

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY



10/12
^ ANTIVIRÁLIS HATÁSÚ TETRAHIDRO-IMIDAZO[1,4]BENZODIAZEPIN-
-SZÁRMAZÉKOK, (ELJÁRÁS) (EZEK) ELŐÁLLÍTÁSÁRA ÉS ILYEN VEGYÜLETEKET
TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK

JANSSEN Pharmaceutica N.V.

Beerse,

BELGIUM

A bejelentés napja: 1990. 09. 06. (PCT/EP90/01546)

Elsőbbsége: 1989. 09. 13. (406,625)

62297

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

Nemzetközi közzététel: WO 91/04255

KIVONAT

A találmány tárgya eljárás a szerves kémiából jól ismert módszerekkel az antivirális hatású, elsősorban antiretrovirális hatású (I) általános képletű tetrahydro-imidazo[1,4]benzodiazepin-származékok, savaddíciós sóik és sztereokémiai izomerformáik előállítására. Az (I) általános képletben

R¹ jelentése arilcsoporttal adott esetben szubsztituált alkilcsoport, alkinilcsoport, cikloalkilcsoport vagy (a-1), (a-2), (a-3) vagy (a-4) általános képletű csoport, ~~és az utóbbi négy csoportban~~

(Alk jelentése alkán-diilcsoport,

R⁸ és R⁹ egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatomot vagy cikloalkilcsoportot, trifluor-metilcsoportot, 2,2,2-trifluor-etilcsoportot vagy alkoxicssoporttal adott esetben szubsztituált alkilcsoportot jelent,

R¹⁰ jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy alkilcsoport,

mindegyik R¹¹ egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy alkilcsoportot jelent vagy kettő R¹¹ együtt alkán-diilcsoportot alkot,

~~R¹² jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy~~

- (alkilcsoport,
 n értéke 2, 3, 4, 5 vagy 6,
 mindegyik R^{13} egymástól függetlenül hidrogénatomot
 vagy alkilcsoportot jelent vagy kettő R^{13}
 együtt alkán-diilcsoportot alkot,
 R^{14} jelentése hidrogénatom vagy alkenilcsoport,
 m értéke 0, 1 vagy 2,
 R^{15} jelentése alkil-, aril-, aril-metil-, ciklo-
 alkil- vagy cikloalkil-alkilcsoport,
 R^2 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport,
 R^3 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport,
 R^4 és R^5 egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatomot
 vagy alkil-, ciano-, nitro-, trifluor-metil-, hid-
 roxi-, alkoxi-, amino-, mono- vagy dialkil-amino-,
 alkil-karbonil-amino- vagy aril-karbonil-aminocso-
 portot jelent,
 R^6 jelentése alkilcsoport,
 R^7 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport,
 X jelentése hidroxil-, merkapto- vagy $-NR^{16}R^{17}$ álta-
 lános képletű csoport, és az utóbbiban
 R^{16} jelentése hidrogénatom vagy alkil-, aril-,
 ciano-, hidroxil-, amino-, nitro-, alkoxi-
 -karbonil-, alkil-karbonil-, alkil-szulfo-
 nil- vagy aril-szulfonilcsoport,
 R^{17} hidrogénatomot vagy alkil- vagy arilcsoport-
 tot jelent, és

mindegyik adott esetben szubsztituált.

Handwritten signature

816/92

KÖZZÉTÉTEL
PÉLDÁNY



Képviselő:

DANUBIA SZABADALMI ÉS VÉDJEGY IRODA KFT.

Budapest

2297 A

NSZOS: COID 487/04
AKK 31/55

Eljárás

ANTIVIRÁLIS HATÁSÚ TETRAHIDRO-IMIDAZO(1,4)BENZODIAZEPIN-
-SZÁRMAZÉKOK (~~ELJÁRÁS EZEK~~) ELŐÁLLÍTÁSÁRA ÉS ILYEN VEGYÜLETEKET
TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK

JANSSEN Pharmaceutica N.V. Beerse, BELGIUM

Feltalálók:

KUKLA, Michael Joseph Maple Glen, Pennsylvania

BRESLIN, Henry Joseph Lansdale, Pennsylvania

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

RAEYMAEKERS, Alfons Herman Beerse

VAN GELDER, Josephus Ludovicus Kastierlee

JANSSEN, Paul Adriaan Jan Vosselaar

BELGIUM

A bejelentés napja: 1990. 09. 06. (PCT/EP90/01546)

Elsőbbsége: 1989. 09. 13. (406,625)

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

Nemzetközi közzététel: ^{szám} WO 91/04255

Nemzetközi bejelentési szám: ←

A találmány új, antivirális hatású tetrahydro-imidazo[1,4]benzodiazepin-származékokra, ezek előállítására és ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményekre vonatkozik.

Az Eur. J. Med. Chem., 13, 53 - 59 (1978) szakirodalmi helyről ismertté vált három tetrahydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin. Az 1989. október 11-én közrebocsátott 336,466 számú európai közrebocsátási iratban antivirális hatású tetrahydro-imidazo[1,4]benzodiazepinon-származékokat ismertetnek. A Nature, 343, 470 (1990) szakirodalmi helyen ugyanezeket a tetrahydro-imidazo[1,4]benzodiazepinon-származékokat és néhány megfelelő tion-származékot ismertetnek. A találmány szerinti vegyületek abban különböznek az ismert vegyületektől, hogy a 7-helyzetben mindig legalább egy alkilcsoporttal vannak szubsztituálva, továbbá hogy kedvező farmakológiai tulajdonságokkal bírnak.

Felismertük tehát, hogy az (I) általános képletű tetrahydro-imidazo[1,4]benzodiazepin-származékok, valamint gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóik és sztereokémiai izomer formáik értékes gyógyhatásúak. Az (I) általános képletben

R^1 jelentése arilcsoporttal adott esetben szubsztituált 1 - 6 szénatomos alkilcsoport, 3 - 6 szénatomos alkinilcsoport, 3 - 6 szénatomos cikloalkilcsoport vagy (a-1), (a-2), (a-3) vagy (a-4) általános képletű csoport, és az utóbbi négy csoportban

Alk jelentése 1 - 6 szénatomos alkán-diilcsoport,

R^8 és R^9 egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatomot vagy 3 - 6 szénatomos cikloalkil-

- csoportot, trifluor-metilcsoportot, 2,2,2-trifluor-etilcsoportot vagy 1 - 4 szénatomos alkoxicssoporttal adott esetben szubsztituált 1 - 4 szénatomos alkilcsoportot jelent,
- R¹⁰ jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1 - 4 szénatomos alkilcsoport,
- mindegyik R¹¹ egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1 - 4 szénatomos alkilcsoportot jelent vagy kettő R¹¹ együtt 1 - 6 szénatomos alkán-diilcsoportot alkot,
- R¹² jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1 - 4 szénatomos alkilcsoport,
- n értéke 2, 3, 4, 5 vagy 6,
- mindegyik R¹³ egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1 - 4 szénatomos alkilcsoportot jelent vagy kettő R¹³ együtt 1 - 6 szénatomos alkán-diilcsoportot alkot,
- R¹⁴ jelentése hidrogénatom vagy 2 - 6 szénatomos alkenilcsoport,
- m értéke 0, 1 vagy 2,
- R¹⁵ jelentése 1 - 6 szénatomos alkil-, aril-, aril-metil-, 3 - 6 szénatomos cikloalkil- vagy (3 - 6 szénatomos)cikloalkil-(1 - 4 szénatomos)alkilcsoport,
- R² jelentése hidrogénatom vagy 1 - 6 szénatomos alkilcsoport,
- R³ jelentése hidrogénatom vagy 1 - 6 szénatomos alkil-

csoport,

R⁴ és R⁵ egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatomot vagy 1 - 6 szénatomos alkil-, ciano-, nitro-, trifluor-metil-, hidroxil-, 1 - 6 szénatomos alkoxi-, amino-, mono- vagy di(1 - 6 szénatomos)alkil-amino-, (1 - 6 szénatomos)alkil-karbonil-amino- vagy aril-karbonil-aminocsoportot jelent,

R⁶ jelentése 1 - 6 szénatomos alkilcsoport,

R⁷ jelentése hidrogénatom vagy 1 - 6 szénatomos alkilcsoport,

X jelentése hidroxil-, merkaptó- vagy -NR¹⁶R¹⁷ általános képletű csoport, és az utóbbiban

R¹⁶ jelentése hidrogénatom vagy 1 - 6 szénatomos alkil-, aril-, ciano-, hidroxil-, amino-, nitro-, (1 - 6 szénatomos)alkoxi-karbonil-, (1 - 6 szénatomos)alkil-karbonil-, (1 - 6 szénatomos)alkil-szulfonil- vagy aril-szulfonilcsoport,

R¹⁷ hidrogénatomot vagy 1 - 6 szénatomos alkil- vagy arilcsoportot jelent, és

mindegyik arilcsoport olyan fenilcsoportot jelent, amely adott esetben 1 - 3 szubsztituenst, és pedig egymástól függetlenül megválasztva halogénatom, 1 - 6 szénatomos alkilcsoport, hidroxilcsoport, 1 - 6 szénatomos alkoxicssoport, aminocsoport, nitrocsoport és trifluor-metilcsoport közül megválasztott szubsztituenst hordoz.

Az (I) általános képletű vegyületek előfordulhatnak tau-

tomer formájukban is. Ez a tautomer forma - bár a fenti általános képlet nem fejezi ki - természetesen a találmány oltalmi körébe tartozik.

Visszatérve a fentiekben felsorolt helyettesítő-jelentésekre, a "halogénatom" kifejezés alatt fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomot, az "1 - 4 szénatomos alkilcsoport" kifejezés alatt egyenes vagy elágazó láncú, 1 - 4 szénatomot tartalmazó, telített szénhidrogén-csoportokat, például metil-, etil-, propil-, 1-metil-etil-, butil-, 1-metil-propil-, 2-metil-propil- vagy 1,1-dimetil-etilcsoportot, az "1 - 6 szénatomos alkilcsoport" kifejezés alatt a fentiekben felsorolt 1 - 4 szénatomos alkilcsoportokat és ezek 5 vagy 6 szénatomot tartalmazó magasabb homológjait, az "1 - 6 szénatomos alkán-diilcsoport" kifejezés alatt kétértékű, egyenes vagy elágazó láncú, 1 - 6 szénatomot tartalmazó szénhidrogén-csoportokat, így például 1,2-etán-diil-, 1,3-propán-diil-, 1,4-bután-diil-, 1,5-pentán-diil- vagy 1,6-hexán-diilcsoportot és ezek elágazó láncú izomerjeit, a "2 - 6 szénatomos alkenilcsoport" kifejezés alatt egyetlen kettőskötést, valamint 2 - 6 szénatomot tartalmazó, egyenes vagy elágazó láncú szénhidrogén-csoportokat, így például az etenil-, 2-propenil-, 2-butenil-, 3-butenil-, 2-metil-2-propenil-, pentenil- vagy hexenilcsoportot, a "3 - 6 szénatomos alkinilcsoport" kifejezés alatt egyetlen hármaskötést, továbbá 3 - 6 szénatomot tartalmazó, egyenes vagy elágazó láncú szénhidrogén-csoportokat, így például a 2-propinil-, 2-butinil-, 3-butinil-, pentinil- vagy hexinilcsoportot, végül a "3 - 6 szénatomos cikloalkilcsoport" kifejezés alatt a ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- és a ciklohexilcsoportot ért-

jük.

Az (a-2) és (a-3) általános képletű csoportokban mindegyik R^{11} , R^{13} és R^{14} helyettesítő - amennyiben jelentésük hidrogénatomtól eltérő - úgy értendő, hogy ezen csoportok $-(CH_2)_n$ - vagy $-CH-$ molekularészeiben valamelyik hidrogénatomot helyettesítenek.

A különböző szubsztituensek jellegétől függően az (I) általános képletű vegyületek számos aszimmetrikus szénatomot tartalmazhatnak. Ha csak másképpen nem jelezzük, a vegyületek kémiai megnevezése alatt értjük az összes lehetséges sztereokémiai izomer forma keverékét, beleértve az összes diasztereomert tartalmazó keverékeket és az alapvető molekulaszervezet enantiomerjeit tartalmazó keverékeket. Mindegyik királis centrum abszolút konfigurációja megadható az R és S sztereokémiai szimbólumokkal, ahol az R és S jelöléseket a Pure Appl. Chem., 45, 11 - 30 (1976) szakirodalmi helyen ismertetett szabályok szerint használjuk. Szakember számára érthető, hogy az (I) általános képletű vegyületek sztereokémiai izomer formáit a találmány oltalmi körébe tartozóknak tekintjük.

