



H U 0 0 0 2 2 5 1 0 0 B 1

(19) **HU****MAGYAR KÖZTÁRSASÁG**
Magyar Szabadalmi Hivatal(11) Lajstromszám: **225 100**(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 00 04994**(22) A bejelentés napja: **2000. 12. 21.**(40) A közzététel napja: **2002. 11. 28.**(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértékesítőben: **2006. 06. 28.**(51) Int. Cl.: **C07D 243/02** (2006.01)**A61K 31/551** (2006.01)**A61P 25/00** (2006.01)

(72) Feltalálók:

dr. Ling István 17%, Budapest (HU);
dr. Barkóczy József 17%, Budapest (HU);
Dr. Simig Gyula 10%, Budapest (HU);
dr. Greff Zoltán 3%, Budapest (HU);
Rátkai Zoltán 3%, Budapest (HU);
dr. Szabó Géza 10%, Budapest (HU);
dr. Végh Miklós 9,5%, Budapest (HU);
Gigler Gábor 8,5%, Budapest (HU);
Szénási Gábor 8%, Budapest (HU);
dr. Martonné Markó Bernadett 6,5%,
Budapest (HU);
dr. Lévy György 5%, Budakeszi (HU);
Dr. Hársing László Gábor 2,5%, Budapest (HU)

(73) Jogosult:

EGIS Gyógyszergyár Rt., Budapest (HU)

(54) **2,3-Benzodiazepinszármazékok, ilyen hatóanyagot tartalmazó
gyógyászati készítmények és alkalmazásuk**

(57) Kivonat

A találmány tárgyát új (I) általános képletű 2,3-benzodiazepinszármazékok és gyógyászatiilag alkalmas savaddíciós sóik, továbbá ilyen hatóanyagot tartalmazó gyógyászati készítmények képezik. A vegyületek nem kompetitív AMPA-antagonista hatásuknál fogva görcsgátló, izomrelaxáns és neuroprotektív hatással rendelkeznek.

Az (I) általános képletben

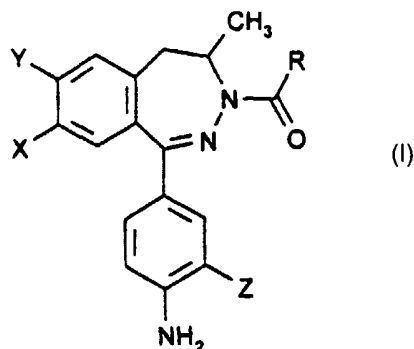
X jelentése hidrogénatom, klóratom vagy metoxicsop-

port,

Y jelentése hidrogénatom vagy halogénatom,

Z jelentése metilcsoport vagy klóratom,

R jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy egy

–NR¹R² általános képletű csoport, aholR¹ és R² jelentése, egymástól függetlenül, hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport, 1–4 szénatomos alkoxycsoport vagy 3–6 szénatomos cikloalkilcsoport.

HU 225 100 B1

A találmány tárgyát 2,3-benzodiazepinszármazékok, ilyen hatóanyagot tartalmazó gyógyászati készítmények és alkalmazásuk képezik. A vegyületek nem kompetitív AMPA-antagonista hatásuknál fogva görcsgátló, izomrelaxáns és neuroprotektív hatással rendelkeznek.

Közelebbről, a találmány az (I) általános képletű 2,3-benzodiazepinszármazékokra, ahol

X jelentése hidrogénatom, klóratom vagy metoxicsop-

port,

Y jelentése hidrogénatom vagy halogénatom,

Z jelentése metilcsoport vagy klóratom,

R jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy egy –NR¹R² általános képletű csoport, ahol

R¹ és R² jelentése, egymástól függetlenül, hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport, 1–4 szénatomos alkoxycsoport vagy 3–6 szénatomos cikloalkilcsoport,

és gyógyászatiilag alkalmas savaddíciós sóikra vonatkozik.

A központi idegrendszer legfontosabb serkentő-neurotranszmittere a glutaminsav. A glutaminsav neurotranszmitter-receptorai két csoportba oszthatók: az ionotrop (ioncsatornához kapcsolt) és a metabotrop receptorokra. Az ionotrop receptorok szerepet játszanak a központi idegrendszernek szinte minden folyamatában, így például a tanulás folyamataiban, a memória minden típusában, az akut és krónikus neurodegenerációval (illetve sejtpusztulással) járó folyamatokban. Ugyancsak szerepük van a fájdalomérzetben, motoros

funkcióban, vizeleési reflexben és a kardiovaszkuláris homeosztázisban. Az ionotrop serkentőreceptoroknak két fő típusa létezik: az NMDA és az AMPA/kainát típusú receptor. Az AMPA/kainát típusú receptorok elsősorban az úgynevezett gyors szinaptikus folyamatokért felelősek, míg az NMDA-receptorok a gyors szinaptikus folyamatok által előkészített lassú szinaptikus folyamatokat szabályozzák. Az AMPA/kainát típusú receptorok antagonistái tehát közvetve az NMDA-receptorok működését is befolyásolhatják. Az eddigiekből következik, hogy az AMPA/kainát receptorok antagonistáival a központi idegrendszer és az egész szervezet számos folyamata szabályozható.

Kétféle AMPA/kainát receptorantagonista létezik: kompetitív és nem kompetitív antagonisták. A nem kompetitív antagonisták a gátlás eltérő jellege miatt előnyösebbek a kompetitív antagonistáknál. A nem kompetitív antagonisták első képviselője a mintegy 15 éve szintetizált 1-(4-amino-fenil)-4-metil-7,8-metilén-dioxi-5H-2,3-benzodiazepin. E vegyület felfedezése óta számos nem kompetitív AMPA-kainát antagonisták 2,3-benzodiazepint állítottak elő [Donevan, S. D. és munkatársai, J. Pharmacol. Exp. Ther., 271, 25–29 (1994); Vizi, E. S. és munkatársai, CNS Drug Reviews, 2, 91–126 (1996)].

