatásos, találmány szerinti vegyületeket gyógyászati készítmények előállítására használhatjuk fel, mely készítmények az aktív anyag egy hatásos mennyiségét hordozóanyagokkal együtt vagy keverékben tartalmazzák, és melyek enterális vagy parenterális adagolásra alkalmasak. Előnyösen tabletták vagy zselatinkapszulákat alkalmazunk, melyek a hatóanyagot hígítószerekkel, például laktózzal, dextrózzal, nádeukorral, mannittal, szorbittal, cellulózzal és/vagy glicinnel és síkosítóanyagokkal, például kovárdalddal, talkummal, sztearinsavval vagy sóival, például magnézium- vagy kalciumsztearáttal és/vagy poli-etilenglikollal együtt tartalmazzák. A tabletták tartalmazhatnak még adott esetben kötőanyagokat, például magnéziumaluminumszilikátot, keményítő pasztákat, zselatint, tragantot, metilcellulózt, nátriumkarboximetilcellulózt és/vagy polivinilpirrolidont és kívánt esetben a szétesést elősegítő anyagokat, például keményítőket, agart, alginátokat vagy ennek valamely sóját, például nátriumalginátot és/vagy pezsgő keverékeket, vagy adszorpciós anyagokat, színező-, ízesítő- és édesítőanyagokat. Az injekciózható készítmények előnyösen izotonikus vizes oldatok vagy szuszpenziók, és a kúpok pedig elsősorban zsíremulziók vagy szuszpenziók. A gyógyászati készítmények sterilizáltak lehetnek és/vagy segédanyagokat például konzerválószerkeket, stabilizáló-, nedvesítő- és/vagy emulgeálóanyagokat, oldódást elősegítő anyagokat, az ozmózisnyomás szabályozására sókat és/vagy puffert tartalmazhatnak. A találmány szerinti vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények, melyek kívánt esetben további gyógyászati értékes anyagokat tartalmazhatnak, a szokásos keverő, drázsírozó vagy granuláló eljárásokkal állíthatók elő és aktív-anyag tartalmuk körülbelül 0,1–75%, főként 1–50%. Egy körülbelül 50–70 kg súlyú emlős egy-egy adagja 25–250 mg aktív alkotórészt tartalmazó készítmény.

A következő a) — e) példák néhány tipikus adagolásra alkalmas készítményt általános előállítási módját mutatják be, de ez nem azt jelenti, hogy nincs más lehetőség ezek előállítására. Sajátos eljárásokat a példákban ismertetünk.

a) 100,0 g hatóanyagot 610,0 g laktózzal és 442,0 g burgonyakeményítővel keverünk össze. A keveréket 8 g zselatin alkoholos oldatával nedvesítjük meg és egy szítán keresztül granuláljuk. Szárítás után 60,0 g talkumot, 10,0 g magnéziumsztearátot és 20,0 g kolloidális szilíciumdioxidot keverünk hozzá és a keveréket 10 000 darab, egyenként 10 mg hatóanyagtartalmú és 125 mg súlyú tablettává préseljük. A tabletták az adagolás finomabb alkalmazása érdekében osztórovátkával lehetnek ellátva.

b) 100,0 g hatóanyagból, 379,0 g laktózból és 6,0 g zselatin alkoholos oldatából egy granulátumot állítunk elő, melyhez szárítás után 10,0 g kolloidális szilíciumdioxidot, 40,0 g talkumot, 60,0 g burgonyakeményítőt és 5,0 g magnéziumsztearátot keverünk és 10 000 darab drázsémagot préselünk belőle. A drázsémagokat ezután egy tömény sziruppal vonjuk be és szárítjuk. A szirup 533,5 g kristályos szacharózból, 20,0 g sellakból, 75,0 g gumiarábigumból, 250,0 g talkumból, 20,0 g kolloidális szilíciumdioxidból és 1,5 g színezőanyagból

készült. Az előállított drázsék súlya egyenként 150 mg és 10 mg hatóanyagot tartalmaznak.

c) 10,0 g hatóanyagot és 1990 g finoman eldörzsölt kúpalapanyagot (például kakaóvaját) alaposan összekeverünk, majd megolvastunk. A keveréssel homogenizált olvadékból 1000 darab, egyenként 2,0 g súlyú kúpot öntünk.

d) 0,25% hatóanyagtartalmú szirup készítéséhez 3 liter desztillált vízben 1,5 liter glicerint, 42 g p-hidroxibenzoesavmetilésztert, 18 g p-hidroxibenzoesav-n-propilésztert és enyhe melegítés közben 25,0 g hatóanyagot oldunk. 4 liter 70%-os szorbitoldatot, 1000 g kristályos szacharózt, 350 g glükózt és egy aromaanyagot, például 250 g „Orange Peel Soluble Fluid”-ot [Eli Lilly and Co., (Indianapolis) cég készítménye] vagy 5 g természetes citromaromát és 5 g „Halb und Halb” esszenciát [mindkettő a Firma Haarmann és Reimer, (Holzminden, Német Szövetségi Köztársaság) cég készítménye] adunk hozzá, a keletkezett oldatot szűrjük és a szűretet desztillált vízzel 10 literre egészítjük ki.

e) 1,5% hatóanyagot tartalmazó cseppoldat készítéséhez 150,0 g hatóanyagot és 30 g nátriumciklamátot oldunk 4 liter etanol (96%-os) és 1 liter propilenglikol elegyében. 3,5 liter 70%-os szorbitoldatot 1 liter vízzel keverünk össze és a fenti hatóanyagoldathoz öntjük. Ezután egy aromaanyagot, például 5 g Hustenbonbonaromát vagy 30 g Grapefruit-esszenciát [mindkettő a Fa. Haarmann és Remer, (Holzminden, Német Szövetségi Köztársaság) cég készítménye] adunk hozzá, az egészet jól összekeverjük és desztillált vízzel 10 literre egészítjük ki.

A következő példák az (I) általános képletű vegyületek találmány szerinti előállítását mutatják be, anélkül azonban, hogy a találmány ezekre korlátozódna. A hőmérsékleti értékeket Celsius fokokban adtuk meg.