Az (I) általános képletű vegyületek tiszta sztereokémiai izomer formái előállíthatók a szakirodalomból e célra jól ismert módszerek alkalmazásával. Így például a diasztereoizomerek elkülöníthetők fizikai elkülönítési módszerekkel, például szelektív kristályosítással és kromatográfiás technikákkal, így például ellenáramú megosztással vagy folyadékkromatografálással, míg az enantiomerek elválaszthatók egymástól optikailag aktív savakkal alkotott diasztereomer sóik szelektív kristályosítása útján. Tiszta sztereokémiai izomer formák előállíthatók

megfelelő tiszta sztereokémiai izomer formájú kiindulási anyagokból, feltéve, hogy a reakció sztereospecifikusan megy végbe.

Az (I) általános képletű vegyületek bázikus tulajdonságúak, így átalakíthatók gyógyászatilag elfogadható, nem-mérgező savaddíciós sóikká megfelelő savakkal végzett kezelés útján. E célra savként használhatunk szervetlen savakat, így például hidrogén-kloridot, hidrogén-bromidot, kénsavat, salétromsavat vagy foszforsavat, illetve szerves savakat, így például ecetsavat, propionsavat, hidroxiecetsavat, 2-hidroxi-propionsavat, 2-oxo-propionsavat, etán-dikarbonsavat, propán-dikarbonsavat, bután-dikarbonsavat, (Z)-2-butén-dikarbonsavat, (E)-2-buténdikarbonsavat, 2-hidroxi-bután-dikarbonsavat, 2,3-dihidroxi-bután-dikarbonsavat, 2-hidroxi-1,2,3-propán-trikarbonsavat, metán-szulfonsavat, etán-szulfonsavat, benzol-szulfonsavat, 4-metil-benzol-szulfonsavat, ciklohexán-szulfaminsavat, 2-hidroxi-benzoésavat vagy 4-amino-2-hidroxi-benzoésavat. Értelemszerűen egy só forma átalakítható a megfelelő szabad bázisos formává egy bázissal végzett kezelés útján. A "gyógyászatilag elfogadható savaddíciós só" kifejezés alatt értjük az (I) általános képletű vegyületek szolvátjait is, így ezeket a szolvátokat is a találmány oltalmi körébe tartozóknak tekintjük. Az ilyen szolvátokra példaképpen megemlíthetjük a hidrátokat vagy az alkoholátokat.

Az (I) általános képletű vegyületek értékes csoportját alkotják azok, amelyek (I) általános képletében R^1 jelentése 1 - 6 szénatomos alkilcsoport, 3 - 6 szénatomos alkenilcsoport, 3 - 6 szénatomos alkinilcsoport, 3 - 6 szénatomos cikloalkilcsoport vagy aril- vagy 3 - 6 szénatomos cikloalkilcsoporttal

szubsztituált 1 - 6 szénatomos alkilcsoport, R^4 és R^5 egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatomot vagy 1 - 6 szénatomos alkil-, ciano-, nitro-, trifluor-metil-, hidroxil-, 1 - 6 szénatomos alkoxi-, amino- vagy mono- vagy di(1 - 6 szénatomos)alkil-aminocsoportot jelent, R^7 jelentése hidrogénatom, míg R^2 , R^3 , X, R^{16} , R^{17} és "aril" jelentése az (I) általános képletnél megadott.

Különösen értékesek azok az (I) általános képletű vegyületek, illetve az előző bekezdésben ismertetett vegyületek, amelyeknél R^1 jelentése arilcsoporttal szubsztituált 1 - 6 szénatomos alkilcsoport, 3 - 6 szénatomos alkinilcsoport vagy (a-1), (a-2) vagy (a-3) általános képletű csoport és/vagy R^4 és R^5 egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatomot vagy ciano-, nitro-, 1 - 6 szénatomos alkil-, trifluor-metil-, hidroxil- vagy 1 - 6 szénatomos alkoxics csoportot jelent.

Az előző bekezdésben említett értékes vegyületek közül is különösen értékesek azok, amelyek (I) általános képletében R^1 jelentése 3 - 6 szénatomos alkilcsoport vagy (a-1) vagy (a-3) általános képletű csoport és/vagy R^5 jelentése hidrogénatom és/vagy R^6 jelentése 1 - 4 szénatomos alkilcsoport és/vagy R^7 jelentése hidrogénatom.

Az előző bekezdésben említett különösen értékes vegyületek egy előnyös alcsoportját alkotják azok, amelyeknél R^2 és R^3 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy metilcsoportot jelent és/vagy X jelentése hidroxil- vagy merkaptocsoport.

Az előzőekben említett értékes vegyületek közül egy második előnyös alcsoport az, amelyeknél R^2 és R^3 egymástól függetlenül hidrogén- vagy metilcsoportot jelent és/vagy X jelen-

tése $-NR^{16}R^{17}$ általános képletű csoport, az utóbbiban pedig R^{17} jelentése hidrogénatom.

Az először említett előnyös csoportba tartozó vegyületek közül is különösen előnyösek azok, amelyeknél R^1 3 - 6 szénatomos alkilcsoportot vagy (a-1) általános képletű csoportot jelent, az utóbbi csoportban R^8 és R^9 egymástól függetlenül 3 - 6 szénatomos cikloalkil-, trifluor-metil- vagy 1 - 4 szénatomos alkilcsoportot jelent, illetve R^1 jelentése (a-2) általános képlet csoport, amelyben R^{12} jelentése hidrogénatom vagy 1 - 4 szénatomos alkilcsoport, illetve R^1 jelentése (a-3) általános képletű csoport, és az utóbbiban n értéke 2 vagy 3.

Az utóbbi bekezdésben említett előnyös vegyületek közül is különösen előnyösek azok, amelyeknél R^1 jelentése propilcsoport; egy vagy kettő metilcsoporttal és/vagy egy 2-metil-propenilcsoporttal adott esetben szubsztituált metil-ciklopropilcsoport; metil-ciklobutilcsoport; 2-propenilcsoport; 2-butenilcsoport; 2-metil-2-butenilcsoport; 3-metil-2-butenilcsoport; 2,3-dimetil-2-butenilcsoport vagy 3-etil-2-pentenilcsoport és/vagy R^4 jelentése hidrogén- vagy klóratom vagy metilcsoport és/vagy R^6 jelentése metilcsoport.

A leginkább előnyös vegyület a transz-4,5,6,7-tetrahidro-5,7-dimetil-6-(3-metil-2-butenil)-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-2(1H)-tion.

Az (I) általános képletű vegyületek általában előállíthatók az A. reakcióvázlatban bemutatott módon úgy, hogy valamely (II) általános képletű 4,5,6,7-tetrahidro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-származékot valamely (III) általános képletű vegyülettel - a képletben X jelentése a korábban meg-

adott - reagáltatunk.

A (II) általános képletű vegyületeknél L jelentése reakcióképes kilépőcsoport, így például halogénatom, például klór- vagy brómatom. A (III) általános képletű reagensekre példaképpen megemlíthetjük a vizet, tiokarbamidot, egy alkálifém-tioszulfátot, például nátrium-tioszulfátot, ammóniát, mono- és di(1 - 6 szénatomos)alkil-aminokat, mono- és diaril-aminokat, (1 - 6 szénatomos)alkil-aril-aminokat, hidroxil-amint vagy a hidrazint. A reagáltatást célszerűen keverés és adott esetben melegítés közben, a reaktánsokkal szemben közömbös oldószerben, így például vízben, egy alkanolban (például metanolban, etanolban, 1-propanolban, 2-propanolban, butanolban vagy 1,2-etán-diolban), aromás szénhidrogénben (például benzolban, metil-benzolban vagy dimetil-benzolban), halogénezett szénhidrogénben (például triklór-metánban, tetraklór-metánban vagy klór-benzolban), éterben [például tetrahidrofuránban, 1,4-dioxánban, 1,1'-oxi-bisz-butánban, 1,1'-oxi-bisz(2-metoxi-etán)-ban vagy 1,2-bisz(2-metoxi-etoxi)-etánban], dipoláris aprotikus oldószerben (például N,N-dimetil-formamidban, N,N-dimetil-acetamidban, dimetil-szulfoxidban, 1-metil-2-pirrolidinonban, piridinben, metil-piridinben, dimetil-piridinben vagy tetrahidrotiofén-1,1-dioxidban) vagy ilyen oldószerek elegyében hajthatjuk végre. Egyes esetekben előnyös lehet a reagáltatást a (III) általános képletű reagens fölöslegének jelenlétében végrehajtani, adott esetben a fentiekben említett közömbös oldószerek valamelyikének jelenlétében. A reagáltatást közelebbről megemelt hőmérsékleteken, előnyösen a reakcióelegy forráspontjának megfelelő hőmérsékleten hajthatjuk végre. Továbbá célszerű lehet a reakció-

elegyhez valamilyen bázist, így például egy amint, azaz például trietil-amint, N-etil-N-(1-metil-etil)-2-propán-amint vagy 4-metil-morfolint adagolni.

Az (I) általános képletű vegyületek előállíthatók a B. reakcióvázlatban bemutatott módon úgy is, hogy valamely (V) általános képletű köztiterméket valamely (IV) általános képletű reagenssel - a képletben W jelentése alkalmas reakcióképes kilepőcsoport, így például halogénatom (például klór-, bróm- vagy jódatom) vagy egy szulfonil-oxicsoport, például benzol-szulfonil-oxi-, 4-metil-benzol-szulfonil-oxi- vagy metán-szulfonil-oxicsoport - N-alkilezésnek vetünk alá. Az N-alkilezési reakciót kényelmesen végrehajthatjuk a reaktánsokkal szemben közös oldószerben, például egy aromás szénhidrogénben (így például benzolban, metil-benzolban vagy dimetil-benzolban), rövidszénláncú alkanolban (például metanolban, etanolban vagy 1-butanolban), ketonban (például 2-propanonban vagy 4-metil-2-pentanonban), éterben (például 1,4-dioxánban, 1,1'-oxi-bisz-etánban vagy tetrahidrofuránban), dipoláris aprotikus oldószerben (például N,N-dimetil-formamidban, N,N-dimetil-acetamidban, nitro-benzolban, dimetil-szulfoxidban vagy 1-metil-2-pirrolidinonban) vagy ilyen oldószerek elegyében. Egy alkalmas bázis, így például egy alkálifém-karbonát vagy -hidrogén-karbonát (például nátrium-karbonát vagy nátrium-hidrogén-karbonát), nátrium-hidrid vagy egy szerves bázis, így például trietil-amin vagy N-(1-metil-etil)-2-propán-amin adagolása célszerű lehet a reakció során felszabaduló sav megkötése céljából. Egyes esetekben egy jodidsó, előnyösen egy alkálifém-jodid, például kálium-jodid adagolása előnyös lehet. A reakció sebessége fokozható kissé

megemelt hőmérsékletekkel és keveréssel.

Az R^1 helyén arilcsoporttal adott esetben szubsztituált 1 - 6 szénatomos cikloalkilcsoportot, 3 - 6 szénatomos cikloalkilcsoportot vagy (a-3) általános képletű csoportot hordozó, illetve az R^1 helyettesítőt hordozó nitrogénatomhoz az R^1 csoportban legközelebb álló szénatomon legalább egy hidrogénatomot tartalmazó, azaz R^{1-a} helyettesítőt hordozó (I) általános képletű vegyületek, azaz az (I-a) általános képletű vegyületek előállíthatók továbbá a C. reakcióvázlatban bemutatott módon úgy is, hogy valamely (V) általános képletű vegyületet valamely (VI) általános képletű aldehiddel vagy ketonnal - ebben a képletben R^{1-b} jelentése $R^{1-a}-H$ csoportból leszarmaztatható olyan geminális kétértékű csoport, amelynél két geminális hidrogénatomot oxigénatom helyettesít - redukzív N-alkilezésnek vetünk alá. Ezt a redukzív N-alkilezési reakciót egyszerűen végrehajthatjuk katalitikus hidrogénezéssel úgy, hogy a reaktánsokat alkalmas közömbös szerves oldószerben a szakirodalomból a katalitikus hidrogénezésre ismert módszerek valamelyikével kezeljük. A reakcióelegyet keverhetjük és/vagy melegíthetjük a reakciósebesség fokozása céljából. A reagáltatáshoz oldószerként célszerűen használhatunk vizet, 1 - 6 szénatomos alkanolokat (például metanolt, etanolt vagy 2-propanolt), étereket (például 1,4-dioxánt), halogénezett szénhidrogéneket (például triklór-metánt), dipoláris aprotikus oldószereket (például N,N-dimetil-formamidot vagy dimetil-szulfoxidot), észtereket (például etil-acetátot) vagy ilyen oldószerek elegyeit. A szakirodalomból jól ismert katalitikus hidrogénezési módszerek alatt olyan módszereket értünk, amelyeknél a reagáltatást hidrogéngáz-atmoszférában

egy alkalmas katalizátor, például szénhordozós palládium- vagy platinakatalizátor jelenlétében hajtjuk végre. A reaktánsokban és a reakciótermékekben jelenlévő egyes funkciós csoportok nemkívánatos további hidrogéneződésének megelőzése céljából célszerű lehet a reakcióelegyhez egy alkalmas katalizátormérget, például tiofént adagolni. Alternatív módon az említett redukzív N-alkilezést végrehajthatjuk például úgy is, hogy a reaktánsok kevert és kívánt esetben melegített elegyét egy redukálószerrel, így például nátrium-bór-hidriddel, nátrium-ciano-bór-hidriddel, hangyasavval vagy az utóbbi valamelyik sójával, különösen ammóniumsójával kezeljük.