Az AMPA/kainát receptoron nem kompetitív antagonisták hatású 2,3-benzodiazepinek terápiás felhasználása rendkívül sokrétű. Felhasználhatók neuroprotektív szerként különféle akut és krónikus neurodege-

nerációval járó tünet esetén (Parkinson-kór, Alzheimer-kór, gutaütés stb.), továbbá számos tünet javítására, így például epilepsziában, görcsoldásra, fájdalomcsillapításra, a hányás befolyásolásában, skizofréniában, migrénben, valamint anxiolitikumként [Tarnawa, I. és Vizi, E. S., Restorative Neurol. Neurosci., 13, 41–57 (1998)].

A P 97 00688 asz. magyar szabadalmi bejelentés és a megfelelő 2 311 779 számú nagy-britanniai szabadalmi leírás többek között 1-(4-amino-fenil)-3-alkanoil-4-metil-3H-2,3-benzodiazepin-származékokat ismert, amelyek 7-es és/vagy 8-as helyzetben klóratomot is tartalmazhatnak. Az ismert vegyületek görcsgátló, izomrelaxáns és neuroprotektív hatással rendelkeznek, és felhasználhatók neurológiai és pszichiátriai zavarok kezelésére.

A fenti anteriorításban igényelt vegyületkör kiterjed olyan vegyületekre is, amelyeknél az 1-es helyzetben kapcsolódó fenilcsoport a 4-es helyzetű aminocsoport mellett 3-as helyzetben halogénatomot vagy 1–4 szénatomos alkilcsoportot tartalmaz, ilyen vegyületeket azonban példaszerűen nem ismertettek, sem azonosítási adataikat, sem biológiai hatásukat nem írták le. Ezért a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek újak.

Vizsgálataink során azt tapasztaltuk, hogy az állati szervezetben lejátszódó metabolizmus folyamán a fenti ismert vegyületek beadása esetén először az 1-es helyzetben kapcsolódó fenilcsoport 4-es helyzetű aminocsoportja acetileződik (a továbbiakban ezt N-acetileződésnek nevezzük). Az N-acetileződés következtében a vegyületek terápiás hatása lecsökken. Tekintettel arra, hogy az emberek egy része gyors, másik része viszont lassú acetilező fenotípusú, nehéz a megfelelő terápiás dózis meghatározása a kezelésüknél. Ezért a találmány célja olyan 2,3-benzodiazepinszármazékok biztosítása, amelyeknél az N-acetileződés csökkentett mértékű, mivel ezáltal lényegében azonos dózisú hatóanyaggal kezelhetjük a gyors, illetve lassú acetilező fenotípusú embereket.

Meglepő módon azt találtuk, hogy a fenti célt elérjük a találmány szerinti vegyületekkel, amelyek 1-es helyzetű fenilcsoportja a 4-es helyzetű aminocsoport-hoz képest orto-helyzetben metilcsoportot vagy klóratomot is tartalmaz, mivel ez az orto-helyzetű helyettesítés jelentősen csökkenti az N-acetileződést. A gátolt N-acetileződés következtében az állatkísérletekben az új vegyületek némely hatása erősebb és tartósabb, mint a megfelelő ismert vegyületé.

Tapasztalatainkat az alábbi kísérleteinkkel igazoljuk, ahol a következő (I) általános képletű vegyületeket és a megfelelő 1-(4-amino-fenil)-analógokat mint ismert összehasonlító vegyületeket használtuk:

1.= 1. példa szerinti vegyület, azaz 3-acetil-1-(4-amino-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-8-klór-4-metil-3H-2,3-benzodiazepin,

1a.= 1-(4-amino-fenil)-analóg, azaz 3-acetil-1-(4-amino-fenil)-4,5-dihidro-8-klór-4-metil-3H-2,3-benzodiazepin,

2.= 2. példa szerinti vegyület, azaz 1-(4-amino-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-8-klór-4-metil-3-propionil-3H-2,3-benzodiazepin,

2a.= 1-(4-amino-fenil)-analóg, azaz 1-(4-amino-fenil)-4,5-dihidro-8-klór-4-metil-3-propionil-3H-2,3-benzodiazepin,

3.= 3. példa szerinti vegyület, azaz 3-acetil-1-(4-amino-3-klór-fenil)-4,5-dihidro-8-klór-4-metil-3H-2,3-benzodiazepin,

3a.= 1-(4-amino-fenil)-analóg, azaz 3-acetil-1-(4-amino-fenil)-4,5-dihidro-8-klór-4-metil-3H-2,3-benzodiazepin,

4.= 4. példa szerinti vegyület, azaz 3-acetil-1-(4-amino-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-7,8-diklór-4-metil-3H-2,3-benzodiazepin,

4a.= 1-(4-amino-fenil)-analóg, azaz 3-acetil-1-(4-amino-fenil)-4,5-dihidro-7,8-diklór-4-metil-3H-2,3-benzodiazepin,

5.= 5. példa szerinti vegyület, azaz 1-(4-amino-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-7,8-diklór-4-metil-3-propionil-3H-2,3-benzodiazepin,

5a.= 1-(4-amino-fenil)-analóg, azaz 1-(4-amino-fenil)-4,5-dihidro-7,8-diklór-4-metil-3-propionil-3H-2,3-benzodiazepin.