1. példa

5100 ml amilalkohol és 918,35 g (9,17 mol) 1-metil-piperazin keverékét öntjük egy olyan 12 literes háromnyakú lombikba, melyhez egy Dean-Stark-feltét kapcsolódik. Ehhez az oldószerkelegyhez nitrogénatmoszférában, keverés közben gyorsan 989 ml 10 n etanolos sósavoldatot adunk. A reakcióelegyet visszafolyásig melegítjük és a desztillátumot a Dean-Stark-feltétben fogjuk fel. Mihelyt a reakcióelegy hőmérséklete eléri a 131°-ot, a Dean-Stark-feltétet eltávolítjuk és további 918,35 g (9,17 mol) 1-metil-piperazint és 1045,0 g (4,56 mol) 5-metiltio-11H-imidazo [1, 2—c] [1, 3] benzodiazepint adunk hozzá. A keveréket további 20 órán át forraljuk visszafolytatás közben. A reakcióelegyben keletkezett amilalkoholt vákuumban, 80°-os vízfürdőt alkalmazva távolítjuk el. A keletkezett olajos, sűrűn folyó maradékot 10 000 ml diklórmetánban oldjuk, az oldatot háromszor 4000–4000 ml 4 n vizes nátriumhidroxid-oldattal és hatszor 4000–4000 ml vízzel mossuk. Végül a diklórmetános oldatot háromszor 2000–2000 ml 6 n vizes sósavval extraháljuk. A vizes oldatot ezután még kétszer 2000–2000 ml diklórmetánnal mossuk, aktív szénnel derítjük, szűrjük és a tisztá szűrlet pH-ját 1500 ml 29%-os vizes ammóniával 9–10 értékre állítjuk. A kiváló olajos anyagot há-

romszor 4000-4000 ml diklórmétánnal extraháljuk, az egyesített extraktumokat szárítjuk, szűrjük és 60°-os vízfürdőt alkalmazva bepároljuk.

A maradékként keletkezett olajos anyag gyorsan megszilárdul. További szárítás után (vákuumban 5 Hgmm nyomáson és 40°-on) a nyerstermék 113—120°-on olvad. Ezt 8000 ml forró (60-70°-os) izopropanolban oldjuk, az oldatot 200 g aktívszénnel derítjük és szűrjük.

A szűrlethez 760,7 g (8,28 mol) maleinsav 2500 ml meleg (30°-os) izopropanollal készített oldatát öntjük. A keletkezett termék maleátsó alakjában válik ki. A szuszpenziót egy éjszakán át keverjük szobahőmérsékleten, hogy a kristályosodás teljesen befejeződjék. A kristályos csapadékot szűrjük, háromszor 500-500 ml hideg izopropanollal mossuk és vákuumban szárítjuk (0,5 Hgmm nyomáson és 50°-on), majd etanollal átkristályosítjuk. Etanollal és étterrel történő mosás és szárítás után az 5-(4-metil-1-piperazinil)-11H-imidazo [1, 2-c] [1, 3] benzodiazepint nyerjük monomaleát alakjában. A termék 204—205°-on olvad bomlás közben.

2246 g fenti maleátot oldunk 9000 ml vízben, az oldatot 100 g aktívszénnel derítjük, majd szűrjük. A vizes oldat pH-ját 1000 ml 29%-os vizes ammóniával 9 értékre állítjuk, így a szabad bázis keletkezik olajos anyag alakjában, melyet elválasztunk. Az olajat háromszor 2000-2000 ml diklórmétánnal extraháljuk, az egyesített extraktumokat nátriumszulfát felett szárítjuk, szűrjük és körülbelül 40°-os vízfürdő alkalmazásával bepároljuk. Az így nyert maradékot 14 130 ml heptánból kristályosítjuk át. A halványsárga színű maradékot kétszer 500—500 ml heptánnal mossuk, vákuumban (0,01 Hgmm nyomáson és 50°-on) szárítjuk. Így szabad bázisként nyerjük az 5-(4-metil-1-piperazinil)-11H-imidazo [1, 2-c] [1, 3] benzodiazepint, mely 123-124°-on olvad.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

24 000 ml vízmentes etilalkoholt és 3240 g (60,0 mol) nátriummetilátot teszünk egy 70 literes lombikba. Ehhez az oldathoz nitrogénatmoszférában történő keverés közben egy részletben egy másik 8228,4 g (60,0 mol) o-nitrotoluolból és 8768,4 g (60,0 mol) dietiloxaláttól készült oldatot öntünk. A keletkezett oldatelegyet 25 percen át forraljuk visszafolytatás közben, majd jégfürdő segítségével 60°-ra hűtjük le, majd óvatosan 18000 ml vizet adunk hozzá, ezután a reakcióelegyet 1 órán át forraljuk visszafolytatás közben, az etilalkohol nagy részét eltávolítjuk, az oldatot 50°-ra hűtjük le és egy részletben 4140 g (59,6 mol) hidroxilamin-hidroklorid 6000 ml vízzel készített oldatát adjuk hozzá. Eközben a hőmérsékletet folyamatosan 50°-on tartjuk. A reakcióelegy pH-ját 6000 ml 10 n vizes nátriumhidroxid-oldat hozzáadásával 7 értékre állítjuk, majd egy éjszakán át keverjük szobahőmérsékleten. A keletkezett szuszpenziót 10°-ra hűtjük le, pH-ját 6000 ml 12 n vizes sósav hozzáadásával 1 értékre állítjuk, a keverést egy éjszakán át folytatjuk 10°-on, hogy a szabad sav kiválása teljessé váljék. A csapadékot elválasztjuk, hatszor 4000-4000 ml vízzel mossuk, egy éjszakán át levegőn szárítjuk, majd 20 000 ml toluolban szuszpendáljuk. A szuszpenziót egy órán át keverjük nitrogénatmoszférában, szűrjük, a szüredéket

négyszer 2000—2000 ml toluollal és négyszer 2000-2000 ml petroléterrel mossuk és 60°-on, 5 Hgmm nyomáson szárítjuk. Így a 2-nitrofenilpiroszólósav oximját kapjuk, mely bomlás közben olvad 158-160°-on.

5 Egy 70 literes edénybe 50 000 ml vizet, 2940 ml jég-ecetet és 22,2 mol keletkezett 2-nitrofenilpiroszólósav-oximot teszünk. A szuszpenziót melegítjük és 2 órán át keverjük nitrogénatmoszférában 90°-on. A sötétre színeződött szuszpenziót hagyjuk lassan lehűlni, majd egy éjszakán át keverjük szobahőmérsékleten. Ezután ötször 4000-4000 ml metilénkloriddal extraháljuk, háromszor 3000-3000 vízzel mossuk, magnéziumszulfát felett szárítjuk és szűrjük. A szűrletet aktívszénnel derítjük, ismét szűrjük, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A szilárd maradékot 1000 ml izopropanolból kristályosítjuk át. Így a 2-nitro-fenil-acetonitrilt kapjuk, mely 82-84°-on olvad.

Egy 22 literes lombikba 2250 ml vízmentes etanolt és 1500 g (9,25 mol) 2-nitro-fenil-acetonitrilt töltünk.

20 A szuszpenziót 5—10°-ra hűtjük le, majd 2,5 órán át sósavat vezetünk a keverékbe, melyet egy éjszakán át keverünk 10°-on nitrogénatmoszférában. Ezután 16000 ml étterrel hígítjuk és egy órán át keverjük. A csapadékot szűrjük, négyszer 1000-1000 ml étterrel mossuk és vákuumban, 5 Hgmm nyomáson 40°-on szárítjuk. Így az etil-2-(2-nitrofenil)-acetimidátot nyerjük hidroklorid alakban. A termék bomlás közben olvad 122-123°-on.