Az X helyén hidroxil-, merkapto- vagy $-NHR^{16}$ általános képletű csoportot, azaz X^1 csoportot hordozó (I) általános képletű vegyületek, azaz az (I-b) általános képletű vegyületek általában előállíthatók a D. reakcióvázlatban bemutatott módon úgy, hogy valamely (VII) általános képletű 9-amino-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-származékot valamely (VIII) általános képletű reagenssel - a képletben L^1 jelentése alkalmas kilépőcsoport és X^2 jelentése oxigén- vagy kénatom vagy $=NR^{16}$ általános képletű csoport - kondenzálunk. (VIII) általános képletű vegyületként megemlíthetjük például a karbamidot, di(1 - 6 szénatomos)alkil-karbonátokat, szénsav-dikloridot, klór-hangyasav-triklór-metil-észtert, 1,1'-karbonil-bisz(1H-imidazol)-t, alkálifém-, földalkálifém- vagy ammónium-izocianátokat, fenil-izocianátot, benzoil-izocianátot, tiokarbamidot, tioszénsav-dikloridot, szén-diszulfidot, 1,1'-tiokarbonil-bisz(1H-imidazol)-t, xantogenátokat, alkálifém-, földalkálifém- vagy ammónium-izotiocianátokat, fenil-izotiocianátot, benzoil-izotiocianá-

tot, 1,3-ditiolán-2-tiont, guanidinsókat (például guanidin-karbonátot, guanidin-hidrokloridot vagy guanidin-nitrátot), N-ciano-guanidint vagy N-ciano-difenoxi-metán-imint. Az említett kondenzációs reakciót célszerűen keverés és adott esetben a reaktánsoknak egy alkalmas közömbös oldószerrel, így például egy aromás szénhidrogénnel (például benzollal, metil-benzollal vagy dimetil-benzollal), halogénezett szénhidrogénnel (például triklór-metánnal, tetraklór-metánnal vagy klór-benzollal), éterrel [például tetrahydrofuránnal, 1,4-dioxánnal, 1,1'-oxi-bisz-butánnal, 1,1'-oxi-bisz(2-metoxi-etán)-nal vagy 1,2-bisz(2-metoxi-etoxi)-etánnal], dipoláris aprotikus oldószerrel (például N,N-dimetil-formamiddal, N,N-dimetil-acetamiddal, dimetil-szulfoxiddal, 1-metil-2-pirrolidinonnal, piridinnel, metil-piridinnel, dimetil-piridinnel vagy tetrahidrotiofén-1,1-dioxiddal) vagy ilyen oldószerek elegyeivel alkotott keverékének melegítése útján hajthatjuk végre. Egyes esetekben azonban előnyösnek bizonyulhat a reaktánsok oldószer távollétében való melegítése. Továbbá célszerűnek bizonyulhat a reakcióelegyhez egy bázist, így például egy terciér amint, mint például trietil-amint, N-etil-N-(1-metil-etil)-2-propán-amint vagy 4-metil-morfolint adagolni. Ha a (VIII) általános képletű reagens szén-diszulfid, akkor a reagáltatást célszerűen végrehajthatjuk egy alkanolban, például metanolban, etanolban vagy propanolban egy bázis, például nátrium- vagy kálium-hidroxid jelenlétében vagy pedig szén-diszulfidban mint oldószerben egy alkalmas bázis, például alkil-magnézium-halogenid, így például etil-magnézium-bromid, egy alkil-lítium, például butil-lítium, egy amin, például trietil-amin vagy egy karbodiimid, például N,N-diciklohexil-karbo-

diimid jelenlétében. Alternatív módon az utóbbi reakciót végrehajthatjuk egy bázikus oldószerben, így például piridinben egy foszfit, például difenil-foszfit jelenlétében.

Az X^1 helyén merkaptocsoportot tartalmazó (I-b) általános képletű vegyületek, azaz az (I-b-2) általános képlettel jellemzett ekvivalens tautomer formák előállíthatók az E. reakcióvázlatban bemutatott módon úgy, hogy egy, X^1 helyén hidroxilcsoportot tartalmazó (I-b) általános képletű vegyületet, azaz egy (I-b-1) általános képletű vegyületet tionálási reakciónak vetünk alá 2,4-bisz(4-metoxi-fenil)-1,3-ditia-2,4-difoszfetán-2,4-diszulfiddal (Lawesson-reagens) egy alkalmas közömbös oldószerben. E célra oldószerként használhatunk például aromás szénhidrogéneket, így például benzolt, metil-benzolt vagy dimetil-benzolt, illetve dipoláros aprotikus oldószereket, így például hexametil-foszforsav-triamidot.

Alternatív módon az (I-b-2) általános képletű vegyületek előállíthatók az (I-b-1) általános képletű vegyületeknek foszfor-pentaszulfiddal végzett tionálása útján is.

Az (I-b-2) általános képletű vegyületek előállíthatók továbbá a F. reakcióvázlatban bemutatott módon egy megfelelő (IX) általános képletű tetrahydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-származék elemi kénnel megemelt hőmérsékleten való közvetlen kénezése útján. A reagáltatást célszerűen oldószer nélkül 200 °C fölött hőmérsékleteken, előnyösen 230 – 250 °C-on hajtjuk végre.

Az (I-b-2) általános képletű vegyületek előállíthatók továbbá a G. reakcióvázlatban bemutatott módon egy (X) általános képletű 9-nitro-benzodiazepin-származéknak kombinált redu-

kálása-tiokarbonilezése útján egy alkálifém-szulfid vagy -hidrogén-szulfid és szén-diszulfid jelenlétében. Ezt a reagáltatást célszerűen úgy hajtjuk végre, hogy a reaktánsoknak egy közömbös oldószerrel készült keverékét - adott esetben megemelt hőmérsékleten - keverjük.

Az (I) általános képletű vegyületek előállíthatók a H. reakcióvázlatban bemutatott módon úgy is, hogy valamely (XI) általános képletű benzimidazol-származékot gyűrűzárásnak vetünk alá egy alkalmas közömbös oldószerben, adott esetben egy bázis jelenlétében, adott esetben megemelt hőmérsékleten. A (XI) általános képletben W jelentése a korábbiakban definiált reakcióképes kilépőcsoport. A ciklizálási reakciót célszerűen úgy hajtjuk végre, hogy a kiindulási anyagot keverjük és kívánt esetben hevítjük. A reagáltatáshoz oldószerként használhatunk például aromás szénhidrogéneket (így például benzolt, metil-benzolt vagy dimetil-benzolt), halogénezett szénhidrogéneket (például triklór-metánt, tetraklór-metánt vagy klór-benzolt), étereket (például tetrahidrofuránt vagy 1,4-dioxánt) és dipoláris aprotikus oldószereket (például N,N-dimetil-formamidot, N,N-dimetil-acetamidot, acetonitrilt, dimetil-szulfoxidot vagy piridint). A ciklizálási reakcióhoz célszerű egy bázis, így például egy alkálifém- vagy alkáliföldfém-karbonát, -hidrogén-karbonát, -hidroxid, -oxid, -amid vagy -hidrid használata. Egyes esetekben egy jodidsó, például egy alkálifém-jodid, így például kálium-jodid adagolása a reakcióelegyhez előnyös lehet.

Az (I) általános képletű vegyületek egymásba is átalakíthatók a szakirodalomból a funkciós csoportok átalakítására jól ismert módszerekkel. Így például az R^{16} és/vagy R^{17} helyén

1 - 6 szénatomos alkilcsoportot hordozó célvegyületek előállíthatók megfelelő, R^{16} és/vagy R^{17} helyén hidrogénatomot hordozó (I) általános képletű vegyületeknek (1 - 6 szénatomos)alkil-W általános képletű reagenssel - a képletben W jelentése kilépőcsoport - való N-alkilezése útján. Az R^{16} helyén (1 - 6 szénatomos)alkil-karbonil- vagy (1 - 6 szénatomos)alkoxi-karbonilcsoportot hordozó vegyületek előállíthatók a megfelelő, R^{16} helyén hidrogénatomot hordozó vegyületek N-acilezése útján acilezőszerként egy alkalmas acil-halogenidet (például acetil-kloridot vagy propanoil-kloridot), karbonsavanhidridet (például ecetsavanhidridet vagy propionsavanhidridet), vagy egy klórszénsav-(1 - 6 szénatomos)alkil-észtert, így például klórszénsav-1,1-dimetil-etil-észtert használva. Hasonló módon az R^{16} helyén (1 - 6 szénatomos)alkil- vagy aril-szulfonilcsoportot hordozó vegyületek előállíthatók R^{16} helyén hidrogénatomot hordozó vegyületeknek egy alkalmas (1 - 6 szénatomos)alkil- vagy aril-szulfonil-halogeniddel való N-szulfonilezése útján.

Az összes korábbi, illetve későbbiekben ismertetésre kerülő módszernél a reakciótermékeket a reakcióelegyből elkülöníthetjük és tovább tisztíthatjuk a szakirodalomból e célra jól ismert módszerekkel.

Az előzőekben ismertetett reagáltatásoknál a kiindulási anyagok, illetve köztitermékek egy része ismert vegyület, amelyek előállíthatók a szakirodalomból az ilyen vegyületek vagy hasonló vegyületek előállítására ismert módszerekkel. Több köztitermék azonban új, és az (I) általános képletű vegyületek előállítása során kerül kifejlesztésre. Az ilyen új köztitermékek előállítására a következőkben néhány módszert közelebbről

ismertetünk.

A (II) általános képletű kiindulási vegyületek előállíthatók az (I-b-1) általános képletű vegyületekből az I. reakcióvázlatban bemutatott módon úgy, hogy valamely (I-b-1) általános képletű vegyületet egy halogénezőszerral, például foszforil-kloriddal, foszfor-trikloriddal, foszfor-tribromiddal, tionil-kloriddal vagy oxalil-kloriddal reagáltatunk, adott esetben megemelt hőmérsékleteken, célszerűen a reakcióelegy forráspontjának megfelelő hőmérsékleten, és adott esetben egy bázis, például nátrium-karbonát, nátrium-hidrogén-karbonát vagy kálium-karbonát jelenlétében. A reagáltatást a halogénezőszer főlegének jelenlétében mint oldószerben is végrehajthatjuk, adott esetben egy további közömbös oldószert, például egy aromás szénhidrogént vagy egy étert használva.

Az (V) általános képletű vegyületek - a képletben R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 és X jelentése az (I) általános képletnél megadott - új vegyületek és előállíthatók a (XII) általános képletű benzodiazepin-7-on-származékokból a J. reakcióvázlatban bemutatott módon. E reakcióvázlat értelmében tehát valamely (XII) általános képletű benzodiazepin-7-on-származékot egy megfelelő (XIII) általános képletű benzodiazepin-származékká redukálunk egy komplex fémhidriddel, például lítium-alumínium-hidriddel közömbös oldószerben, például 1,2-dimetoxi-etánban, 1,1'-oxi-bisz(2-metoxi-etán)-ban, 2,5,8,11-tetraoxa-dodekánban vagy metoxi-benzolban. A redukálási reakció sebességének növelése céljából előnyös lehet a redukálószer főlegében alkalmazni, továbbá a redukálást megemelt hőmérsékleten végrehajtani, célszerűen a reakcióelegy forráspontjának megfelelő hőmér-

sékleten.