Az N-acetileződés sebességének csökkenése orto-helyzetű helyettesítés hatására

Wistar-patkányok májából készített szeleteket 37 °C-on inkubáltunk oxigenált Krebs–Ringer-oldatban 50 µM mennyiségű vizsgált 2,3-benzodiazepinszármazék jelenlétében. Az inkubációs elegyből 0,5 ml mintát vettünk a vizsgálat kezdetén, majd 30 és 60 perc elteltével. A vérplazmafehérjét perklórsavval kicsaptuk, majd lúgosítás után kloroformmal extraháltuk a 2,3-benzodiazepinszármazékokat. A kloroformos oldatot szárazra pároltuk, a maradékot a megfelelő eluálószerben oldottuk, és a felhasznált 2,3-benzodiazepinszármazékot, valamint az N-acetil-metabolitját nagynyomású folyadékkromatográfián meghatároztuk (Beckman System Gold HPLC, C-18 fordított fázisú oszlop) UV-detektor (240 nm) alkalmazásával. A vegyületek optimális szétválasztásához eltérő eluálószerket használtunk. Az 1. példa szerinti vegyület és a megfelelő, 1-(4-amino-fenil)-analóg esetén az eluálószer 50% 2 mM heptafluor-vajsav, 25% metanol és 25% acetonitril elegye volt. A 3. példa szerinti vegyületnél és a megfelelő, 1-(4-amino-fenil)-analógnál az eluálószer 50% 2 mM heptafluor-vajsav, 20% metanol és 30% acetonitril elegye volt. A 4. példa szerinti vegyületnél és a megfelelő, 1-(4-amino-fenil)-analógnál az eluálószer 50% 2 mM heptafluor-vajsav és 50% acetonitril elegyből állt.

Az adott időben vett minta N-acetil-metabolit-tartalmát úgy számítottuk ki százalékban, hogy a metabolitnak megfelelő csúcs alatti terület százszorosát elosztottuk a felhasznált 2,3-benzodiazepinszármazéknak megfelelő csúcs alatti terület és az N-acetil-metabolitnak megfelelő csúcs területének összegével. A kapott eredményeket az 1. táblázat tartalmazza, amelyben feltüntetjük a 0, 30 és 60 perc elteltével mért koncentrációkat.

1. táblázat

Felhasznált vegyület (példa száma)	Inkubációs idő, perc	N-acetil-metabolit mennyisége, %
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

Az 1. táblázatból jól látható, hogy a vizsgált (I) általános képletű vegyületek 1 óra alatt csak elhanyagolható mértékben N-acetileződnek, szemben a megfelelő 1-(4-amino-fenil)-analógokkal, amelyeknél az N-acetil-metabolit mennyisége 1 óra alatt általában 31%. Az aminocsoporthoz képest orto-helyzetű metilcsoport vagy klóratom jelenléte tehát jelentősen gátolja az aminocsoport N-acetileződését.

Neuroprotektív hatás magnézium-kloriddal kiváltott globális agyi ischaemiában egéren

A vizsgálatot 10-10 db, 20–25 g tömegű hím NMRI egérből álló csoportokkal végeztük. A vizsgálandó vegyületeket 5 térfogatrészes 5 M vizes sósavoldat és 95 térfogatrészes víz elegyében oldottuk, majd az oldat pH-értékét 3-ra állítottuk be 1 M vizes nátrium-hidroxid-oldat hozzáadásával. A kapott oldatot adtuk be az állatoknak intraperitoneálisan 10 ml/kg térfogatban. Minden egyes vegyületet négy különféle, növekvő dózisban vizsgáltunk, egy további állatcsoportot pedig csak a vivőanyaggal kezeltünk (ez volt a kontrollcsoport). A kezelés után 30 perccel valamennyi egérnek feltöltött vizes magnézium-klorid-oldatot adtunk be intravénásan 5 ml/kg térfogatban, ami azonnali szívmegállást és teljes agyi ischaemiát okozott. A túlélési idő (a magnézium-klorid befecskendezése és az utolsó megfigyelhető lélegzetvétel közötti idő) megnövelését tekintettük a neuroprotektív hatás mértékének Berga és munkatársai nyomán [Berga, P. és munkatársai, Synergistic interactions between piracetam and dihydroergocristine in some animal models of cerebral hypo-

xia and ischaemia, *Arzneim.-Forsch.*, 36, 1314–1320 (1986)]. Kiszámítottuk a túlélési idő kontrollcsoportéhoz viszonyított változását százalékban, majd a kapott értékekből lineáris regressziós analízissel meghatároztuk azt a dózist, amely a túlélést 50%-kal meghosszabbítja (PD_{50}). A kapott eredményeket a 2. táblázatban mutatjuk be.

2. táblázat

Vegyület (példa száma)	PD_{50} , mg/kg
1.	4,6
1a.	10,4
4.	9,0
4a.	11,0
5.	12,3
5a.	14,6

A 2. táblázatból kitűnik, hogy a vizsgált (I) általános képletű vegyületek PD_{50} -értéke kisebb, mint a megfelelő, 1-(4-amino-fenil)-analógoké. Ez azt jelenti, hogy az aminocsoporthoz képest orto-helyzetben jelen levő helyettesítő növeli a vegyületek neuroprotektív hatását.

A hatástartam meghatározása patkányon a testhőmérséklet csökkenése alapján

Egy héttel a kezelés megkezdése előtt 6 db hím Wistar-patkányt elaltattunk pentobarbital-nátrium [5-etil-5-(1-metil-butil)-barbitursav-nátriumsó] 60 mg/kg dózisának intraperitoneális beadásával. Mindegyik állatnál a hashártyaűrbe TL11M2C50-PXT vagy TA10-TA-F40 típusú rádióadót (gyártó: Data Sciences International, St. Paul, Minnesota, USA) ültettünk be steril körülmények között, sebészeti módszerekkel. A készülék lehetővé tette a testhőmérséklet folyamatos mérését. A beültetés után a patkányokat antibiotikummal kezeltük (1 ml/kg im. dózisban benzatin-benzil-penicillint adtunk be). (A benzatin-benzil-penicillin kémiai neve: [2S-(2 α ,5 α ,6 β)]-3,3-dimetil-7-oxo-6-[(fenoxi-acetil)-amino]-4-tia-1-aza-biciklo[3.2.0]heptán-2-karbonsav.) Az állatokat külön-külön tartottuk 2-es típusú műanyag patkányketrecekben, ahol szabadon hozzájuthattak a táplálékhoz és az ivóvízhez.