Egy 22 literes lombikba 2200 ml etanolt és 5156 g (8,31 mol) etil-2-(2-nitrofenil)-acetimidát-hidrokloridot töltünk. A keletkezett szuszpenziót nitrogénatmoszférában, szobahőmérsékleten keverjük, és 1022,9 g (9,73 mol) aminosav-aldehid-dimetilacetált adunk hozzá.

A reakcióelegyet további egy órán át keverjük, majd egy részletben 1693 ml 12 n vizes sósavat adunk hozzá, az exoterm reakció következtében a hőmérséklet 40°-ra emelkedik. További melegítéssel a hőmérsékletet 70-80°-ra emeljük és ezt tartjuk 30 percen át. Az oldatot jégfürdő segítségével 20° hőmérsékletűre hűtjük le, 2700 ml 10 n vizes nátriumhidroxid-oldattal hígítjuk, a reakciótermék eközben kiválik. A keletkezett szuszpenziót 1 órán át keverjük nitrogénatmoszférában 10°-on, majd a csapadékot szűrjük és háromszor 2000—2000 ml vízzel mossuk. A keletkezett 2-(2-nitrobenzil)-imidazol 155-157°-on olvad.

45 Egy 22 literes lombikba 5672 ml 50%-os vizes etanolt és 2890 g (14,22 mol) 2-(2-nitro-benzil)-imidazolt teszünk. A keletkezett szuszpenziót nitrogénatmoszférában keverjük és 2400 g (42,97 mol) vasport (szemecsenagyság=100 mesh) adunk hozzá egy részletben. A reakcióelegyet ezután 70°-ra melegítjük, 1,7 ml 12 n sósavat és 8,3 ml vízmentes etanolt tartalmazó oldatot adunk hozzá. A hevesen lejátszódó exoterm reakció a reakcióelegyet 1,5 órán át forralja visszafolytatás közben. Az exoterm reakció befejeződése után 290 ml 12 n sósav és 1400 ml vízmentes etanol elegyét adjuk hozzá 30 perc alatt. Ezután 2 órán át forraljuk visszafolytatás közben, 6500 ml vízmentes etanollal hígítjuk és a pH-t 700 ml 10 n vizes nátriumhidroxid-oldat hozzáadásával 8—9 értékre állítjuk. A keletkezett szuszpenziót egy órán át keverjük, majd szűrjük. A maradékot 1000 ml vízmentes etanollal mossuk, a szűrleteket egyesítjük és az oldószert lepároljuk. A szilárd maradékot 10 000 ml vízben szuszpendáljuk, nitrogénatmoszférában 2 órán át keverjük, szűrjük, 2000 ml vízzel mossuk

és szárítjuk. Így a 2-(2-aminobenzil)-imidazolt kapjuk, mely 153-155°-on olvad.

42 000 ml diklórmétánt és 5120 g (50,65 mol) trietilamint teszünk egy 70 literes lombikba. Nitrogénatmoszférában állandó keverés közben 4370 g (25,23 mol) 2-(2-aminobenzil)-imidazolt adunk hozzá. A keletkezett szuszpenziót 0—5°-ra hűtjük le és körülbelül 3 óra alatt 3421 g (29,75 mol) 85% tiofoszfént tartalmazó széntetraklorid-oldatot öntünk hozzá, miközben a reakcióelegy hőmérsékletét lassan 15°-ra emeljük. A szuszpenziót további 4 órán át 10°-on, majd egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A kiváló csapadékot szűrjük, kétszer 3000—3000 ml diklórmétánnal és ötször 4000-4000 ml vízzel mossuk, vákuumban (5 Hgmm nyomáson) szárítjuk. Így a 11H-imidazo [1, 2-c] [1, 3]-benzodiazepin-5(6H)-tont nyerjük, mely 182-183°-on olvad.

20 000 ml vízmentes etanolhoz nitrogénatmoszférában állandó keverés közben 517,62 g (9,58 mol) nátriummetilátot öntünk. (A reakciót 70 literes lombikban végezzük.) Fél órán át történő keverés után tiszta oldatot nyerünk, melyhez 2063 g (9,58 mol) 11H-imidazo [1, 2-c] [1, 3]-benzodiazepin-5-(6H)-tont adunk. További egy órán át keverjük szobahőmérsékleten, így ismét oldatot nyerünk. Ezt 1°-ra hűtjük le és körülbelül 30 perc alatt 1360 g (9,58 mol) metiljodidot adunk hozzá. A keletkezett reakciókeveréket egy órán át 5°-on, majd egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A zavaros oldatot 5°-ra hűtjük le és 50 000 ml vízzel hígítjuk. A képződő szuszpenziót további 4 órán át keverjük 5°-on, a csapadékot ezután elválasztjuk és 60°-on, vákuumban (5 Hgmm nyomáson) szárítjuk. Így az 5-metiltio-11H-imidazo [1, 2-c] [1, 3]-benzodiazepint kapjuk, mely 87-88°-on olvad.

Az előzőekhez hasonlóan állíthatjuk elő 4-klór-2-nitro-fenil-acetonitrilből kiindulva a 8-klór-11H-imidazo [1, 2-c] [1, 3] benzodiazepin-5(6H)-tont, mely 200-201°-on olvad és a 8-klór-5-metiltio-11H-imidazo [1, 2-c] [1, 3] benzodiazepin-hidrokloridot, mely 255-257°-on olvad.

A következő kiindulási vegyületeket hasonló módon, a megfelelően szubsztituált 2-nitro-fenil-aceto-nitrilből kiindulva állítjuk elő:

8-fluor-5-metiltio-11H-imidazo [1, 2-c] [1, 3] benzodiazepin.

2. példa

2,46 g 1-[2-(2-imidazolil-metil)-fenil-karbamoil]-4-metil-homopiperazin 19,4 ml foszforoxi-kloriddal készített szuszpenziójához 1,66 g foszfor-pentakloridot adunk és a reakcióelegyet négy órán át keverjük szobahőmérsékleten. Ezután szárazra pároljuk (vákuumban) és a maradékot 45,2 ml metilénkloridban szuszpendáljuk. A szuszpenziót 0°-ra hűtjük le és 15 perc alatt, keverés közben 21,4 ml trietil-amint csepegtetünk hozzá. Hagyjuk szobahőmérsékletűre felmelegedni, további másfél órán át keverjük, majd 10%-os vizes kálium-karbonát-oldatba öntjük. Az eközben elváló metilén-kloridos réteget különválasztjuk, a vizes fázist metilén-kloriddal mossuk, az egyesített metilén-kloridos oldatokat magnézium-szulfát felett szárítjuk, aktívszénnel derítjük és szárazra pároljuk. A keletke-

zett maradékot oszlopkoromatográfias módszerrel, 50 g szilikagéllal töltött oszlopon tisztítjuk. Eluálószerként metilén-klorid-metanol-tömény ammóniaoldat

(300:50:1) elegyet alkalmazunk. Így az 5-(4-metil-1-homopiperazinil)-11 H-imidazo-[1,2-c]-[1,3]-benzodiazepint nyerjük olajos anyag alakjában. A keletkezett szabad bázist acetonban oldjuk és maleinsavval kezeljük. Így az 5-(4-metil-1-homopiperazinil)-11 H-imidazo-[1,2-c]-[1,3]-benzodiazepin-monomaleátot nyerjük, mely 160—163°-on olvad. Az 5-(4-metil-1-piperazinil)-11 H-imidazo-[1,2-c]-[1,3]-benzodiazepin-monomaleátot, melyet az 1. példában említettünk, hasonló módon állíthatjuk elő az 1-[2-(2-imidazolil-metil)-fenil-karbamoil]-4-metil-piperazinból.