Egy így kapott (XIII) általános képletű benzodiazepin-származék ezután egy megfelelő (XIV) általános képletű közti-termékké dehidrogénezhető. A dehidrogénezést végrehajthatjuk úgy, hogy valamely (XIII) általános képletű vegyületet egy permanganáttal vagy mangán(IV)-oxiddal oxidálunk. A dehidrogénezési reakciót egy alkalmas közömbös oldószerben, például vízben, alkoholban (például metanolban vagy etanolban), éterben (például 1,1'-oxi-bisz-etánban vagy tetrahidrofuránban) vagy ilyen oldószerek elegyében hajthatjuk végre.

Alternatív módon egy (XIV) általános képletű imin előállítható nikkel-, platina- vagy króm-katalizátorokkal vagy olyan könnyen redukálható anyagok jelenlétében, mint például a kinin, anil-diszulfid, szelén vagy nátrium-amid cseppfolyós ammóniában.

Az R^7 helyén hidrogénatomot tartalmazó (V) általános képletű benzodiazepin-származékok, azaz az (V-a) általános képletű közti-termékek előállíthatók a (XIV) általános képletű közti-termékekből az utóbbiakat egy R^6 -M általános képletű fémorganikus vegyülettel - a képletben M jelentése fématom vagy fémcsoport, például lítiumatom, halogén-magnézium vagy réz-lítium - reagáltatva közömbös oldószerben például éterben (így például tetrahidrofuránban, 1,1'-oxi-bisz-etánban vagy 1,2-dimetoxi-etánban), egy szénhidrogénben (például hexánban, benzolban vagy metil-benzolban) vagy ilyen oldószerek elegyében.

Az R^7 helyén 1 - 6 szénatomos alkilcsoportot hordozó (V) általános képletű benzodiazepin-származékok, azaz R^7 helyén R^{7-a} helyettesítőt hordozó (V-b) általános képletű vegyületek

hasznló módon állíthatók elő. Egy (V-a) általános képletű vegyület dehidrogénezésével egy imint kapunk, amely azután egy (V-b) általános képletű 7-dialkil-benzodiazepin-származékká alakítható át egy R^{7-a} -M általános képletű fémorganikus vegyülettel, ugyanolyan reakciókörülmények között, mint a (V-a) általános képletű vegyületek (XIII) általános képletű vegyületekből való előállításánál.

A (V) általános képletű vegyületek előállíthatók továbbá az (I-c) általános képletű benzil-származékokból a K. reakcióvázlatban bemutatott módon a szakirodalomból a hidrogenolízisre jól ismert módszerek valamelyikével. Ezt a debenzilezési reakciót például úgy hajthatjuk végre, hogy valamely (I-c) általános képletű vegyület egy alkalmas közömbös oldószerrel készült keverékét egy alkalmas fémkatalizátor jelenlétében hidrogéngáz-atmoszférában keverjük. Az e célra alkalmazható oldószerek közé tartoznak alkanolok (például metanol vagy etanol), karbonsav-észterek (például etil-acetát) vagy karbonsavak (például ecetsav vagy propionsav). Az alkalmazható fémkatalizátorokra példaképpen megemlíthetünk szénhordozós palládiumkatalizátort vagy szénhordozós platinakatalizátort. A kiindulási vegyület és/vagy a végtermék további hidrogéneződésének megelőzése céljából célszerű lehet a reakcióelegyhez egy megfelelő katalizátormérget, például tiofént adagolni.

Az X helyén hidroxil-, merkapto- vagy $-NHR^{16}$ általános képletű csoportot, azaz X^1 csoportot hordozó (V) általános képletű vegyületek, azaz a (V-c) általános képletű vegyületek előállíthatók a L. reakcióvázlatban bemutatott módon úgy, hogy valamely (VII-a) általános képletű köztiterméket valamely (VIII)

általános képletű reagenssel kondenzációs reakcióba viszünk az (I-b) általános képletű vegyületeknek a (VII) általános képletű vegyületekből kiinduló előállításánál ismertetett módon.

Az X helyén merkaptocsoportot hordozó (V) általános képletű vegyületek, azaz az (V-c-2) általános képletű vegyületek előállíthatók a M. reakcióvázlatban bemutatott módon úgy is, hogy valamely (V-c-1) általános képletű vegyületet tionálási reakcióba viszünk az (I-b-2) általános képletű vegyületeknek a (I-b-1) általános képletű vegyületekből kiinduló előállítására ismertetett módon.

A (VII) általános képletű vegyületek általában előállíthatók egy (VII-a) általános képletű 9-amino-benzodiazepin-származékból a N. reakcióvázlatban bemutatott módon N-alkilezés útján, éspedig úgy, ahogy az (I) és (I-a) általános képletű vegyületek előállíthatók egy (V) általános képletű köztitermék egy (IV) általános képletű alkilezőszerrel vagy egy (VI) általános képletű aldehiddel vagy ketonnal végzett, korábbiakban már ismertetett reagáltatásakor.

A következőkben a leírásra kerülő reagáltatások ismertetésének egyszerűsítése céljából az N-alkilezett köztitermégeket, amelyeknél R^1 jelentése az (I) általános képletnél megadott, és az N^4 -szubsztituátlan köztitermégeket, amelyeknél R^1 -et hidrogénatom helyettesíti, a továbbiakban olyan képlettel fogjuk jelölni, amelyeknél N^4 helyett R^{1H} szimbólum fog állni, ahol R^{1H} jelentése az (I) általános képletnél megadott R^1 csoport és hidrogénatom. A (XV), (XVI), (XVIII), (XIX), (XXI) és (XXII) általános képletű köztitermégeknél R^{1H} továbbá lehet (1 - 5 szénatomos) alkil-karbonil-, aril-(1 - 5 szénatomos)al-

kil-karbonil- vagy (a-5) vagy (a-6) általános képletű csoport. Utóbbi amid-származékokat egyszerűen előállíthatjuk a szakirodalomból jól ismert N-acilezési módszerekkel olyan megfelelő köztitermékekből, amelyeknél R^{1H} jelentése hidrogénatom. Ugyanakkor ezek az amidok a megfelelő N-alkilezett köztitermékeké redukálhatók komplex fém-hidridekkel vagy hidridekkel a következőkben ismertetésre kerülő O. reakcióvázlat A. lépésénél ismertetett módon. Az ezután ismertetésre kerülő összes reakcióvázlatnál az R^{1H} helyén hidrogénatomot tartalmazó köztitermékek általában mind átalakíthatók olyan köztitermékeké, amelyeknél R^{1H} jelentése R^1 a korábbiakban ismertetett N-alkilezési módszerekkel, reaktánsként egy (IV) általános képletű alkilezőszert vagy egy (VI) általános képletű aldehidet vagy ketont használva.

A (VII-H) általános képletű köztitermékek - ebben a képletben R^{1H} jelentése hidrogénatom vagy az (I) általános képletnél megadott R^1 csoport -, vagyis a (VII) és (VII-a) általános képletű köztitermékeket együtt reprezentáló köztitermékek - a képletben egyébként R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 és R^7 jelentése az (I) általános képletnél megadott - új vegyületek és általában előállíthatók az O. reakcióvázlatban bemutatott módon. Ebben a reakcióvázlatban a nyíl fölött a "A" betű nitrocsoport aminocsoporttá való redukálására vonatkozik (ha R^{1H} acilcsoport, akkor amidocsoport aminocsoporttá való redukálására is), a "B" betű nitrálásra, a "C" betű ciklizálásra, a "D" betű hidroxilcsoport kilépőcsoporttá való átalakítására, végül az "E" betű N-alkilezésre, és pedig (XXIV) általános képletű vegyülettel való N-alkilezésre vonatkozik.

A reakcióvázlatban említett anilin-származékok egyszerűen előállíthatók a megfelelő nitro-benzol-származékok redukálása útján, a szakirodalomból a nitrocsoport aminocsoporttá való redukálására jól ismert módszerek valamelyikével ("A" lépés). A redukálást végrehajthatjuk egyszerűen úgy, hogy a nitro-benzol-származékot egy redukálószerrel, például egy komplex fém-hidriddel, így például lítium-alumínium-hidriddel vagy nátrium-bisz(2-metoxi-etoxi)-alumínium-hidriddel, vagy pedig egy más típusú hidriddel, például diboránnal vagy alumínium-hidriddel reagáltatjuk közömbös oldószerben, például 1,1'-oxi-bisz-etánban, tetrahidrofuránban, 1,4-dioxánban vagy 1,2-dimetoxi-etánban, adott esetben egy ko-oldószer, így például egy aromás szénhidrogén, például benzol vagy metil-benzol jelenlétében, kívánt esetben megemelt hőmérsékleten. Alternatív módon ez a redukálás végrehajtható úgy, hogy a nitro-benzol-származékot redukálószerként például nátrium-ditionittal, nátrium-szulfiddal, nátrium-hidrogén-szulfiddal vagy titán(III)-kloriddal reagáltatjuk egy alkalmas oldószerben, célszerűen vízben.

A nitrocsoportok aminocsoporttá való redukálását végrehajthatjuk a szakirodalomból jól ismert katalitikus hidrogénezési módszerekkel is. Így például a redukálást végrehajthatjuk úgy, hogy a reaktánsokat hidrogéngáz-atmoszférában keverjük egy alkalmas katalizátor, például szénhordozós palládiumkatalizátor, szénhordozós platinakatalizátor vagy Raney-nikkel jelenlétében. Ezt a reagáltatást oldószerként például víz, egy alkanol (például metanol vagy etanol) vagy egy észter (például etil-acetát) jelenlétében hajthatjuk végre. Ha katalizátorként Raney-nikkelt használunk, akkor előnyös lehet a reakcióelegyhez

segédanyagként például hidrazint adagolni. A redukálási reakció sebességének növelése céljából előnyös lehet megemelt hőmérsékleteken és/vagy nyomáson dolgozni. A reaktánsokban, illetve a reakciótermékekben bizonyos funkciós csoportok nemkívánatos további hidrogéneződésének megelőzése céljából célszerű lehet a reakcióelegyhez egy katalizátormérget, például tiofént adagolni.

Az O. reakcióvázlatban szereplő nitro-benzol-származékok előállíthatók megfelelő benzamin-származékokból a szakirodalomból jól ismert nitrálási módszerek valamelyikével ("B" lépés). Így például a kiindulási anyagokat nitrálhatjuk koncentrált vagy füstölgő salétromsavval végzett kezelés útján koncentrált kénsav és adott esetben egy ko-oldószer, így például egy halogénezett szénhidrogén, például diklór-metán, triklór-metán vagy tetraklór-metán jelenlétében. Alternatív módon a nitrálást egyes esetekben egyszerűen végrehajthatjuk úgy, hogy a kiindulási vegyület nitrátsójához tömény kénsavat adunk.

A (VII-H), (XV) és (XVI) általános képletű benzodiazepin-származékok előállíthatók a megfelelő (XVII), (XVIII) és (XIX) általános képletű anilin-származékokból olyan ciklizálási módszerekkel, mint amelyeket ismertettünk például az (I) általános képletű vegyületek (XI) általános képletű köztitermékekből kiinduló előállításánál ("C" lépés). Ezek az anilinszármazékok - amelyeknél W jelentése a korábbiakban megadott kilépő csoport - előállíthatók megfelelő alkanolokból, az utóbbiakat egy halogénezőszerezrel, például tionil-kloriddal, foszforil-kloriddal vagy foszfor-trikloriddal vagy pedig egy szulfonilezőszerezrel, például metán-szulfonil-kloriddal vagy 4-metil-

-benzol-szulfonil-kloriddal reagáltatva ("D" lépés). Az ilyen alkanolok viszont előállíthatók egy megfelelő (XXIII), (XXV) vagy (XXVI) általános képletű szubsztituált benzol-származék N-alkilezése útján a szakirodalomból e célra jól ismert módszereket és (XXIV) általános képletű amino-etanol-származékokat használva ("E" lépés).