A vizsgálandó vegyületeket 5 térfogatrészt 5 M vizes sósavoldat és 95 térfogatrészt víz elegyében oldottuk, majd az oldat pH-értékét 3-ra állítottuk be 1 M vizes nátrium-hidroxid-oldat hozzáadásával. A kapott oldatot adtuk be az állatoknak intraperitoneálisan 10 ml/kg dózisban.

A rádióadók által sugárzott jeleket az egyes ketrecek alatt elhelyezett RLA1000 vagy RLA2000 típusú jelfogókkal detektáltuk. Az adatokat Dataquest IV számítógépes adatfeldolgozó rendszerrel gyűjtöttük össze. A számítógépet úgy állítottuk be, hogy kétpercenként 10 másodpercig regisztrálja a testhőmérsékletet. 30 perces időszakokra számítottunk átlagot 1 napon át, a Dataquest IV rendszer „sort utility” részprogramját használva. A kiértékelőrutin felső és alsó határértékét úgy állítottuk be, hogy kizárjuk a biológiailag va-

lószerűtlen értékeket. Az egyes állatok testhőmérsékletét leíró görbéket átlagoltuk a hat patkányra.

Maximális hatásnak (PE) azt az értéket tekintettük, amely a testhőmérséklet maximális csökkenését mutatta a kezelést megelőző utolsó testhőmérséklet-értékhez (kontrollérték) képest. A kapott PE értékeket a 3. táblázat tartalmazza. Az átlagértékek felhasználásával meghatároztuk a vegyületek hatástartamát (D). Ez az az időtartam, amely a kezelés kezdetétől eltelik, amíg a testhőmérséklet visszatér a kontrollértékhez. A kapott D értékek a 4. táblázatban láthatók.

3. táblázat

Vegyület (példa száma)	PE, Δ °C
1.	-2,34
1a.	
2.	-2,04
2a.	-1,87
4.	-3,09
4a.	-1,72

4. táblázat

Vegyület (példa száma)	D, óra
1.	20
1a.	
2.	6
2a.	4
4.	19
4a.	3,5

A 3., illetve 4. táblázat adataiból jól látható, hogy a testhőmérséklet maximális csökkenése nagyobb, a hatástartam pedig hosszabb azoknál a vegyületeknél, amelyek az aminocsoporthoz képest orto-helyzetben helyettesítőt tartalmaznak. Ez azt jelenti, hogy az (I) általános képletű vegyületek hatása erősebb és tartósabb, mint az ismert vegyületeké.

Az (I) általános képletű vegyületek görcsgátló, izomrelaxáns és neuroprotektív hatással rendelkeznek, és potenciálisan minden olyan betegség és tünet kezelése vagy megelőzése esetén alkalmazhatók, amikor a serkentő aminosavreceptorok gátlása előnyös. A találmány szerinti vegyületek tehát előnyösen használhatók fel minden olyan esetben, amikor az AMPA/kainát nem kompetitív 2,3-benzodiazepin típusú antagonisták hatásosak, így például az alábbi betegségeknél: neuroprotektív szerként mindenféle akut és krónikus neurodegenerációval járó tünet esetén, mint Parkinson-kór, Alzheimer-kór, amiotrofikus laterálszklerózis, gutaütés, akut fejsérülés stb., alkalmazhatók továbbá számos tünet javítására például az epilepsziában, görcsoldásban, fájdalomcsillapításban, a hányás befolyásolásában, skizofréniában, migrén és vizezési problémák esetén, valamint a gyógyszer-visszavonási tünetek enyhítésére.

A leírásban és az igénypontokban halogénatomon különösen fluoratomot, klóratomot, brómatomot vagy jódatomot, előnyösen klóratomot értünk.

Az 1–4 szénatomos alkilcsoport metilcsoport, etilcsoport, izopropilcsoport, n-propil-csoport, n-butil-csoport, szek-butil-csoport, izobutilcsoport vagy terc-butil-csoport, előnyösen metilcsoport vagy etilcsoport.

Az 1–4 szénatomos alkoxics csoport általában metoxics csoport, etoxics csoport, izopropoxics csoport, n-propoxi-csoport vagy n-butoxi-csoport, előnyösen metoxics csoport.

A 3–6 szénatomos cikloalkilcsoport többnyire ciklopropilcsoport, ciklopentilcsoport vagy ciklohexilcsoport.

Az (I) általános képletű 2,3-benzodiazepinszármazékok gyógyászati lag alkalmas savaddíciós sóin a szerves savakkal, például sósavval, bróm-hidrogénsavval, kénsavval, foszforsavval stb., vagy a szerves savakkal, például hangyasavval, ecetsavval, fumársavval, tejsavval, borkósavval, borostyánkőssavval, citromsavval, benzolszulfonsavval, p-toluolszulfonsavval, metánszulfonsavval stb. alkotott nem toxikus sóit értjük.

A királis centrum jelenléte miatt az (I) általános képletű vegyületek optikailag aktív izomerek és ezek elegyei alakjában lehetnek jelen. Bizonyos helyettesítők jelenléte esetén geometriai izoméria vagy tautoméria felléphet az (I) általános képletű vegyületeknél. A találmány az (I) általános képletű 2,3-benzodiazepinszármazékok valamennyi izomerjére és ezek tetszőleges elegyeire kiterjed.

A találmány szerinti 2,3-benzodiazepinszármazékok közül előnyösek azok, ahol az (I) általános képletben

X jelentése klóratom,

Y jelentése hidrogénatom, klóratom vagy brómatom,

R jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport,

Z jelentése metilcsoport vagy klóratom,

és gyógyászati lag alkalmas savaddíciós sóik.

Különösen előnyösek azok az (I) általános képletű 2,3-benzodiazepinszármazékok, ahol

X jelentése klóratom,

Y jelentése hidrogénatom vagy klóratom,

R jelentése metilcsoport,

Z jelentése metilcsoport vagy klóratom,

és gyógyászati lag alkalmas savaddíciós sóik.