15 A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő: 32,4 g klór-hangyasav-fenilészter 100 ml aceto-nitril-lel készített oldatát szobahőmérsékleten, nitrogénatmoszférában, keverésközben 34,6 g 2-(2-aminobenzil)-imidazol és 71 g trietilamin 600 ml aceto-nitrillel készített keverékéhez csepegtetjük. A csepegtetés befejezése után a reakcióelegyet 12 órán át forraljuk visszafolytatás közben, ezután lehűtjük szobahőmérsékletűre és 150 ml vizet öntünk hozzá, majd fél órán át keverjük 5°-on. A képződő csapadékot szűrjük, kétszer 50-50 ml vízzel, ezt követően háromszor 33-33 ml hideg acetonnal mossuk és szárítjuk. Így a 11H-imidazo-[1,2-c]-[1,3]-benzodiazepin-5 (6H)-ont nyerjük, mely 255—257°-on olvad.

Egy másik változat szerint úgy is eljárhatunk, hogy 30 0,75 g 1,1'-karbonil-diimidazolt adunk egy adagban 0,79 g 2-(2-amino-benzil)-imidazol 38 ml metilén-kloriddal készített szuszpenziójához, és egy éjszakán át keverjük szobahőmérsékleten. A keletkezett csapadékot elválasztjuk és metilénkloridból átkristályosítjuk.

35 Így nyers 11H-imidazo-[1,2-c]-[1,3]-benzodiazepin-5(6H)-ont nyerünk, mely 238—240°-on olvad. Hasonló módon állíthatjuk elő, ciklizálószerként foszfént használva a következő közbenső terméket: 8-klór-11H-imidazo-[1,2-c]-[1,3]-benzodiazepin-40 -5 (6H)-on.

0,76 g 11H-imidazo-[1,2-c]-[1,3]-benzodiazepin-5(6 H)-on 9 ml metilénkloriddal készített szuszpenziójához 0,41 g N-metil-homopiperazint adunk és 24 órán át keverjük szobahőmérsékleten. A reakciókeveréket 45 szűrjük, a szűrletet vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot metilén-klorid-dietyl-éter-elegyből átkristályosítjuk. Így az 1-[2-(2-imidazolil-metil)-fenil-karbamoil]-4-metil-homopiperazint kapjuk, mely 139—143°-on olvad.

50 Hasonló módon állíthatjuk elő 1-metil-piperazinből kiindulva az 1-[2-(2-imidazolil-metil)-fenil-karbamoil]-4-metil-piperazint. Ez a termék 172—174°-on olvad.

Az előzőekben leírtakhoz hasonlóan állíthatjuk elő a következő vegyületet:

55 1-[2-(2-imidazolil-metil)-5-klór-fenil-karbamoil]-4-metil-piperazin.

3. példa

2,4 g 5-tiocianato-11 H-imidazo-[1,2-c]-[1,3]-benzodiazepin 5 ml hexametil-foszfor-amiddal készített oldatát —5°-ra hűtjük le és erős keverés közben, nitrogén-

atmoszférában 2,1 g 1-metil-piperazint csepegtetünk hozzá 5 perc alatt. A keverést —5°-on még 10 percen át, majd a hűtőfűdőt eltávolítva további 10 percen át folytatjuk. A reakcióelegyet 100 ml etilacetáttal hígítjuk, kétszer mossuk nátrium-karbonát-oldattal, magnézium-szulfát felett szárítjuk, majd vákuumban szárazra pároljuk. A maradékhoz 1,2 g maleinsav 3 ml acetonnal készített oldatát öntjük, dietil-éterrel hígítjuk, így a nyers 5-(4-metil-1-piperazinil)-11 H-imidazo-[1,2-c]-[1,3]-benzo-diazepin-monomaleátot nyerjük, kristályos anyag alakjában. Olvadáspontja 183—186°. Etanolból történő átkristályosítás után, mint azt az 1. példában is leírtuk, a tisztított terméket nyerjük, mely bomlás közben olvad 204—205°-on.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő: 1,44 g 50%-os ásványi olajos nátrium-hidrid-suszpenzió és 100 ml vízmentes tetrahydro-furánkeverékhez részletenként 6,45 g 11 H-imidazo-[1,2-c]-[1,3]-benzo-diazepin-5(6 H)-tione adunk. Ezután 2 percen át keverjük nitrogénatmoszférában. A keletkezett fehér suszpenziót 0°-ra hűtjük le és 3,5 ml bróm(cian) 10 ml tetrahydro-furánnal készített oldatát csepegtetjük hozzá. A reakcióelegyet egy fél órán át keverjük szobahőmérsékleten, majd 45°-on vákuumban bepároljuk. A maradékot metilén-kloridban oldjuk, az oldatot vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, aktív szénrel derítjük és vákuumban kis térfogatra pároljuk be. Dietil-éterrel hígítva kristályos alakban válik ki az 5-tiocianato-11 H-imidazo-[1,2-c]-[1,3]-benzo-diazepin. Olvadáspontja 111—113°.

4. példa

8,9 g 1-[2-(2-imidazolil-metil)-fenil-tio-karbamoil]-4-etoxi-karbonil-piperazin 70 ml acetonitrillel készített és 0°-ra hűtött oldatához keverés közben 2,4 g szilárd kálium-karbonátot adunk, ezt követően pedig 2,5 g bróm-cian 10 ml acetonitrillel készített oldatát csepegtetjük hozzá. A reakcióelegyet egy éjszakán át hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, a szilárd alkotórészeket szűrjük, etil-acetáttal mossuk, és az egyesített szűrleteket vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot metilén-kloridban oldjuk, az oldatot vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, aktív szénrel derítjük és vákuumban bepároljuk. A keletkezett maradékot kromatográfiás módszerrel, 250 g szilikagéllel töltött oszlopon tisztítjuk, eluálószerként 9:1 arányú etil-acetát-metanol-elegyet alkalmazunk. Így a tisztított 5-(4-etoxi-karbonil-1-piperazinil)-11 H-imidazo-[1,2-c]-[1,3]-benzo-diazepint kapjuk, mely 137—139°-on olvad.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő: 20 g 1-etoxi-karbonil-piperazin 400 ml vízmentes tetrahydro-furánnal készített oldatát —65°-ra hűtjük le és 61,5 ml 2,1 mólos hexános n-butyl-lítium-oldatot csepegtetünk hozzá 15 perc alatt. A reakcióelegyet 15 percen át keverjük, majd 16,44 ml klór-metilszilán 68 ml tetrahydro-furánnal készített oldatát csepegtetjük hozzá, szintén 15 perc alatt. Az elegyet egy éjszakán át hagyjuk szoba-hőmérsékletre felmelegedni, majd vákuumban szárazra pároljuk. A maradékhoz dietil-étert adunk, a szilárd alkotórészeket szűrjük, és a szűrletet vákuumban szárazra pároljuk. A keletke-