Az R^1 és R^7 helyén egyaránt hidrogénatomot tartalmazó (XV) általános képletű vegyületek, azaz az (XV-a) általános képletű vegyületek előállíthatók a P. reakcióvázlatban bemutatott módon úgy is, hogy valamely (XXVII) általános képletű, megfelelően szubsztituált nitro-benzolt valamely (XXVIII) általános képletű diamino-reagenssel reagáltatunk. Az utóbbiban Y jelentése hidrogénatom vagy eltávolítható védőcsoport, például egy (1 - 6 szénatomos)alkil-karbonilcsoport, például acetil- vagy triklór-acetilcsoport; benzilcsoport; vagy egy (1 - 6 szénatomos)alkoxi-karbonilcsoport, például 1,1-dimetil-etoxi-karbonilcsoport. Ezek a csoportok az aminocsoportok megvédésére szokásosan alkalmazott védőcsoportok. A reagáltatást célszerűen úgy hajtjuk végre, hogy valamely (XXVIII) általános képletű diamino-reagenst valamely (XXVII) általános képletű nitro-benzol-származékkal kondenzációs reakcióba viszünk, adott esetben a védőcsoportot bázikus vagy savas hidrolízis vagy katalitikus hidrogénezés útján eltávolítjuk és az így kapott (XXIX) általános képletű köztiterméket redukáljuk. A kondenzálást célszerűen egy alkalmas közömbös oldószerben, például egy alkanolban (így például metanolban, etanolban, 2-propanolban vagy 1-butanolban), aromás szénhidrogénben (például benzolban, metil-benzolban vagy dimetil-benzolban), halogénezett szénhidrogén-

ben (például triklór-metánban vagy tetraklór-metánban), éterben [például tetrahidrofuránban, 1,4-dioxánban, 1,1'-oxi-bisz-butánban vagy 1,1'-oxi(2-metoxi-etán)-ban], ketonban (például 2-propanonban vagy 4-metil-2-pentanonban), dipoláris aprotikus oldószerben (például N,N-dimetil-formamidban, N,N-dimetil-acetamidban vagy dimetil-szulfoxidban) vagy ilyen oldószerek elegyében végezzük. Célszerű lehet a reakcióelegyhez egy bázist, így például egy alkálifém- vagy alkáliföldfém-karbonátot, például nátrium-karbonátot vagy nátrium-hidrogén-karbonátot adagolni. A kondenzációs reakciót célszerűen megemelt hőmérsékleten, előnyösen a reakcióelegy forráspontjának megfelelő hőmérsékleten hajtjuk végre. A fentiekben említett redukálás célszerűen úgy hajtható végre, hogy a köztitermék imint egy alkalmas redukáló reagenssel, így például nátrium-bór-hidriddel vagy nátrium-ciano-bór-hidriddel reagáltatjuk.

Az R^3 helyén hidrogénatomot tartalmazó (VII-H) általános képletű köztitermékek, azaz a (VII-H- α) általános képletű köztitermékek előállíthatók az R. reakcióvázlatban bemutatott módon. Ennél a reakcióvázlatnál a E, B, C és D betűkkel jelölt reakciólépések azonosak az O. reakcióvázlat megfelelő lépéseivel. Az "F" lépés amidocsoport aminocsoporttá redukálására vonatkozik, a "G" lépés nitrocsoport aminocsoporttá, illetve amidocsoport aminocsoporttá való redukálására vonatkozik, a "H" lépés benzodiazepinon-származékká való ciklizálásra vonatkozik, az "I" lépés egy (XXXIX) általános képletű vegyülettel való redukatív N-alkilezésre vonatkozik, míg a "J" lépés egy (XXXIX) általános képletű vegyülettel végzett N-alkilezésre vonatkozik.

Az ezután következő reakcióvázlatok mindegyikénél az R^3

helyén hidrogénatomot tartalmazó vegyületek a képleteiknél használt betűjelöléshez az $-\alpha$ utótagot kapják.

A (VII-H- α) általános képletű köztitermékek tehát előállíthatók úgy, hogy valamely (XXX) vagy (XXXI) általános képletű benzodiazepinon-származékot egy komplex fém-hidriddel, például lítium-alumínium-hidriddel; vagy egy hidriddel, például diboránnal vagy alumínium-hidriddel redukálunk közömbös oldószerben, például egy éterben (így például 1,1'-oxi-bisz-etánban, tetrahidrofuránban, 1,4-dioxánban vagy 1,2-dimetoxi-etánban), adott esetben egy ko-oldószer, például egy aromás szénhidrogén (így például benzol vagy metil-benzol) jelenlétében, és adott esetben megemelt hőmérsékleten (F és G reakciólépések). A reakciókörülmények szigorúságától függően egy (XXXI) általános képletű vegyület azonnal egy (VII-H- α) általános képletű vegyületté vagy pedig egy (XXX) általános képletű vegyületté redukálható.

Az előző bekezdésben említett, kiindulási anyagként használt benzodiazepinon-származékok előállíthatók a H. reakciólépésben egy megfelelő (XXXIII), (XXXIV) vagy (XXXV) általános képletű köztitermék - ezekben a képletekben R jelentése 1 - 6 szénatomos alkil- vagy arilcsoport - ciklizálása útján

a) oldószer nélkül közömbös atmoszférában, adott esetben csökkentett nyomáson végzett hevítés útján;

b) egy bifunkciós katalizátorral, így például ecetsavval, 2-hidroxi-piridinnel, pirazollal vagy 1,2,4-triazollal egy közömbös oldószerben, például egy aromás szénhidrogénben (így például metil-benzolban vagy dimetil-benzolban), adott esetben megemelt hőmérsékleten való kezelés útján; vagy

c) az észter hidrolizálása, majd a kapott megfelelő karbonsav (R = hidrogénatom) egy megfelelő savval, így például egy hidrogén-halogeniddel (például hidrogén-kloriddal), kénsavval vagy foszforsavval, vagy pedig egy halogénezőszerrel, így például tionil-kloriddal végzett kezelése útján.

A (XXXIII), (XXXIV) és (XXXV) általános képletű vegyületek előállíthatók egy megfelelő védett (XXXIX) általános képletű aminosavból - a képletben R jelentése 1 - 6 szénatomos alkil- vagy arilcsoport - redukív N-alkilezési reakcióban (I reakciólépés: R⁷ hidrogénatom) vagy N-alkilezési reakcióban (J reakciólépés: R⁷ hidrogénatom vagy 1 - 6 szénatomos alkilcsoport), reakciópartnerként egy megfelelően szubsztituált benzol-származékot használva, és a reaktánsokat a reakcióelegy forráspontjának megfelelő hőmérsékleten egy közömbös oldószerben, így például triklór-metánban vagy piridinben keverve.

Az X helyén X¹ helyettesítőt, azaz hidroxil-, merkaptovagy -NHR¹⁶ általános képletű csoportot hordozó (XII) és (XIII) általános képletű vegyületek, azaz az (XII-b) és (XIII-b) általános képletű vegyületek előállíthatók az S. reakcióvázlatban bemutatott módon. Ebben a reakcióvázlatban az A, B, C, D és F lépések ugyanolyan műveletekre utalnak, mint amelyeneket az O. reakcióvázlat kapcsán ismertettünk.

A (XII-b) és (XIII-b) általános képletű vegyületek előállíthatók egy (XL) általános képletű 9-amino-benzodiazepin-5-on-származékból, illetve egy (VII-b) általános képletű 9-amino-benzodiazepin-származékból a K. reakciólépésben valamely (VIII) általános képletű vegyülettel való reagáltatás útján ugyanúgy, miként azt az (I-b) általános képletű vegyületeknek a

(VII) és (VIII) általános képletű vegyületekből történő előállításánál ismertettük.

Az S. reakcióvázlat értelmében a (XLI), (XLVII) és (XLVIII) általános képletű amid-származékok célszerűen úgy állíthatók elő, hogy valamely, R^{1H} helyén hidrogénatomot hordozó (XXIV) általános képletű etanol-amin-származékot, azaz egy (XXIV-a) általános képletű vegyületet N-acilezésnek vetünk alá egy megfelelően szubsztituált (XLIX), (L) vagy (LI) általános képletű 2-amino-benzoészav-származékkal - ezekben a képletekben L^2 jelentése hidroxilcsoport vagy kilépőcsoport, így például egy halogénatom (például klór- vagy brómatom); alkil-karbonil-oxicssoport, például acetyl-csoport; alkoxicssoport, például metoxi- vagy etoxicssoport; vagy imidazolilcsoport. Az "M" jelölésű reakciólépés értelmében végrehajtott N-acilezési reakciót úgy végezhetjük el, hogy a reaktánsokat egy közömbös oldószerben, adott esetben megemelt hőmérsékleten keverjük. Abban az esetben, ha L^2 jelentése hidroxilcsoport, akkor az N-acilezési reakciót végrehajthatjuk úgy is, hogy a reaktánsokat amidok képzésére alkalmas reagenssel, például N,N-diciklohexil-karbo-diimiddel (angolszász rövidítéssel: DCC) kezeljük,, adott esetben egy katalizátor, például hidroxil-benzotriazol (rövidítve: HOBT), 4-(dimetil-amino)-piridin (DMAP), 2-klór-1-metil-piridinium-jodid, 1,1'-karbonil-bisz[1H-imidazol] vagy 1,1'-szulfonyl-bisz[1H-imidazol] jelenlétében. A reagáltatáshoz oldószerként célszerűen egy halogénezett szénhidrogént (például diklór-metánt vagy triklór-metánt), egy étert (például tetrahidrofuránt vagy 1,4-dioxánt), egy dipoláros aprotikus oldószert (például N,N-dimetil-formamidot, N,N-dimetil-acetamidot vagy piri-

dint) vagy ilyen oldószerek elegyeit használhatjuk.

A fentiekben ismertetett összes reakcióvázlat esetében a köztitermékek kémiai jelölése értelemszerűen magába foglalja az összes lehetséges sztereokémiai izomerforma keverékeit is, így például a diasztereomerelegyek, enantiomerelegyek, például racemátok és a dúsított enantiomerelegyek keverékeit, végül pedig a molekuláris alapszerkezet tiszta enantiomer izomerformáit.

Az előzőekben ismertetett reakcióvázlatokban említett köztitermékek és az (I) általános képletű vegyületek sztereokémiai izomerformái előállíthatók a szakirodalomból e célra jól ismert módszerekkel. Így például a diasztereoizomerek elválaszthatók fizikai elválasztási módszerekkel, mint például desztillálással, szelektív kristályosítással vagy különböző kromatográfiás módszerekkel, például ellenáramú megosztással vagy folyadékkromatografálással.

Tiszta enantiomerek mint köztitermékek egyszerűen előállíthatók megfelelő kiindulási anyagok tiszta enantiomer formáiból, feltéve, hogy az ezután következő reakciók sztereospecifikusan mennek végbe. Az előzőekben ismertetett reakcióvázlatok szerinti reagáltatások során különösen fontos tiszta enantiomerek mint kiindulási anyagok a (XXIX) általános képletű aminosavak és/vagy szubsztituált származékaik, illetve az ezeknek megfelelő (XXIV) vagy (XXIV-a) általános képletű amino-alkoholok és/vagy ezek szubsztituált származékai.

Alternatív módon a tiszta enantiomer köztitermékek előállíthatók megfelelő racemátok szeparálása útján, például diasztereomer sóiknak egy optikailag aktív rezolválószerrel végzett szelektív kristályosítása, diasztereomer származékok kro-

matografálása vagy a racemátnak egy királis stacioner fázison végzett kromatografálása útján.

Az (I) általános képletű vegyületek antivirális és különösen antiretrovirális hatásúak. A legutóbbi időkig a retrovírusokat olyan patogén ágenseknek tekintették, amelyek csak számos melegvérű állatnál okoznak megbetegedést, eltérően a vírusoktól, amelyekről már jó ideje ismert, hogy mind melegvérű állatoknál, mind embernél nagy számú megbetegedést okozhatnak. Mióta azonban felismerték, hogy az emberi immunhiányos vírus (angolszász rövidítéssel: HIV), más néven LAV, HTLV-III vagy ARV néven ismert retrovírus a szerzett immunhiányos megbetegedés (AIDS) kórokozója embereknél, a retrovirális fertőzések és az ilyen fertőzésben szenvedők kezelése rendkívüli figyelmet nyert. A HIV-vírus előszeretettel fertőzi meg a humán T-4 sejteket és szétrombolja azokat vagy megváltoztatja normális funkciójukat, különösen az immunrendszer koordinálását. Ennek eredményeképpen egy fertőzött betegnek egyre kevesebb T-4 sejtje van, miáltal egyre kevésbé normálisan viselkedik. Így az immunológiai védőrendszer képtelen leküzdeni a fertőzéseket és a neoplazmákat, miáltal a HIV-vírus által fertőzött beteg rendszerint olyan fertőzésekben hal meg, mint a tüdőgyulladás vagy a rák, sokkal inkább, mint a HIV-vírus okozta fertőzés közvetlen következményeként. A HIV-fertőzésekkel társuló egyéb betegségek közé tartozik a thrombocytopaenia, a Kaposi-szarkóma és a központi idegrendszer olyan fertőzései, amelyekre az előrehaladó demyelinatio jellemző. Ennek következtében agylágyulás és egyéb olyan tünetek jelentkeznek, mint a fokozódó dysarthria, ataxia és a tájékozódási képesség romlása. A HIV-vírus okozta

fertőzéssel továbbá gyakran társul a periferiális neuropátia, a progresszív általános lymphadenopathia (PGL) és az AIDS-szel járó komplex (ARC). Az (I) általános képletű vegyületek antivirális, közelebbről antiretrovirális és különösen anti-HIV-vírus elleni tulajdonságai arra engednek következtetni, hogy ezek a vegyületek felhasználhatók antivirális kemoterapeutikumokként virális megbetegedésektől szenvedő melegvérűeknél az ilyen fertőzések megelőzésére és kezelésére, különösen HIV-vírussal fertőzött emberek kezelésére.