Az (I) általános képletű vegyületeket a P 97 00688 asz. magyar szabadalmi bejelentésből ismert eljárásokkal állíthatjuk elő. Célszerűen úgy járunk el, hogy az aminocsoport helyén nitrocsoporthat tartalmazó (I) általános képletű vegyületet önmagában ismert módon redukáljuk, például ön(II)-kloriddal, nátrium-ditionittal vagy katalitikus hidrogénezéssel például Raney-nikkel-, palládium- vagy platinakatalizátor jelenlétében, hidrogénforrásként hidrogéngázt, hidrazint, hidrazinhidrátot, hangyasavat, trialkil-ammónium-formiátot vagy alkálifém-formiátot használva. Az aminocsoport helyén nitrocsoporthat tartalmazó (I) általános képletű vegyületet szintén a P 97 00688 asz. magyar szabadalmi bejelentésből ismert eljárásokkal állíthatjuk elő.

A találmány tárgya továbbá gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként valamely (I) általános képletű 2,3-benzodiazepinszármazékot vagy gyógyászati lag alkalmas savaddíciós sóját tartalmazza a gyógyszerkészítésben szokásosan alkalmazott vivőanyagok mellett.

A találmány szerinti gyógyászati készítmény a hatóanyagot általában 0,1–95 tömeg%, előnyösen 1–50 tömeg%, célszerűen 5–30 tömeg% mennyiségben tartalmazza.

A gyógyászati készítmény perorális, parenterális, rektális vagy transzdermális beadásra vagy helyi kezelésre alkalmas, szilárd vagy folyékony készítmény lehet.

A perorálisan beadható szilárd gyógyászati készítmények lehetnek porok, kapszulák, tabletták, filmbevonatú tabletták, mikrokapszulák stb., és vivőanyagként tartalmazhatnak kötőanyagokat, például zselatint, szorbitot, poli(vinil-pirrolidon)-t stb.; töltőanyagokat, például laktózt, glukózt, keményítőt, kalcium-foszfátot stb.; tabletázási segédanyagokat, például magnézium-sztearátot, talkumot, polietilénlikolt, szilícium-dioxidot stb.; nedvesítőszerket, például nátrium-lauril-szulfátot stb.

A perorálisan beadható folyékony gyógyászati készítmények oldatok, szuszpenziók vagy emulziók, amelyek vivőanyagként például szuszpendálószer, így zselatint, karboxi-metil-cellulózt stb.; emulgeálószer, így szorbitán-monooleátot stb.; oldószer, így vizet, olajokat, glicerint, propilénlikolt, etanolt; tartósítószerket, így p-hidroxi-benzoessav-metil- vagy -propil-észtert stb. tartalmaznak.

A parenterálisan beadható gyógyászati készítmények általában a hatóanyag steril oldatából állnak.

A fentebb példaként megemlített és az egyéb adagolási formák önmagukban ismertek, lásd például Remington's Pharmaceutical Sciences, 18. kiadás, Mack Publishing Co., Easton, USA (1990) kézikönyvet.

A gyógyászati készítmény többnyire egységnyi dózist tartalmaz. Jellemző napi dózis felnőtt személy számára 0,1–1000 mg (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászati lag alkalmas savaddíciós sója 1 kg testtömegre számítva. A napi dózis egy vagy több részletben adható be. A tényleges dózis számos tényezőtől függ, és az orvos állapítja meg.

A gyógyászati készítményt az (I) általános képletű vegyületből vagy gyógyászati lag alkalmas savaddíciós sójából álló hatóanyag és egy vagy több vivőanyag összekeverésével, majd a kapott keverék önmagában ismert módon gyógyászati készítménnyé való alakításával állítjuk elő. Az alkalmazható módszerek a szakirodalomból, például a fentebb említett Remington's Pharmaceutical Sciences kézikönyvből ismertek.

A találmány szerinti előnyös gyógyászati készítmény hatóanyagként egy (I) általános képletű 2,3-benzodiazepinszármazékot, ahol

X jelentése klóratom,

Y jelentése hidrogénatom, klóratom vagy brómatom,

R jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport,

Z jelentése metilcsoport vagy klóratom,

vagy gyógyászati lag alkalmas savaddíciós sóját tartalmazza.

Különösen előnyösen a találmány szerinti gyógyászati készítmény hatóanyaga, egy (I) általános képletű 2,3-benzodiazepinszármazék, ahol

X jelentése klóratom,

Y jelentése hidrogénatom vagy klóratom,

R jelentése metilcsoport,

Z jelentése metilcsoport vagy klóratom,

vagy gyógyszerileg alkalmas savaddíciós sója.

Továbbá szintén a találmány tárgyát képezi az (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyszerileg alkalmas savaddíciós sóik felhasználása akut és krónikus neurodegenerációval járó tünetek, különösen Parkinson-kór, Alzheimer-kór, amiotrofikus laterálszklerózis, gutaütés, akut fejsérülés, epilepszia, skizofrénia kezelésére, görcsoldásra, fájdalomcsillapításra, hányás befolyásolására, migrén ellen, vizeleti problémák kezelésére, gyógyszer-visszavonási tünetek enyhítésére szolgáló vagy anxiolitikus hatású gyógyászati készítmények előállítására.

A találmányt az alábbi példák segítségével részletesen ismertetjük.

1. példa

(±)-3-Acetil-1-(4-amino-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-8-klór-4-metil-3H-2,3-benzodiazepin

3,7 g (10 mmol) (±)-3-acetil-4,5-dihidro-8-klór-4-metil-1-(3-metil-4-nitro-fenil)-3H-2,3-benzodiazepint 75 cm³ metanol és 38 cm³ diklór-metán elegyében oldunk, majd hozzáadunk 3,0 g nedves Raney-nikkel-katalizátort és élénk keverés mellett 1,7 cm³ (35 mmol) 98%-os hidrazinhidrátot. További 45 perces keverés után a katalizátort kiszűrjük, diklór-metánnal átmossuk, a szűrletet bepároljuk, és a maradékot 50 cm³ vízzel eldörzsölve megszilárdítjuk. A nyersterméket szilikagél oszlopon etil-acetát-hexán eleggyel kromatográfiásan megtisztítjuk, és a terméket etanolból átkristályosítjuk. Így 1,67 g (49%) halványsárga cím szerinti vegyületet kapunk, amely 180–182 °C-on olvad.