zett maradékot desztilláljuk. Így az 1-etoxi-karbonil-4-trimetil-szilil-piperazint nyerjük, mely 0,1 Hgmm nyomáson 102—107°-on forr.

- 4,66 ml 200 ml 85%-os dietil-éteres tiofoszgen-oldattal készített és —76°-ra hűtött oldatához, keverésközben, nitrogén-atmoszférában 7 g 1-etoxi-karbonil-4-trimetil-szilil-piperazin 37 ml dietil-éterrel készített oldatát csepegtetjük 20 perc alatt. A reakciókeveréket egy éjszakán át hagyjuk szoba-hőmérsékletre felmelegedni. A suszpenziót szűrjük és a szűrletet vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot metilén-klorid-hexán-elegyből kristályosítjuk át. Így a 4-etoxi-karbonil-1-piperazinil-tiokarbonil-kloridot kapjuk, mely 107—110°-on olvad.
- 3,8 g 2-(2-amino-benzil)-imidazol 38 ml tetrahydro-furán és 3,23 ml trietil-amin elegyével készített suszpenziójához 5,5 g 4-etoxi-karbonil-1-piperazinil-tiokarbonil-klorid 10 ml metilén-kloriddal készített oldatát csepegtetjük, szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet egy héten át keverjük és az eközben képződő suszpenziót szűrjük. A szűrletet először 10%-os vizes kálium-karbonát-oldattal, majd vízzel mossuk, végül szárazra pároljuk. Így az amorf 1-[2-(2-imidazolil-metil)-fenil-tio-karbamoil]-4-etoxikarbonil-piperazint kapjuk, melyet NMR-spektrummal azonosítottunk.

5. példa

- Az előző példákban leírt módszerek szerint állíthatók elő a következő I. illetve II. általános képletű vegyületek is, megfelelő egyenértéknyi mennyiségű kiindulási anyagokat alkalmazva. R₁ hidrogénatom és C_nH_{2n} etilénecsoport.

Vegyület száma	R ₂	R ₃	Só	Olvadáspont
40 1	—CH ₂ CH ₂ OH	—H	—	143—144°
2	—CH ₂ CH ₂ OH	—Cl	HCl	225° (bomlás közben)
3	—CH ₃	—Cl	2 HCl	226—228° (bomlás közben)
45 4	—CH ₃	—H	2 HCl	> 250° (bomlás közben)
5	—CH ₃	—H	HCl	217—220°

50 6. példa

- Egy lombikba 315 mg 1-[2-(2-imidazolil-metil)-fenil-tio-karbamoil]-4-metil-piperazint, 3,3 ml dimetil-formaidot, 276 mg kálium-karbonátot, 116 mg bróm-ciant és 50 mg 8-korona-6-étert teszünk és 3 órán át keverjük szobahőmérsékleten és nitrogénatmoszférában. Ezután etilacetáttal hígítjuk, telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradékot acetonnal oldjuk, az oldathoz 116 mg maleinsavat adunk és dietil-éterrel hígítjuk. Így az 5-(4-metil-1-piperazinil)-11 H-imidazo-[1,2-c]-[1,3]-benzo-diazepin-monomaleátot nyerjük, mely azonos az 1. példában leírtak szerint előállított termékkel.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

2,1 g 11H-imidazo-[1,2-c]-[1,3]-benzo-diazepin-5(6H)-tíont, 23 ml metilén-kloridot és 1,0 g 1-metil-piperazint 15 órán át keverünk szobahőmérsékleten. A keletkezett kristályos terméket szűrjük és metilén-kloriddal mossuk. Így az 1-[2-(2-imidazolil-metil)-fenil-tiokarbamoil]-4-metil-piperazint nyerjük.

7. példa

9,5 g 5-metiltio-11H-imidazo-[1,2-c]-[1,3]-benzo-diazepin-hidrokloridot, 3,62 g piperazint és 350 ml amilalkoholt 20 órán át forralunk visszafolytatás és keverés közben. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, a keletkezett maradékot metilén-kloriddal tritúráljuk, 2 n vizes nátrium-hidroxid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, majd szárazra pároljuk. A maradékot 10 ml metanolban oldjuk és 2 n éteres sósavoldattal kezeljük. Így az 5-(4H-1-piperazinil)-11H-imidazo-[1,2-c]-[1,3]-benzodiazepin-dihidrokloridot kapjuk.

8. példa

0,2 g 5-(4-karboxi-1-piperazinil)-11H-imidazo-[1,2-c]-[1,3]-benzodiazepin 2 ml vízmentes tetra-hidrofuránnal készített oldatához egy részletben 100 mg lítium-alumínium-hidridet adunk és nitrogénatmoszférában forraljuk visszafolytatás közben. Ezután hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni, 0,2 ml 30%-os vizes nátrium-hidroxiddal rövid ideig keverjük, majd szűrjük. A szűrletet szárazra pároljuk és a maradékot tisztítjuk. Így az 5-(4-metil-1-piperazinil)-11H-imidazo-[1,2-c]-[1,3]-benzodiazepint nyerjük, mely azonos az 1. példában leírtak szerint előállított termékkel. Olvadáspontja 123–124°.

9. példa

82 mg 5-(4-metil-1-piperazinil)-11H-imidazo-[1,2-c]-[1,3]-benzodiazepin 1 ml metilén-kloriddal készített oldatához 0°-on 74 mg m-klor-per-benzoésavat adunk. A reakcióelegyet egy éjszakán át keverjük 0°-on, 1 ml dietil-éterrel hígítjuk, egyenértéknyi éteres sósavoldatot adunk hozzá és a keletkezett csapadékot szűrjük. Átkristályosítás után az 5-(4-metil-4-oxido-1-piperazinil)-11H-imidazo-[1,2-c]-[1,3]-benzodiazepin-hidrokloridot nyerjük.