Antivirális és különösen antiretrovirális hatásukra tekintettel az (I) általános képletű vegyületek, gyógyászatiilag elfogadható sóik és sztereokémiai izomerformáik felhasználhatók tehát melegvérűeknél vírusfertőzések, különösen retrovírusok okozta fertőzések kezelésére vagy megelőzésére. Általában a találmány szerinti vegyületek felhasználhatók olyan melegvérűek kezelésére, amelyeket olyan vírusok fertőztek meg, melyek létezése a reverz transzkriptáz enzimtől függ, illetve amelyek hatását ez az enzim közvetíti. A humán retrovirális fertőzésekre példaképpen megemlíthetjük a HIV és HTLV-I (human T-lymphotropic virus type I) fertőzéseket, az utóbbi leukémiát és lymphoma-t okoz. A nem-humán állati retrovirális fertőzésekre példaképpen megemlíthetjük az FeLV vírust (feline leukemia virus), amely leukémiát és immunhiányt okoz. A találmány szerinti vegyületekkel megelőzhető vagy kezelhető kóros állapotok, különösen HIV-vírussal és más patogén retrovírussal kapcsolatos állapotok közé tartozik az AIDS, AIDS-szel társult komplex (ARC), progresszív általános lymphadenopathia (PGL), valamint retrovírusok által okozott krónikus központi idegrendszeri meg-

betegedések, így például a HIV-vírus által közvetített agygyulladás és multiplex sclerosis.

Antivirális, különösen antiretrovirális aktivitásukra tekintettel a találmány szerinti vegyületeket különböző, eltérő típusú beadásokra alkalmas gyógyászati készítményekké alakíthatjuk. A találmány szerinti gyógyászati készítmények előállítása céljából valamely találmány szerinti vegyület - szabad bázis vagy savaddíciós só formájában - hatásos mennyiségét mint hatóanyagot bensőségesen összekeverünk a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokkal, ezeket a beadás módjától függően kialakított gyógyászati készítmény jellegének megfelelően megválasztva. A találmány szerinti gyógyászati készítményeket célszerűen dózisegységek formájában készítjük el előnyösen orális, rektális, perkután vagy parenterális injekcióalkalmas formában. Így például orális dózisegységekként előállíthatunk a gyógyszergyártási gyakorlatban szokásosan használt készítményeket, így például folyadék halmazállapotú készítményeket, például szuszpenziókat, szirupokat, elixíreket és oldatokat hordozóanyagként például vizet, glikolokat, olajokat vagy alkoholokat használva, illetve porok, pilulák, kapszulák és tabletták formájú készítményeket, hordozóanyagként például keményítőféleségeket, cukrokat, kaolint, csúsztatókat, kötőanyagokat és szétesést elősegítő anyagokat használva. A beadásuk egyszerűségére tekintettel a leginkább előnyös orális beadási formák a tabletták és a kapszulák, amelyekhez nyilvánvalóan szilárd halmazállapotú hordozóanyagokat hasznosítunk. Parenterális készítményekhez a hordozóanyag rendszerint steril víz, legalábbis túlnyomórésztben, bár más kompo-

nensek, így például oldódásfokozók hasznosíthatók. Az injektálható oldatokat előállíthatjuk például hordozóanyagként fiziológias sóoldatokat, glükóz-oldatokat vagy ilyenek elegyét hasznosítva. Az injektálható szuszpenziók előállíthatók megfelelő folyékony hordozóanyagokkal és szuszpendálószerekkel. A perkután beadásra alkalmas készítmények esetében a hordozóanyag adott esetben tartalmazhat egy áthatolást fokozó ágenst és/vagy egy megfelelő nedvesítőszeret, adott esetben további tetszőleges jellegű adalékanyagokkal (ezeket kisebb mennyiségekben használjuk) együtt, mely adalékok azonban nem fejthetnek ki a bőrre jelentős izgató vagy más módon káros hatást. Az előbb említett adalékok javíthatják a bőrre történő alkalmazást és/vagy elősegíthetik a kívánt készítmény előállítását. Ezek a készítmények beadhatók a legkülönbözőbb módon, így például transzdermális tapasz vagy kenőcs formájában. Az (I) általános képletű vegyületek savaddíciós sói a megfelelő szabad bázisos formákhoz képest megnövelt vízzoldékonyságot mutatnak, így nyilvánvaló módon alkalmasabbak vizes alapú készítményekhez. Különösen előnyös az említett gyógyászati készítményeket dózisegységek formájában előállítani a beadás egyszerűsége és a szervezetbe juttatott dózis egységességére tekintettel. A dózisegység alatt olyan fizikailag diszkrét egységeket értünk, amelyek alkalmasak egy meghatározott dózishoz a szervezetbe juttatására, minthogy mindegyik egység előre meghatározott mennyiségű hatóanyagot tartalmaz, és ezt a mennyiséget az elérni kívánt gyógyhatás biztosítása figyelembevételével számíthatjuk ki. Természetesen a dózisegységek tartalmaznak alkalmas hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokat. Az ilyen dózisegységekre példaképpen megemlít-

hetjük a tablettákat (bevonat nélküli vagy bevonatos tablettákat), kapszulákat, pilulákat, porcsomagokat, ostyás készítményeket, injektálható oldatokat vagy szuszpenziókat, teáskanállal vagy evőkanállal beadható készítményeket, valamint ezek többszörös csomagolási egységeit.

A találmány szerinti vegyületek gyógyászati alkalmazása során általában olyan mennyiséget juttatunk a szervezetbe, hogy az 1 testtömegkg-ra vonatkoztatva 0,1 mg és 200 mg között, célszerűen 1 mg és 50 mg között legyen. Célszerű a kívánt dózist naponta kétszeri, háromszori, négyszeri vagy többszöri beadással a szervezetbe juttatni megfelelő időközökben. Ezek a kisebb dózismennyiségek vagy aldózisok is elkészíthetők dózisegységek formájában, például olyan dózisegységek formájában, amelyek egységenként 1 - 100 mg, előnyösebben 5 - 200 mg hatóanyagot tartalmaznak.

A találmányt közelebbről a következő példákkal kívánjuk megvilágítani.

KÍSÉRLETI RÉSZ

A. KÖZTITERMÉKEK ELŐÁLLÍTÁSA

1. PÉLDA

a) Argongáz-atmoszférában 1,99 tömegrész 1-(2-klór-3-nitro-fenil)-1-etanon, 0,84 tömegrész nátrium-hidrogén-karbonát és 39,5 tömegrész metanol keverékéhez hozzáadunk 0,60 tömegrész 1,2-etán-diamint, majd az így kapott reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 23 órán át forraljuk és ezután szobahőmérsékletre lehűtjük. Ezt követően 1,26 tömegrész

nátrium-ciano-trihidro-borátot adagolunk, majd az így kapott keveréket szobahőmérsékleten 7 órán át keverjük és ezután sósavval telített metanollal semlegesítjük. A keverést 15 órán át folytatjuk, majd 3 N sósavoldattal savanyítást végzünk. 1/2 órán át tartó keverést követően a reakcióelegyet bepároljuk, majd a maradékot megosztjuk 3 N vizes nátrium-hidroxid-oldat és diklór-metán között. A szerves fázist szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Így 1,85 tömegrész (89,3 %) mennyiségben 2,3,4,5-tetrahidro-5-metil-9-nitro-1H-1,4-benzodiazepint (1. köztitermék) kapunk.

b) Keverés közben 2,10 tömegrész 1. köztitermék, 1,60 tömegrész nátrium-karbonát és 18,8 tömegrész N,N-dimetil-formamid keverékéhez hozzáadunk argongáz-atmoszférában 1,74 tömegrész 1-jód-propánt, majd az így kapott reakcióelegyet 1 óra leforgása alatt 83 - 89 °C-ra melegítjük és utána ezen a hőmérsékleten tartjuk 2 órán át. Ezt követően a reakcióelegyet bepároljuk, majd a maradékot megosztjuk 1,1'-oxi-bisz-etán és víz között. A szerves fázist szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Így 2,49 tömegrész (99,9 %) mennyiségben 2,3,4,5-tetrahidro-5-metil-9-nitro-4-propil-1H-1,4-benzodiazepint (2. köztitermék) kapunk.

c) 0 °C-on 1,52 tömegrész lítium-alumínium-hidrid 44,5 tömegrész tetrahydrofuránnal készült szuszpenziójához nitrogén-gáz-atmoszférában cseppenként hozzáadjuk 2,49 tömegrész 2. köztitermék 35,6 tömegrész tetrahydrofuránnal készült oldatát, majd az így kapott reakcióelegyet ugyanezen a hőmérsékleten 10 percen át, szobahőmérsékleten 15 percen át és visszafolyató hűtő alkalmazásával végzett forralás közben 30 percen át kever-

jük. Ezt követően a reakcióelegyet 0 °C-ra visszahűtjük, majd 1,52 tömegrész vizet, 1,76 tömegrész 15 tömeg%-os vizes nátrium-hidroxid-oldatot és végül ismét 4,56 tömegrész vizet adunk hozzá. Szobahőmérsékleten 2 órán át tartó keverést követően szűrést végzünk, majd a kiszűrt anyagot tetrahidrofuránban visszafolyatós hűtő alkalmazásával 5 percen át forraljuk és ezután leszűrjük. Az egyesített szűrletet bepároljuk, majd a visszamaradt olajat diklór-metánban feloldjuk. Az így kapott oldatot szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Így 1,86 tömegrész (84,8 %) mennyiségben 2,3,4,5-tetrahidro-5-metil-4-propil-1H-1,4-benzodiazepin-9-amint (3. köztitermék) kapunk.

2. PÉLDA

a) Keverés közben 414 tömegrész 2-bróm-3-nitro-benzoésav 653 tömegrész metil-benzollal készült szuszpenziójához hozzáadunk 440 tömegrész tionil-kloridot, majd az így kapott reakcióelegyet visszafolyatós hűtő alkalmazásával 6 órán át forraljuk, lehűtjük és 1 éjszakán át állni hagyjuk. Ezt követően a reakcióelegyet aktív szénnel kezeljük, diatómaföldön szűrjük és bepároljuk. A visszamaradt olajat 396 - 396 tömegrész hexánnal kétszer eldörzsöljük, majd a terméket kiszűrjük és hexánnal mossuk. Így 363 tömegrész (81,7 %) mennyiségben 2-bróm-3-nitro-benzoil-kloridot (4. köztitermék) kapunk.

b) 37,3 tömegrész 4. köztitermék és 142 tömegrész 1,1'-oxi-bisz-etán enyhén melegített keverékéhez argongáz-atmoszférában hozzáadjuk 35,0 tömegrész $C_2H_5O-Mg-CH(COOC_2H_5)_2$ 92,3 tömegrész 1,1'-oxi-bisz-etánnal készült oldatát. A melegítést 1,5 órán át folytatjuk, majd a reakcióelegyhez 19 tömegrész tömény

kénsav 150 tömegrész vízzel készült oldatát adjuk. A szerves fázist elválasztjuk, telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot visszafolyató hűtő alkalmazásával 28 tömegrész víz, 4,41 tömegrész ecetsav és 9,75 tömegrész tömény kénsav keverékében 6 órán át forraljuk, majd lehűtjük és 3 N vizes nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk. Ezt követően 1,1'-oxi-bisz-etánnal extrahálást végzünk, majd az extraktumot szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Így 29,9 tömegrész (86,9 %) mennyiségben 1-(2-bróm-3-nitro-fenil)-etanont (5. köztitermék) kapunk.

c) Argongáz-atmoszférában 29,6 tömegrész 5. köztitermékhez hozzáadunk 12,9 tömegrész nátrium-karbonátot és 486 tömegrész 1-butanolt, majd az így kapott keveréket addig melegítjük, míg homogén oldatot kapunk. Ehhez azután hozzáadunk 9,0 tömegrész 1,2-propán-diamint, majd az így kapott reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 4 órán át forraljuk és bepároljuk. A maradékot megosztjuk diklór-metán és víz között. A szerves fázist elválasztjuk, szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot nagynyomású folyadékkromatográfiás módszerrel oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá szilikagélen, eluálószerként aceton és hexán 20 : 80 térfogatarányú elegyét használva. A kívánt terméket tartalmazó frakcióból az eluálószerrel elpárologtatjuk, amikor 11,4 tömegrész (43,0 %) mennyiségben 2,3-dihidro-3,5-dimetil-9-nitro-1H-1,4-benzodiazepint (6. köztitermék) kapunk.