Elemanalízis: C₁₉H₂₀ClN₃O (341,844)

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

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

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,48 (d, J=1,3 Hz, 1H), 7,35 (dd, J₁=2,1 Hz, J₂=8,1 Hz, 1H), 7,28 (dd, J₁=2,0 Hz, J₂=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, J₁=5,5 Hz, J₂=13,7 Hz, 1H), 2,65 (dd, J₁=12,0 Hz, J₂=13,6 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,30 (d, J=6,4 Hz, 3H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 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.

2. példa

(±)-1-(4-Amino-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-8-klór-4-metil-3-propionil-3H-2,3-benzodiazepin

3,86 g (10 mmol) (±)-4,5-dihidro-8-klór-4-metil-1-(3-metil-4-nitro-fenil)-3-propionil-3H-2,3-benzodiaze-

pint 80 cm³ metanol és 13 cm³ diklór-metán elegyében oldunk, majd hozzáadunk 3,0 g nedves Raney-nikkel-katalizátort és élénk keverés mellett 1,7 cm³ (35 mmol) 98%-os hidrazinhidrátot. További 45 perces keverés után a katalizátort kiszűrjük, diklór-metánnal átmossuk, a szűrletet bepároljuk, és a maradékot 50 cm³ vízzel eldörzsölve megszilárdítjuk. A nyersterméket szilikagél oszlopon etil-acetát-hexán eleggyel kromatográfiásan megtisztítjuk, és a terméket acetonitrilből átkristályosítjuk. Így 1,99 g (56%) krémszínű cím szerinti vegyületet kapunk, amely 152–154 °C-on olvad.

Elemanalízis: C₂₀H₂₂ClN₃O (355,871)

számított: C 67,50%, H 6,23%, N 11,81%,
Cl 9,96%

mért: C %, H %, N %,
Cl %

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,47 (d, J=1,1 Hz, 1H), 7,34 (dd, J₁=2,1 Hz, J₂=8,1 Hz, 1H), 7,29 (dd, J₁=2,0 Hz, J₂=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, J₁=5,6 Hz, J₂=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).

¹³C-NMR (CDCl₃): 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.

3. példa

(±)-3-Acetil-1-(4-amino-3-klór-fenil)-4,5-dihidro-8-klór-4-metil-3H-2,3-benzodiazepin

3,93 g (10 mmol) (±)-3-acetil-4,5-dihidro-8-klór-1-(3-klór-4-nitro-fenil)-4-metil-3H-2,3-benzodiazepint 30 cm³ metanol és 30 cm³ diklór-metán elegyében oldunk, majd hozzáadunk 3,0 g nedves Raney-nikkel-katalizátort és élénk keverés mellett 1,7 cm³ (35 mmol) 98%-os hidrazinhidrátot. További 45 perces keverés után a katalizátort kiszűrjük, diklór-metánnal átmossuk, a szűrletet bepároljuk, és a maradékot 50 cm³ vízzel eldörzsölve megszilárdítjuk. A nyersterméket szilikagél oszlopon etil-acetát-hexán eleggyel kromatográfiásan megtisztítjuk, és a terméket etil-acetát-hexán elegyből átkristályosítjuk. Így 1,08 g (30%) sárga cím szerinti vegyületet kapunk, amely 143–144 °C-on olvad.

Elemanalízis: C₁₈H₁₇Cl₂N₃O (362,262)

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

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

¹H-NMR (CDCl₃): 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, J₁=5,1 Hz, J₂=13,9 Hz, 1H), 2,66 (dd, J₁=11,4 Hz, J₂=13,8 Hz, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,26 (d, J=6,4 Hz, 3H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 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.

4. példa

(±)-3-Acetil-1-(4-amino-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-7,8-diklór-4-metil-3H-2,3-benzodiazepin

4,06 g (10 mmol) (±)-3-acetil-4,5-dihidro-7,8-diklór-1-(3-metil-4-nitro-fenil)-4-metil-3H-2,3-benzodiazepint 55 cm³ metanol és 55 cm³ diklór-metán elegyében oldunk, majd hozzáadunk 3,0 g nedves Raney-nikkel-katalizátort és élénk keverés mellett 1,7 cm³ (35 mmol) 98%-os hidrazinhidrátot. További 45 perces keverés után a katalizátort kiszűrjük, diklór-metánnal átmossuk, a szűrletet bepároljuk, és a maradékot 50 cm³ vízzel eldörzsölve megszilárdítjuk. A nyersterméket etil-acetát-hexán elegyből átkristályosítjuk. Így 3,27 g (87%) okkersárga cím szerinti vegyületet kapunk, amely 127–129 °C-on olvad.

Elemanalízis: C₁₉H₁₉Cl₂N₃O (376,289)

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

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

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,45 (~s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,28 (dd, J₁=2,0 Hz, J₂=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, J₁=5,5 Hz, J₂=13,8 Hz, 1H), 2,65 (dd, J₁=11,8 Hz, J₂=13,5 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,29 (d, J=6,4 Hz, 3H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 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, 18,30, 17,32.

5. példa

(±)-1-(4-Amino-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-7,8-diklór-4-metil-3-propionil-3H-2,3-benzodiazepin

4,2 g (10 mmol) (±)-4,5-dihidro-7,8-diklór-4-metil-1-(3-metil-4-nitro-fenil)-3-propionil-3H-2,3-benzodiazepint 40 cm³ metanol és 40 cm³ diklór-metán elegyében oldunk, majd hozzáadunk 3,0 g nedves Raney-nikkel-katalizátort és élénk keverés mellett 1,7 cm³ (35 mmol) 98%-os hidrazinhidrátot. További 45 perces keverés után a katalizátort kiszűrjük, diklór-metánnal átmossuk, a szűrletet bepároljuk, és a maradékot 50 cm³ vízzel eldörzsölve megszilárdítjuk. A nyersterméket szilikagél oszlopon etil-acetát-hexán eleggyel kromatográfiásan megtisztítjuk, és a terméket acetonnitrilből átkristályosítjuk. Így 1,99 g (56%) világos-sárga cím szerinti vegyületet kapunk, amely 106–108 °C-on olvad.