10. példa

100 mg 5-(4-benziloxi-karbonil-1-piperazinil)-11H-imidazo-[1,2-c]-[1,3]-benzodiazepin 0,3 ml ecetsavval készített oldatához 0,35 ml 2 n ecetsavas bróm-hidrogén-oldatot adunk. A keveréket egy óra hosszat melegítjük 100°-on, majd egy éjszakán át keverjük szobahőmérsékleten. Dietil-étert adunk hozzá, így az 5-(4H-1-piperazinil)-11H-imidazo-[1,2-c]-[1,3]-benzodiazepin-hidrobromid válik ki.

A kiindulási anyagot a 4. példában leírtakhoz hasonlóan állítjuk elő, 1-etoxikarbonil-piperazin helyett

egyenértéknyi mennyiségű 1-benzil-oxi-karbonil-piperazint felhasználva.

5 11. példa

265 mg 5-(4H-1-piperazinil)-11H-imidazo-[1,2-c]-[1,3]-benzodiazepint, 0,5 g kálium-karbonátot, 0,142 g metil-jodidot és 2 ml acetont egy éjszakán át keverünk szobahőmérsékleten, majd a reakcióelegyet bepároljuk. A maradékhoz vizet adunk és metilén-kloriddal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk, bepároljuk, a maradékot tisztítjuk. Így az 5-(4-metil-1-piperazinil)-11H-imidazo-[1,2-c]-[1,3]-benzodiazepint nyerjük.

12. példa

20 1000 darab, 25-25 mg hatóanyagot tartalmazó tablettát a következő összetétellel állíthatunk elő:

Alkotórészek

25	5-(4-metil-piperazinil)-11H-imidazo-[1,2-c]-[1,3]-benzodiazepin	250,00 g
	Tejucukor	957,00 g
	Kukoricakeményítő	75,00 g
30	Poliétilén-glikol	75,00 g
	Talkumpor	75,00 g
	Magnézium-sztearát	18,00 g
	Desztillált víz	szükség szerint

35 Eljárás

Az összes por alakú alkotórészt először egy 0,6 mm lyukméretű szitán átszitáljuk. Ezután a hatóanyagot, a talkumot, magnézium-sztearátot és a keményítőt felét egy megfelelő keverős készülékben összekeverjük. A keményítő másik felét 40 ml vízben szuszpendáljuk és a szuszpenziót a polietilén-glikol 150 ml vízzel készített forrásban levő oldatához adjuk. A keletkezett pasztát a porkeverékhez adjuk, majd adott esetben további víz hozzáadása közben granuláljuk. A granulátumot egy éjszakán át 35°-on szárítjuk, egy 1,2 mm lyukméretű szitán átszitáljuk és 6,4 mm átmérőjű, egy osztórovátkával ellátott tablettákká préseljük.

50

13. példa

Egyenként 50 mg aktíviányagot tartalmazó 10 000 kapszulát a következő összetétellel állíthatunk elő:

55

Alkotórészek

55	5-(4-metil-1-piperazinil)-11H-imidazo-[1,2-c]-[1,3]-benzodiazepin-monomaleát	500,00 g
60	tejucukor	1400,00 g
	talkumpor	100,00 g

Eljárás

Az összes poralakú alkotórészt egy 0,6 mm lyuk-méretű szitán átszitáljuk. Ezután a hatóanyagot először a talkummal, majd ezt követően a tejsukorral egy megfelelő keverős készülékben homogenizáljuk. Egy megfelelő töltőkészülékkel, 34 számú kapszulákba 200–200 mg keveréket töltünk.

Hasonló módon állíthatók elő olyan tabletták vagy kapszulák, melyek hatóanyagként más találmány szerinti vegyületet, például a következő példákban leírtak szerint előállított vegyületek valamelyikét tartalmaz-
zák.

14. példa

10 g 1-[2-(4-metil-2-imidazolil-metil)-fenil-karbamoil]-4-metil-piperazint, 86 ml foszfor-oxikloridot és 7,24 g foszfor-pentakloridot szobahőmérsékleten keverünk 4 órán át, majd a reakcióelegyet szárazra pároljuk. A maradékot 186 ml metilén-kloridban szuszpendáljuk, a szuszpenziót 0°-ra hűtjük le és 55,3 ml trietil-amint csepegtetünk hozzá 15 perc alatt. Ezután egy éjszakán át keverjük szobahőmérsékleten, majd hideg vízbe öntjük, melynek kémhatását 10%-os vizes nátrium-hidroxid-oldat hozzáadásával bázisossá alakítottuk, végül metilén-kloriddal extrahálunk. A metilén-kloridos extraktumot még egyszer extraháljuk 2 n sósavval. A savas extraktum pH-ját 2 n vizes nátrium-hidroxid-oldat hozzáadásával bázisosra állítjuk és háromszor extraháljuk metilén-kloriddal. A szerves extraktumot magnézium-szulfát felett szárítjuk, aktív-szénnel derítjük és szárazra pároljuk. A maradékot 180 g szilikagéllal töltött oszlopon kromatografálva tisztítjuk, eluálószerként metilén-klorid-metanol-vizes ammóniaoldat (300:50:1) elegyet alkalmazunk. Így egy habsterűen laza anyagot kapunk, melyet acetonnal oldunk és egyenértéknyi mennyiségű maleinsavat adunk hozzá. Dietil-éterrel hígítva nyerjük a 2-metil-5-(4-metil-1-piperazinil)-11H-imidazo-[1,2-c]-[1,3]-benzodiazepin-monomaleátot, mely 195–197°-on olvad.

A kiindulási anyagot a következőképpen állítjuk elő:

Etanolos nátrium-alkoholát-oldatot készítünk 4,48 g fémnátrium 112 ml vízmentes etanolban történő oldásával és ezt 47,84 g etil-2-(2-nitro-fenil)-acetiminoészter-hidroklorid 224 ml etanollal készített szuszpenziójához csepegtetjük és egy órán át keverjük szobahőmérsékleten. A képződő nátrium-kloridot szűrjük, és a szűrlethez 22,82 g 1-amino-2-propanon-etilénketált adunk és egy éjszakán át keverjük szobahőmérsékleten. Az oldhatatlan csapadékot szűrjük és a szűrletet szárazra pároljuk. A keletkezett maradékot 470 ml tömény sósavban oldjuk és az oldatot egy órán át forraljuk visszafolyatás közben. Ezután dietil-éterrel mossuk, a pH-t 2 n vizes nátriumhidroxid-oldattal bázisosra állítjuk, végül háromszor extrahálunk etil-acetáttal. Az extraktumokat magnézium-szulfát felett szárítjuk, aktív-szénnel derítjük és bepároljuk. A maradékot metilén-klorid-éter-elegyből kristályosítjuk át. Így a 4-metil-2-(2-nitro-benzil)-imidazol kapjuk, mely 125–128°-on olvad.

23,44 g 4-metil-2-(2-nitro-benzil)-imidazol és 2,34 g 10%-os palládium-szén katalizátor, 234 ml etanollal

készített keverékét 4 órán át hidrogénezzük szobahőmérsékleten és 3 atmoszféra (42 psi) nyomáson. A katalizátort kiszűrjük és a szűrletet szárazra pároljuk. Így a 4-metil-2-(2-amino-benzil)-imidazol nyerjük. NMR-spektrum: δ 2,09, 3,78 és 6,08.