d) 11,35 tömegrész 6. köztitermék, 79 tömegrész metanol és 3,9 tömegrész nátrium-ciano-trihidro-borát keverékét argongáz-atmoszférában szobahőmérsékleten 1 éjszakán át keverjük,

majd további 0,2 tömegrész nátrium-ciano-trihidro-borátot adunk hozzá, ezt követően pedig sósavval telített metanolt. A reakcióelegy pH-értékét ezután 3 N sósavoldattal 1-re beállítjuk, majd az oldószert elpárologtatjuk és a maradékot diklór-metánban feloldjuk. Az így kapott oldatot 10 tömeg%-os vizes kálium-karbonát-oldattal mossuk, szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot nagynyomású folyadékkromatográfiás módszerrel oszlop-kromatográfiás tisztításnak vetjük alá szilikagélen, eluálószerként acetone és hexán 1 : 1 térfogatarányú elegyét használva. A kívánt terméket tartalmazó frakcióból az eluálószerrel elpárologtatjuk, amikor 2,3 tömegrész (20,1 %) mennyiségben a 62,0 °C olvadáspontú cisz-2,3,4,5-tetrahidro-3,5-dimetil-9-nitro-1H-1,4-benzodiazepint (7. köztitermék) kapjuk.

e) 2,18 tömegrész 7. köztitermékhez egymás után hozzáadunk 1,6 tömegrész nátrium-karbonátot, 1,64 tömegrész kálium-jodidot, 23,5 tömegrész N,N-dimetil-formamidot és 1,81 tömegrész 1-bróm-3-metil-2-butén 23,5 tömegrész N,N-dimetil-formamiddal készült oldatát. Szobahőmérsékleten 1 éjszakán át tartó keverést követően a reakcióelegyet bepároljuk, majd a maradékot megosztjuk diklór-metán és híg vizes kálium-karbonát-oldat között. A szerves fázist elválasztjuk, szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot 2-propanolban 2 : 1 molarányban (E)-2-butén-dikarbonsav-sóvá alakítjuk. A kivált terméket kiszűrjük, majd megszáritjuk. Így 2,82 tömegrész (82,4 %) mennyiségben a cisz-2,3,4,5-tetrahidro-3,5-dimetil-4-(3-metil-2-butenil)-9-nitro-1H-1,4-benzodiazepin 128,0 °C olvadáspontú, (E)-2-butén-dikarbonsavval 2 : 1 molarányban alkotott sóját (8. köztitermék) kapjuk.

f) Argongáz-atmoszférában jeges fürdővel végzett hűtés közben 1,73 tömegrész lítium-alumínium-hidrid és 44,5 tömegrész tetrahydrofuran keverékéhez lassan hozzáadjuk 3,28 tömegrész 8. köztitermék 35,6 tömegrész tetrahydrofuranal készült oldatát, majd az adagolás befejezése után a reakcióelegyet 0 °C-on 1/2 órán át, szobahőmérsékleten 3 órán át és visszafolyatós hűtő alkalmazásával végzett forralás közben 7 órán át keverjük. Lehűtés után a reakcióelegyhez lassan 1,7 tömegrész vizet, 1,7 ml 3 N vizes nátrium-hidroxid-oldatot, 5,1 tömegrész vizet és 89 tömegrész tetrahydrofuránt adunk. A reakcióelegyet ezután szűrjük, majd a kiszűrt csapadékot 178 tömegrész forró tetrahydrofuranal mossuk. Az egyesített szűrletet bepároljuk, amikor 2,82 tömegrész (96,2 %) mennyiségben cisz-2,3,4,5-tetrahydro-3,5-dimetil-4-(3-metil-2-butenil)-1H-1,4-benzodiazepin-9-amint (9. köztitermék) kapunk.

Hasonló módon állíthatók elő a következő vegyületek:

2,3,4,5-tetrahydro-5-metil-4-(3-metil-2-butenil)-1H-1,4-benzodiazepin-9-amin (10. köztitermék);

transz-2,3,4,5-tetrahydro-3,5-dimetil-4-(3-metil-2-butenil)-1H-1,4-benzodiazepin-9-amin (11. köztitermék);

(2,5-transz)-2,3,4,5-tetrahydro-2,5-dimetil-4-(3-metil-2-butenil)-1H-1,4-benzodiazepin-9-amin (12. köztitermék);

(2,5-cisz)-2,3,4,5-tetrahydro-2,5-dimetil-4-(3-metil-2-butenil)-1H-1,4-benzodiazepin-9-amin (13. köztitermék).

3. PÉLDA

1,34 tömegrész, a 8. köztitermékhez hasonló módon előállítható 7-klór-2,3,4,5-tetrahydro-5-metil-4-(3-metil-2-bute-

nil)-9-nitro-1H-1,4-benzodiazepin metanollal készült oldatához hozzáadunk 0,49 tömegrész Raney-nikkelt, majd az így kapott szuszpenzióhoz cseppenként hozzáadjuk 1,09 tömegrész hidrazin kis mennyiségű metanollal készült oldatát, az adagolás során a reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával argongáz-atmoszférában forralva. Az adagolás befejezése után a visszafolyató hűtő alkalmazásával végzett forralást 1,5 órán át folytatjuk, majd a reakcióelegyet lehűtjük, a katalizátort kiszűrjük és a szűrletet bepároljuk. Így 1,3 tömegrész (100 %) mennyiségben 7-klór-2,3,4,5-tetrahidro-5-metil-4-(3-metil-2-butenil)-1H-1,4-benzodiazepin-9-amint (14. köztitermék) kapunk.

4. PÉLDA

1,77 tömegrész lítium-alumínium-hidrid 40,1 tömegrész tetrahidrofuránnal készült, 0 °C-ra lehűtött szuszpenziójához cseppenként hozzáadjuk 1,55 tömegrész 1. köztitermék 44,5 tömegrész tetrahidrofuránnal készült oldatát, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 20 percen át és ezután visszafolyató hűtő alkalmazásával végzett forralás közben 1 órán át keverjük. 0 °C-ra való visszahűtés után 1,8 tömegrész víz 5,34 tömegrész tetrahidrofuránnal készült elegyét, majd 2,09 tömegrész 15 %-os vizes nátrium-hidroxid-oldatot és végül 5,4 tömegrész vizet adagolunk. Az így kapott keveréket 1 órán át keverjük, majd szűrjük. A kiszűrt csapadékot tetrahidrofuránban visszafolyató hűtő alkalmazásával 5 percen át forraljuk, majd ismét kiszűrjük. Az egyesített szűrletet szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A visszamaradt olajat feloldjuk 120 tömegrész diklór-metánban, majd a kapott oldatot szárítjuk, szűrjük

és 2,36 tömegrész 4-metil-morfolinnal elegyítjük. Az így kapott keveréket cseppenként hozzáadjuk 1,54 tömegrész klór-hangyasav-triklór-metil-észter 120 tömegrész diklór-metánnal készült oldatához 0 °C-on. A kapott keveréket ezután betöményítjük, majd hozzáadjuk víz és 1,4-dioxán 85 : 15 térfogatarányú elegyéből 50 tömegrészhez. Az így kapott keveréket vízfürdőn argongáz-atmoszférában 1 órán át melegítjük, majd szobahőmérsékletre lehűtjük, vizes ammónium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk és diklór-metánnal extraháljuk. Az extraktumot szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot flash-oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá szilikagélen, eluálószerként metilén-klorid és metanol 8 : 1 térfogatarányú elegyét használva. A kívánt terméket tartalmazó frakcióból az eluálószerrel elpárologtatjuk, majd a maradékot acetonitrilből kristályosítjuk. Így 0,058 tömegrész (3,66 %) mennyiségben a 158,7 °C olvadáspontú 4,5,6,7-tetrahidro-7-metil-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-2(1H)-ont kapjuk.

B. VÉGTERMÉKEK ELŐÁLLÍTÁSA

5. PÉLDA

0,93 tömegrész 3. köztitermék, 0,86 tömegrész 4-metil-morfolin és 40 tömegrész diklór-metán 0 °C-ra lehűtött keverékéhez argongáz-atmoszférában cseppenként hozzáadjuk 0,43 tömegrész klór-hangyasav-triklór-metil-észter 20 tömegrész diklór-metánnal készült oldatát, majd 0 °C-on 1/2 órán át tartó keverést követően a reakcióelegyet nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal extraháljuk. Az extraktumot szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot flash-oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük

alá szilikagélen, eluálószerként metilén-klorid és metanol 15 : 1 térfogatarányú elegyét használva. A kívánt terméket tartalmazó frakcióból az eluálószerrel elpárologtatjuk, majd a maradékot acetonitrillel eldörzsöljük. Így 0,32 tömegrész (61,5 %) mennyiségben a 124,0 °C olvadáspontú 4,5,6,7-tetrahidro-7-metil-6-propil-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-2(1H)-ont (1. vegyület) kapjuk.

6. PÉLDA

0,93 tömegrész 3. köztitermék, 3,95 tömegrész etanol és 1 tömegrész víz alkotta oldathoz hozzáadunk 0,32 tömegrész kálium-hidroxidot, majd 8 perc elteltével 0,43 tömegrész szén-diszulfidot. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 10 percen át keverjük, majd 1 órán át 90 °C-on tartjuk. Szobahőmérsékletre való visszahűtése után a reakcióelegyhez 5,6 tömegrész vizet és 0,49 tömegrész ecetsavat adunk. A kivált csapadékot kiszűrjük, majd megosztjuk híg vizes ammónium-hidroxid-oldat és diklór-metán között. A szerves fázist elválasztása után szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot acetonitrillel eldörzsöljük, majd etanolból átkristályosítjuk. Így 0,28 tömegrész (25,2 %) mennyiségben a 179,1 °C olvadáspontú 4,5,6,7-tetrahidro-7-metil-6-propil-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-2(1H)-tont (2. vegyület) kapjuk.

7. PÉLDA

Argongáz-atmoszférában 2,8 tömegrész 9. köztitermék, 2,55 tömegrész 1,1'-karbono-tioil-bisz[1H-imidazol] és 44,5 tömegrész tetrahidrofurán keverékét visszafolyató hűtő alkalmazá-

sával vízfürdőn 1/2 órán át forraljuk, majd a reakcióelegyet bepároljuk. A maradékot diklór-metán és víz között megosztjuk, majd a szerves fázist elválasztjuk, szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot flash-oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá szilikagélen, eluálószerként metilén-klorid és metanol 99 : 1 térfogatarányú oldatát használva. A kívánt terméket tartalmazó frakcióból az eluálószerrel elpárologtatjuk, majd a maradékot etanolból kristályosítjuk. A terméket kiszűrjük, majd szárítjuk. Így 1,08 tömegrész (33,2 %) mennyiségben a 138,3 °C olvadáspontú cisz-4,5,6,7-tetrahidro-5,7-dimetil-6-(3-metil-2-butenil)-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-2(1H)-tíont (5. vegyület) kapjuk.

8. PÉLDA

0,71 tömegrész 14. köztitermék, 0,45 tömegrész 1,1'-karbonil-bisz[1H-imidazol] és 22,3 tömegrész tetrahidrofurán alkotta oldatot visszafolyató hűtő alkalmazásával végzett forralás közben 1,5 órán át, majd szobahőmérsékleten 1 éjszakán át keverünk, ezt követően pedig bepárolunk. A maradékot etil-acetátban feloldjuk, majd az így kapott oldatot egymás után kétszer vízzel, híg ecetsavval, kétszer vízzel és végül telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, ezt követően pedig szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot flash-oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá szilikagélen, eluálószerként hexán és metil-etil-keton 3 : 1 térfogatarányú elegyét használva. A kívánt terméket tartalmazó frakcióból az eluálószerrel elpárologtatjuk, majd a maradékot acetonitrilből kristályosítjuk. A terméket végül kiszűrjük, majd szárítjuk. Így 0,36 tömegrész

(47,1 %) mennyiségben a 138,7 °C olvadáspontú 9-klór-4,5,6,7-tetrahydro-7-metil-6-(3-metil-2-butenil)-imidazo[4,5,1-jk]-[1,4]benzodiazepin-2(1H)-ont (9. vegyület) kapjuk.