Elemanalízis: C₂₀H₂₁Cl₂N₃O (390,316)

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

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

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,45 (d, J=1,1 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,28 (dd, J₁=2,1 Hz, J₂=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, J₁=5,6 Hz, J₂=13,8 Hz, 1H), 2,64 (dd, J₁=11,9 Hz, J₂=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).

¹³C-NMR (CDCl₃): 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.

6. példa

(±)-3-Acetil-1-(4-amino-3-klór-fenil)-4,5-dihidro-7,8-diklór-4-metil-3H-2,3-benzodiazepin

4,26 g (10 mmol) (±)-3-acetil-4,5-dihidro-7,8-diklór-1-(3-klór-4-nitro-fenil)-4-metil-3H-2,3-benzodiazepint 40 cm³ metanol és 40 cm³ diklór-metán elegyében oldunk, majd hozzáadunk 3,0 g nedves Raney-nikkel-katalizátort és élénk keverés mellett 1,7 cm³ (35 mmol) 98%-os hidrazinhidrátot. További 45 perces keverés után a katalizátort kiszűrjük, diklór-metánnal átmossuk, a szűrletet bepároljuk, és a maradékot 50 cm³ vízzel eldörzsölve megszilárdítjuk. A nyersterméket acetonnitrilből átkristályosítjuk. Így 2,80 g (71%) vajszerű cím szerinti vegyületet kapunk, amely 208–210 °C-on olvad.

Elemanalízis: C₁₈H₁₆Cl₃N₃O (396,707)

számított: C 54,50%, H 4,07%, N 10,59%,
Cl 26,81%

mért: C 54,26%, H 4,14%, N 10,48%,
Cl 26,28%

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,62 (d, J=1,9 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,32 (dd, J₁=2,0 Hz, J₂=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, J₁=5,1 Hz, J₂=13,9 Hz, 1H), 2,66 (dd, J₁=11,2 Hz, J₂=13,8 Hz, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,25 (d, J=6,4 Hz, 3H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 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.

7. példa

(±)-3-Acetil-1-(4-amino-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-4-metil-8-metoxi-3H-2,3-benzodiazepin

4,46 g (10 mmol) (±)-3-acetil-7-bróm-4,5-dihidro-1-(3-metil-4-nitro-fenil)-4-metil-8-metoxi-3H-2,3-benzodiazepint 190 cm³ metil-celloszolvaiban oldunk, hozzáadunk 2,1 g (15 mmol) kálium-karbonátot és 1,8 g 10%-os csontszén-palládiumkatalizátort, majd élénk keverés mellett 1,95 cm³ (40 mmol) 98%-os hidrazinhidrátot. A reakcióelegyet 100 °C-on 1 órát keverjük, azután a katalizátort kiszűrjük, a szűrletet bepároljuk, és a maradékot 50 cm³ vízzel eldörzsölve megszilárdítjuk. A nyersterméket szilikagél oszlopon etil-acetát-hexán eleggyel kromatográfiásan megtisztítjuk, és a terméket acetonnitrilből átkristályosítjuk. Így 1,6 g (47%) krémszínű cím szerinti vegyületet kapunk, amely 169–171 °C-on olvad.

Elemanalízis: C₂₀H₂₃N₃O₂ (337,425)

számított: C 71,19%, H 6,87%, N 12,45%
mért: C 71,69%, H 6,74%, N 12,34%

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,51 (bs, 1H), 7,33 (dd, J₁=1,8 Hz, J₂=8,1 Hz, 1H), 7,19 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,91 (dd, J₁=2,9 Hz, J₂=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).

¹³C-NMR (CDCl₃): 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.

8. példa

(±)-3-Acetil-1-(4-amino-3-klór-fenil)-4,5-dihidro-4-metil-8-metoxi-3H-2,3-benzodiazepin

4,66 g (10 mmol) (±)-3-acetil-7-bróm-4,5-dihidro-1-(3-klór-4-nitro-fenil)-4-metil-8-metoxi-3H-2,3-benzodiazepint 190 cm³ metil-celloszolvból oldunk, hozzáadunk 2,1 g (15 mmol) kálium-karbonátot és 1,8 g 10%-os csontszén-palládiumkatalizátort, majd élénk keverés mellett 1,95 cm³ (40 mmol) 98%-os hidrazin-hidráttal. A reakcióelegyet 90 °C-on 0,5 órát keverjük, azután a katalizátort kiszűrjük, a szűrletet bepároljuk, és a maradékot 50 cm³ vízzel eldörzsölve megszilárdítjuk. A nyersterméket szilikagél oszlopon etil-acetát-hexán eleggyel kromatográfiásan megtisztítjuk, és a terméket etanolból átkristályosítjuk. Így 1,1 g (30%) törtfehér színű cím szerinti vegyületet kapunk, amely 152–155 °C-on olvad.

Elemanalízis: C₁₉H₂₀ClN₃O₂ (357,840)

számított: C 63,77%, H 5,63%, N 11,74%,
Cl 9,91%

mért: C 63,70%, H 5,61%, N 11,51%,
Cl 9,86%

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,67 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,41 (dd, J₁=1,8 Hz, J₂=8,1 Hz, 1H), 7,20 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,93 (dd, J₁=2,6 Hz, J₂=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, J₁=5,1 Hz, J₂=13,9 Hz, 1H), 2,63 (dd, J₁=11,7 Hz, J₂=13,9 Hz, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,29 (d, J=6,2 Hz, 3H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 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.