18,61 g 4-metil-2-(1-amino-benzil)-imidazol, 16,12 g 1,1'-karbonil-diimidazol és 375 ml metilén-kloridot egy éjszakán át keverünk szobahőmérsékleten. A metilén-klorid nagy részét lepároljuk és a maradékot 0°-ra hűtjük le. A kiváló szilárd alkotórészeket szűrjük, és dietil-éterrel mossuk. Így a 2-metil-11H-imidazo-[1,2-c]-[1,3]-benzodiazepin-5(6H)-ont nyerjük, mely 234,5–236,5°-on olvad.

10 g 2-metil-11H-imidazo-[1,2-c]-[1,3]-benzodiazepin-5-(6H)-ont, 9,68 g N-metil-piperazint és 160 ml metilén-kloridot egy éjszakán át keverünk szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet aktív-szénnel derítjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot metanol-dietil-éter-elegyből kristályosítjuk át. Így az 1-[2-(4-metil-2-imidazolil-metil)-fenil-karbamoil]-4-metil-piperazint kapjuk, mely 177–179°-on olvad.

15. példa

5-(4-metil-1-piperazinil)-11H-imidazo-[1,2-c]-[1,3]-benzodiazepin 50 ml metilén-kloriddal készített oldathoz 0°-on, keverés közben részletenként összesen 3,75 g m-klór-per-benzoesavat öntünk. A reakcióelegyet egy éjszakán át keverjük szobahőmérsékleten, majd szárazra pároljuk. A keletkezett habsterű maradékot 100 g amberlit-IRA-400 jelű ioncsereelő-gyántát tartalmazó ioncsereelőre visszük fel, eluálószerként vizet alkalmazunk. Az eluátumot bepároljuk, így az 5-(4-metil-4-oxido-1-piperazinil)-11H-imidazo-[1,2-c]-[1,3]-benzodiazepint nyerjük, habsterű anyag alakjában. A termék szilikagéllal bevont lapon végzett vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálat során 0,173 Rf értéket mutat. Ebben az esetben futtatószerként metilén-klorid-metanol-vizes ammóniaoldat (150:50:1) elegyet alkalmazunk. Ez a termék a 9. példában leírt módszer szerint előállított termékkel azonos.

16. példa

8,57 g 5-metiltio-11H-imidazo-[1,2-c]-[1,3]-benzodiazepin, 3,38 g piperazin és 326 ml amilalkohol keverékét nitrogénatmoszférában 6 napon át forraljuk visszafolyatás közben, majd vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot metilén-kloridban oldjuk, az oldatot először 10%-os vizes kálium-karbonát-oldattal, majd nátrium-karbonát-oldattal mossuk, magnéziumszulfát felett szárítjuk, aktív-szénnel derítjük, majd szárazra pároljuk. A maradékot kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, 300 g szilikagéllal töltött oszlopon, eluálószerként metilén-klorid-metanol-vizes ammóniaoldat (150:50:1) elegyet alkalmazva. Így olajos anyag alakjában nyerjük az 5-(4H-1-piperazinil)-11H-imidazo-[1,2-c]-[1,3]-benzodiazepint. A keletkezett olajhoz acetonnal keverjük, majd maleinsavat adunk, így az 5-(4H-1-piperazinil)-11H-imidazo-[1,2-c]-[1,3]-benzodiazepin-biszmaleátot kapjuk. Olvadáspontja 171,5–173,5°.

17. példa

0,2 g 5-(4-etoxi-karbonil-1-piperazinil)-11H-imidazo-[1,2-c]-[1,3]-benzodiazepin, 10 ml tetrahidrofuran és 50 mg lítium-alumínium-hidrid keverékét egy éjszakan át forraljuk visszafolytatás és keverés közben. Ezután 0°-ra hűtjük le és a lítium-alumínium-hidrid feleslegét etil-acetát hozzáadásával semmisítjük meg. A reakcióelegyet hideg vízbe öntjük és etilacetáttal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat szárítjuk és szárazra pároljuk. Tisztítás (az 1. példában leírt módszer szerint) után az 5-(4-metil-1-piperazinil)-11H-imidazo-[1,2-c]-[1,3]-benzodiazepint nyerjük, mely azonos az 1. példában leírt módszer szerint előállított termékkel.

18. példa

0,1 g 5-(4 H-piperazinil)-11 H-imidazo-[1,2-c]-[1,3]-benzodiazepint, 0,058 g metil-jodidot, 0,16 g kálium-karbonátot és 1 ml dimetil-formamidot egy éjszakan át keverünk szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet hideg vízbe öntjük és háromszor extraháljuk etil-acetáttal. Az egyesített extraktumokat nátrium-karbonátdal oldattal mossuk, szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot az 1. példában leírt módszer szerint tisztítva nyerjük az 5-(4-metil-1-piperazinil)-11 H-imidazo-[1,2-c]-[1,3]-benzodiazepint, mely azonos az 1. példában leírt eljárás szerint előállított termékkel.

Elhárítási reakció patkányoknál

Az előzőekben leírt vizsgálati eljárásban a találmány szerinti új vegyületek az alábbi terápiás hatást mutatják:

Vegyület Példa sz.	Dózis mg/kg p. o.	Állatok száma	Hibás viselkedés száma (hordozóanyaghoz viszonyítva)		
			30 perc	90 perc	210 perc
1	10	6	+31	+13	+14
1	30	6	+44	+49	+40
5/2	30	3	+22	+19	+8
5/3	10	3	+10	+14	+15

Az elhárítási reakció csökkenése jelzi a neuroleptikus hatást, mely a hibás viselkedés számának növekedésében jelentkezik.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás (I) általános képletű új 5-diazaciklo-alkil-imidazo-[1,2-c]-[1,3]-benzodiazepinek, N-oxidjaik, valamint sóik előállítására, a képletben

R_1 hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport,
 C_nH_{2n} rövidszénláncú alkilénecsopott, amely a két nitrogénatomot 2—3 szénatommal választja el,

R_2 hidrogénatom, rövidszénláncú alkil-, rövidszénláncú alkoxi-karbonil- vagy hidroxi-rövidszénláncú alkilcsoport, ahol a rövidszénláncú alkilrész legalább 2 szénatomot tartalmaz és