9. példa

(±)-3-Acetil-1-(4-amino-3-metil-fenil)-4,5-dihidro-7-klór-4-metil-3H-2,3-benzodiazepin

3,7 g (10 mmol) (±)-3-acetil-4,5-dihidro-7-klór-4-metil-1-(3-metil-4-nitro-fenil)-3H-2,3-benzodiazepint 80 cm³ metanol és 33 cm³ diklór-metán elegyében oldunk, majd hozzáadunk 3,0 g nedves Raney-nikkel-katalizátort és élénk keverés mellett 1,7 cm³ (35 mmol) 98%-os hidrazin-hidráttal. További 45 perces keverés után a katalizátort kiszűrjük, diklór-metánnal átmossuk, a szűrletet bepároljuk, és a maradékot 50 cm³ vízzel eldörzsölve megszilárdítjuk. A nyersterméket etil-acetát-hexán 1:2 elegyből átkristályosítjuk. Így 2,88 g (84%) okkersárga cím szerinti vegyületet kapunk, amely 200–205 °C-on olvad.

Elemanalízis: C₁₉H₂₀ClN₃O (341,844)

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

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

¹H-NMR (CDCl₃): 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, J₁=5,6 Hz, J₂=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).

¹³C-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.

10. példa

(±)-3-Acetil-1-(4-amino-3-klór-fenil)-7-bróm-4,5-dihidro-4-metil-8-metoxi-3H-2,3-benzodiazepin

4,66 g (10 mmol) (±)-3-acetil-7-bróm-4,5-dihidro-1-(3-klór-4-nitro-fenil)-4-metil-8-metoxi-3H-2,3-benzodiazepint 45 cm³ metanol és 45 cm³ diklór-metán elegyében oldunk, majd hozzáadunk 3,0 g nedves Raney-nikkel-katalizátort és élénk keverés mellett 1,7 cm³ (35 mmol) 98%-os hidrazin-hidráttal. További 45 perces keverés után a katalizátort kiszűrjük, diklór-metánnal átmossuk, a szűrletet bepároljuk, és a maradékot 50 cm³ vízzel eldörzsölve megszilárdítjuk. A nyersterméket 50 ml acetonitrilben forralva tisztítjuk. Így 3,52 g (81%) törtfehér cím szerinti vegyületet kapunk, amely 235–237 °C-on olvad.

Elemanalízis: C₁₉H₁₉BrClN₃O₂ (436,740)

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

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

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,65 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,36 (dd, J₁=1,8 Hz, J₂=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, J₁=5,1 Hz, J₂=14,1 Hz, 1H), 2,62 (dd, J₁=11,4 Hz, J₂=13,9 Hz, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,25 (d, J=6,3 Hz, 3H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 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.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Az (I) általános képletű 2,3-benzodiazepin-származék, ahol

X jelentése hidrogénatom, klóratom vagy metoxicsoport,

Y jelentése hidrogénatom vagy halogénatom,

Z jelentése metilcsoport vagy klóratom,

R jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy egy –NR¹R² általános képletű csoport, ahol

R¹ és R² jelentése, egymástól függetlenül, hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport, 1–4 szénatomos alkoxycsoport vagy 3–6 szénatomos cikloalkilcsoport,

és gyógyászatiilag alkalmas savaddíciós sói.

2. Az 1. igénypont szerinti 2,3-benzodiazepin-származék, ahol

X jelentése klóratom,

Y jelentése hidrogénatom, klóratom vagy brómatom,
R jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport,
Z jelentése az 1. igénypontban megadott,
és gyógyászatiilag alkalmas savaddíciós sói.

3. A 2. igénypont szerinti 2,3-benzodiazepin-
származék, ahol

Y jelentése hidrogénatom vagy klóratom,
R jelentése metilcsoport,
X és Z jelentése a 2. igénypontban megadott,
és gyógyászatiilag alkalmas savaddíciós sói.

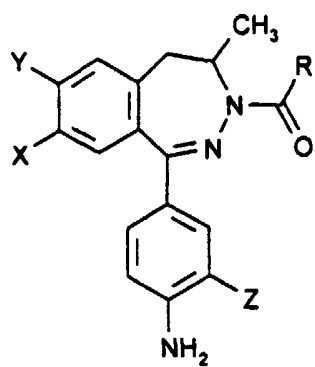
4. Gyógyászati készítmény, *azzal jellemezve*, hogy
hatóanyagként egy (I) általános képletű 2,3-benzo-
diazepinszármazékot, ahol X, Y, Z és R jelentése az 1.
igénypontban megadott, vagy gyógyászatiilag alkalmas
savaddíciós sóját tartalmazza a szokásos vivő-
anyag(ok) mellett.

5. A 4. igénypont szerinti gyógyászati készítmény,
azzal jellemezve, hogy hatóanyagként egy (I) általános
képletű 2,3-benzodiazepinszármazékot, ahol X, Y, Z és

R jelentése a 2. igénypontban megadott, vagy gyógyá-
szatiilag alkalmas savaddíciós sóját tartalmazza.

6. Az 5. igénypont szerinti gyógyászati készítmény,
azzal jellemezve, hogy hatóanyagként egy (I) általános
képletű 2,3-benzodiazepinszármazékot, ahol X, Y, Z és
R jelentése a 3. igénypontban megadott, vagy gyógyá-
szatiilag alkalmas savaddíciós sóját tartalmazza.

7. Az (I) általános képletű 2,3-benzodiazepin-
származék, ahol X, Y, Z és R jelentése az 1. igény-
pontban megadott, vagy gyógyászatiilag alkalmas sav-
addíciós sója felhasználása akut és krónikus neurode-
generációval járó tünetek, különösen Parkinson-kór,
Alzheimer-kór, amiotrofikus laterálszklerózis, gutaütés,
akut fejsérülés, epilepszia, skizofrénia kezelésére,
görcsoldásra, fájdalomcsillapításra, hányás befolyáso-
lására, migrén ellen, vizeleési problémák kezelésére,
gyógyszer-visszavonási tünetek enyhítésére szolgáló
vagy anxiolitikus hatású gyógyászati készítmény előál-
lítására.



|