5 R_3 hidrogénatom vagy halogénatom, azzal jellemezve, hogy

a) egy (II) általános képletű vegyületet — ahol X halogénatom, rövidszénláncú alkoxi-csoport, rövidszénláncú alkil-tio-csoport, cianáto- vagy tiocianáto-csoport és R_1 és R_3 a fent megadott jelentésű, egy (IV) általános képletű vegyülettel vagy ennek valamely alkálifém-származékával kondenzálunk, a (IV) képletben n és R_2 a fent megadott jelentésű; vagy

b) egy (VI) általános képletű vegyületet — ahol Z oxigénatom, kénatom vagy —NH-csoport, R_1 , R_2 , R_3 és C_nH_{2n} a fent megadott jelentésű — dehidratáló, dehidroszulfuráló vagy dezamináló körülmények között gyűrűzárási reakciónak vetünk alá, majd

kívánt esetben egy a) vagy b) eljárással kapott (I) általános képletű vegyületben, ahol R_2 hidrogénatomot vagy alkálifématomot jelent, és R_1 , R_3 és C_nH_{2n} a fenti jelentésű, az R_2 csoportot rövid szénláncú alkilcsoportra cseréljük vagy

egy kapott (I) általános képletű vegyületben, ahol R_2 alkoxi-karbonil-csoportot jelent és R_1 , R_3 és C_nH_{2n} a fenti jelentésű, az R_2 csoportot metilcsoporttá redukáljuk és/vagy

egy kapott (I) általános képletű vegyületet, ahol R_2 hidrogénatomtól eltérő jelentésű és R_1 , R_3 és C_nH_{2n} a fenti jelentésű, az R_2 csoportot metilcsoporttá redukáljuk és/vagy

30 jelentése a fenti, N-oxidá oxidálunk és/vagy egy kapott szabad vegyületet sóvá és/vagy egy kapott sót szabad vegyületté vagy más sóvá alakítunk.

2. Az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek, valamint sóik előállítására, amely képletben R_1 hidrogénatom vagy metilcsoport, R_2 hidrogénatom, metil-, etil-, propil- vagy 2-hidroxi-etil-csoport, R_3 hidrogénatom, fluoratom vagy klóratom és C_nH_{2n} etilénecsopott, azzal jellemezve, hogy kiindulási anyagként olyan (III) és (IV) vagy (VI) általános képletű vegyületet alkalmazunk, ahol R_1 , R_2 , R_3 és C_nH_{2n} a tárgyi körben, X és Z az 1. igénypontban megadott jelentésű.

3. Az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárás 5-(4-metil-1-piperazinil)-11H-imidazo-[1,2-c]-[1,3]-benzodiazepin és sói előállítására, azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk.

4. Az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárás 5-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazinil]-11H-imidazo-[1,2-c]-[1,3]-benzodiazepin és sói előállítására azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk.

5. Az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárás 5-(4-etoxi-karbonil-1-piperazinil)-11H-imidazo-[1,2-c]-[1,3]-benzodiazepin és sói előállítására, azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazunk.

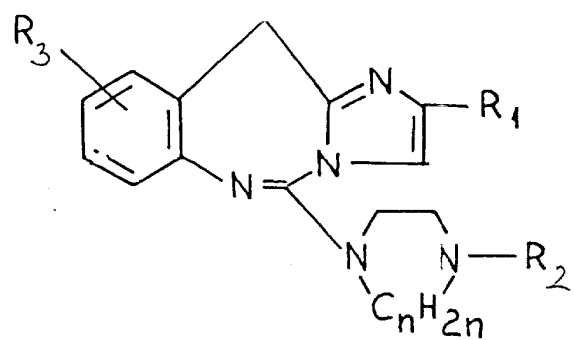
6. Eljárás pszichoaktív és antiallergiás hatású készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (I) általános képletű, az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárással előállított vegyületet — a képletben R_1 , R_2 , R_3 és C_nH_{2n} az 1. igénypontban megadott jelentésű — vagy annak N-oxidját vagy gyógyszerileg elfogadható sóját, adott esetben gyógyszerek előállításá-

nál szokásosan alkalmazott hordozóanyagokkal, kötőanyagokkal, csúsztatóanyagokkal, izesítőanyagokkal, adott esetben más, hasonló hatású, az (I) általánoskép-

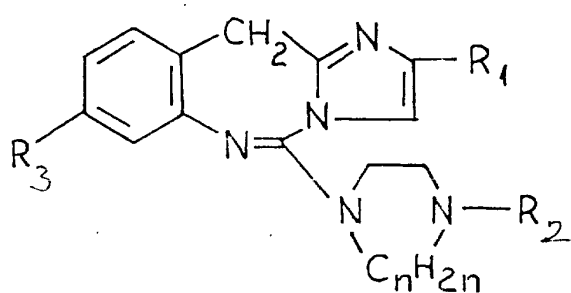
letű vegyületekkel szinergetikus hatást nem mutató készítményekkel kombinálva gyógyászati készítményé alakítjuk.

2 lap képlet-ekkel

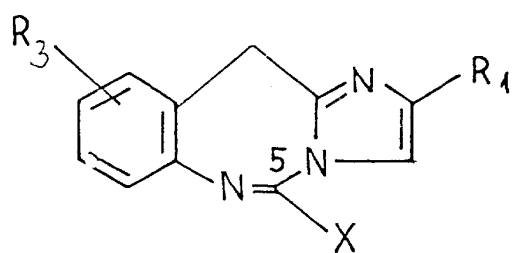
Kiadásért felel: a Közgazdasági és Jogi Könyvkiadó igazgatója



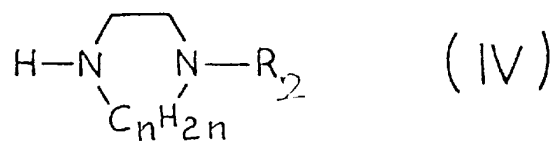
(I)



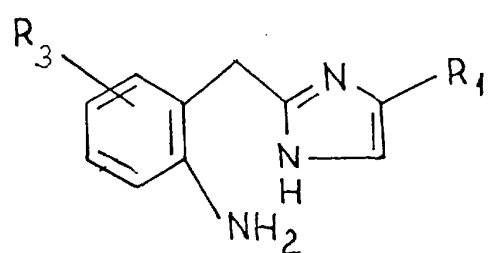
(II)



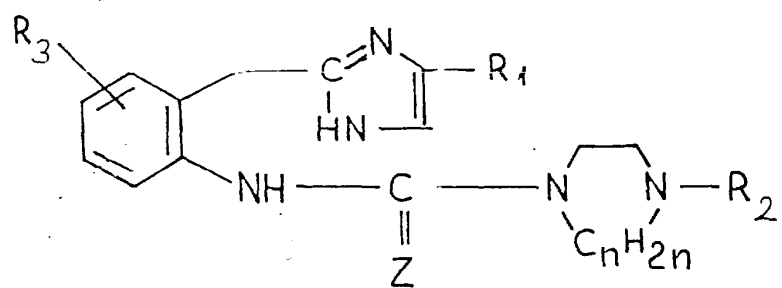
(III)



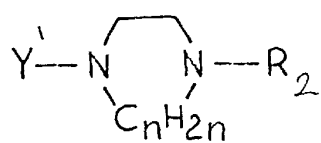
(IV)



(V)



(VI)



(VII)