A következő I. táblázatban felsorolt (I-d) általános képletű vegyületek mindegyikét a táblázat megfelelő oszlopában közölt példaszám szerinti eljárással állítottuk elő.

I. TÁBLÁZAT

(I-d) általános képletű vegyületek

A vegyület száma:	A példa száma:	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	Fizikai állandó: (o.p.)
1.	5.	OH	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	H	H	H	124 °C
2.	6.	SH	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	H	H	H	179,1 °C
3.	6.	SH	-CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	H	H	H	192,4 °C
4.	5.	OH	-CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	H	H	H	108,8 °C
5.	7.	SH	-CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	138,3 °C/cisz
6.	7.	SH	-CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	138,8 °C/transz
7.	7.	SH	-CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	H	CH ₃	H	191,4 °C/transz
8.	7.	SH	-CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	H	CH ₃	H	185,2 °C/cisz
9.	8.	OH	-CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	H	H	Cl	138,7 °C
10.	7.	SH	-CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	H	H	Cl	197,4 °C
11.	8.	OH	-CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	cisz
12.	8.	OH	-CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	transz
13.	5.	NHCH ₃	-CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	
14.	5.	NHOH	-CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	

C. FARMAKOLÓGIAI PÉLDA

9. PÉLDA

Anti-HIV ágensek in vitro kiértékelésére gyors, érzékeny és automatizált kiértékelési módszert alkalmaztunk. A kísérlethez sejtvonalként HIV-1 transzformált T4-sejtvonalat, azaz az MT-4 jelzésű sejtvonalat használtuk, amely - miként Koyanagi és munkatársai az Int. J. Cancer, 36, 445 - 451 (1985) szakirodalmi helyen ismertetik - rendkívül érzékeny a HIV-fertőzésre. Végpontként a HIV-indukált citopátiás hatás gátlását tekintettük. Mind a HIV-fertőzött sejtek, mind a vakpróbával fertőzött sejtek életképességét spektrofotometriásan értékeltük ki 3-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-2,5-difenil-tetrazólium-bromid (rövidítve: MTT) in situ redukálása útján. Az 50 %-os citotoxikus dózist (CD_{50} $\mu\text{g/ml}$) úgy definiáltuk, mint azt a koncentrációt, amely szükséges a vakpróbával fertőzött kontrollminta elnyelő képességének 50 %-os csökkenéséhez. A HIV-fertőzött sejtekben a kísérleti vegyület által biztosított százalékos védelmet a következő képlet alapján számítottuk:

$$\frac{(OD_T)_{HIV} - (OD_C)_{HIV}}{(OD_C)_{MOCK} - (OD_C)_{HIV}},$$

ahol $(OD_T)_{HIV}$ HIV-fertőzött sejtekben a kísérleti vegyület egy adott koncentrációjánál mért optikai sűrűség;

$(OD_C)_{HIV}$ a kontroll nem kezelt HIV-fertőzött sejtekben mért optikai sűrűség;

$(OD_C)_{MOCK}$ a kontroll kezeletlen, vakpróbával fertőzött sejtekben mért optikai sűrűség;

ahol mindegyik optikai sűrűségi értéket 540 nm-nél határoztuk meg.

A fenti képlet alapján kiszámított, 50 %-os védelmet biztosító dózist definiáltuk mint az 50 %-os hatásos dózist (ED_{50} $\mu\text{g/ml}$ -ben). A CD_{50} ED_{50} -re vonatkoztatott arányát mint szelektivitási indexet (rövidítve: SI) definiáltuk.

II. TÁBLÁZAT

50 %-os citotoxikus (CD_{50}), 50 %-os hatásos dózis

(ED_{50}) és szelektivitási index (SI)

A vegyület sorszám:	CD_{50} ($\mu\text{g/ml}$)	ED_{50} ($\mu\text{g/ml}$)	SI
2.	129	0,5	258
3.	177	0,1	1770
5.	23	0,24	96
6.	23	0,0048	4838

D. KÉSZÍTMÉNYELŐÁLLÍTÁSI PÉLDÁK

10. PÉLDA - Orális cseppek

500 g hatóanyagot feloldunk 0,5 liter 2-hidroxi-propionsavban és 1,5 liter poli(etilén-glikol) elegyében 60 - 80 °C-on, majd 30 - 40 °C-ra lehűtése után az oldathoz 35 liter poli(etilén-glikol)-t adunk és az így kapott elegyet alaposan megkeverjük. Ezután hozzáadjuk 1750 g szacharin-nátriumsó

2,5 liter tisztított vízzel készült oldatát, majd keverés közben 2,5 liter kakaóízt és poli(etilén-glikol)-t az 50 liter végtérfogathoz szükséges mennyiségben. Az így kapott, orális cseppként használatos oldat 1 ml-ben 10 mg hatóanyagot tartalmaz. A kapott oldatot alkalmas tárolóedényekbe töltjük.

11. PÉLDA - Orális oldat

4 liter forrásban lévő tisztított vízben feloldunk 9 g 4-hidroxi-benzoészav-metilésztert és 1 g 4-hidroxi-benzoészav-propilésztert, majd az így kapott oldat 3 liternyi részében először 10 g 2,3-dihidroxi-bután-dikarbonsavat, majd 20 g hatóanyagot oldunk. Ehhez az oldathoz hozzáadjuk az előző oldat megmaradt részét, majd ehhez az elegyhez 12 liter 1,2,3-propán-triolt és 3 liter 70 tömeg%-os szorbit-oldatot adunk. 0,5 liter vízben feloldunk 40 g szacharin-nátriumsót, majd az oldathoz 2 ml málna- és 2 ml egresesszenciát adunk. Az ekkor kapott oldatot hozzáadjuk az előzőekben említett elegyhez, végül vízzel a 20 liter végtérfogatot beállítjuk. Így teáskanálnyi mennyiségben (5 ml) 5 mg hatóanyagot tartalmazó orális oldatot kapunk. A kapott oldatot alkalmas tárolóedényekbe töltjük.

12. PÉLDA - Kapszula

20 g hatóanyagot, 6 g nátrium-lauril-szulfátot, 56 g keményítőt, 56 g laktózt, 0,8 g kolloid szilícium-dioxidot és 1,2 g magnézium-sztearátot alaposan összekeverünk, majd a kapott keveréket 1000 megfelelő keménységű zselatinkapszulába töltjük. Így kapszulánként 20 mg hatóanyagot tartalmazó kapszulákat kapunk.

13. PÉLDA - Bevonatos tablettákTablettamag előállítás

100 g hatóanyag, 570 g laktóz és 200 g keményítő keverékét jól homogenizáljuk, majd 5 g nátrium-dodecil-szulfát és 10 g poli(vinil-pirrolidon) (Kollidon-K 90) közel 200 ml vízzel készült oldatával megnedvesítjük a keveréket. A nedves porkeveréket szitáljuk, szárítjuk és ismét szitáljuk. Ezután hozzáadunk 100 g mikrokristályos cellulózt (Avicel) és 15 g hidrogénezett növényi olajat (Sterotex). Az egészet alaposan homogenizáljuk, majd tablettává sajtoljuk, 10 - 10 mg hatóanyagot tartalmazó tablettákat kapva 10000-es számban.

Bevonat

10 g metil-cellulóz (Methocel 60 HG) 75 ml denaturált szesszel készült oldatához hozzáadjuk 5 g etil-cellulóz (Ethocel 22 cps) 150 ml diklór-metánnal készült oldatát, majd 75 ml diklór-metánt és 2,5 ml 1,2,3-propán-triolt. 10 g poli(etilén-glikol)-t megömlesztünk és feloldunk 75 ml diklór-metánban. Az így kapott oldatot hozzáadjuk az előbbi oldathoz, majd a kapott elegyhez 2,5 g magnézium-oktadekanoátot, 5 g poli(vinil-pirrolidon)-t és 30 ml tömény színezéksuszpenziót (Opaspray K-1-2109) adunk. Az egészet alaposan homogenizáljuk, majd a tablettamagokat ezzel az eleggyel bevonat kialakítására alkalmas berendezésben bevonjuk.

14. PÉLDA - Injektálható oldat

0,5 liter, forrásban tartott, injektálásra alkalmas vízben feloldunk 1,8 g 4-hidroxi-benzoésav-metilésztert és 0,2 g

4-hidroxi-benzoésav-propilésztert, majd közel 50 °C-ra történő visszahűtés után keverés közben 4 g tejsavat, 0,05 g propilén-glikolt és 4 g hatóanyagot adagolunk.

Az így kapott oldatot szobahőmérsékletre lehűtjük, majd térfogatát 1 literre kiegészítjük injektálásra alkalmas vízzel. Így ml-enként 0,004 g hatóanyagot tartalmazó oldatot kapunk. Az oldatot az Amerikai Egyesült Államok hivatalos gyógyszerkönyvének 17. kötete 811. oldalán ismertetett módon szűrővel sterilizáljuk, majd steril tárolóedényekbe töltjük.

15. PÉLDA - Kúpok

3 g hatóanyagot feloldunk 3 g 2,3-dihidroxi-bután-dikarbonsav 25 ml 400-as molekulaszúlyú poli(etilén-glikol)-lal készült oldatában. Összeolvasztunk 12 g Span márkanevű felületaktív anyagot és 300 g-hoz szükséges mennyiségben vett trigliceridet (Witepsol 555), majd az így kapott keverékhez hozzákeverjük az előző oldatot. Az ekkor kapott elegyet 37 - 38 °C hőmérsékleten öntőformákba töltjük, 100 darab olyan kúpot kapva, amelyek 30 mg hatóanyagot tartalmaznak.

16. PÉLDA - Injektálható oldat

60 g hatóanyagot és 12 g benzil-alkoholt jól összekeverünk, majd szezámolajat adagolunk 1 liter végtérfogathoz szükséges mennyiségben. Így 60 mg/ml hatóanyagot tartalmazó oldatot kapunk, melyet szűrünk és steril tárolóedényekbe töltünk.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű tetrahidro-imidazo[1,4]benzodiazepin-származékok, gyógyászatilag elfogadható savaddíciósók és sztereokémiai izomerformáik - az (I) általános képletben

R^1 jelentése arilcsoporttal adott esetben szubsztituált 1 - 6 szénatomos alkilcsoport, 3 - 6 szénatomos alkinilcsoport, 3 - 6 szénatomos cikloalkilcsoport vagy (a-1), (a-2), (a-3) vagy (a-4) általános képletű csoport, és az utóbbi négy csoportban

Alk jelentése 1 - 6 szénatomos alkán-diilcsoport,

R^8 és R^9 egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatomot vagy 3 - 6 szénatomos cikloalkilcsoportot, trifluor-metilcsoportot, 2,2,2-trifluor-etilcsoportot vagy 1 - 4 szénatomos alkoxicssoporttal adott esetben szubsztituált 1 - 4 szénatomos alkilcsoportot jelent,

R^{10} jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy 1 - 4 szénatomos alkilcsoport,

mindegyik R^{11} egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1 - 4 szénatomos alkilcsoportot jelent vagy kettő R^{11} együtt 1 - 6 szénatomos alkán-diilcsoportot alkot,

R^{12} jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy

- 1 - 4 szénatomos alkilcsoport,
n értéke 2, 3, 4, 5 vagy 6,
mindegyik R¹³ egymástól függetlenül hidrogénatomot
vagy 1 - 4 szénatomos alkilcsoportot jelent
vagy kettő R¹³ együtt 1 - 6 szénatomos al-
kán-diilcsoportot alkot,
R¹⁴ jelentése hidrogénatom vagy 2 - 6 szénatomos
alkenilcsoport,
m értéke 0, 1 vagy 2,
R¹⁵ jelentése 1 - 6 szénatomos alkil-, aril-,
aril-metil-, 3 - 6 szénatomos cikloalkil-
vagy (3 - 6 szénatomos)cikloalkil-(1 - 4
szénatomos)alkilcsoport,
R² jelentése hidrogénatom vagy 1 - 6 szénatomos alkil-
csoport,
R³ jelentése hidrogénatom vagy 1 - 6 szénatomos alkil-
csoport,
R⁴ és R⁵ egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatomot
vagy 1 - 6 szénatomos alkil-, ciano-, nitro-, tri-
fluor-metil-, hidroxil-, 1 - 6 szénatomos alkoxi-,
amino-, mono- vagy di(1 - 6 szénatomos)alkil-ami-
no-, (1 - 6 szénatomos)alkil-karbonil-amino- vagy
aril-karbonil-aminocsoportot jelent,
R⁶ jelentése 1 - 6 szénatomos alkilcsoport,
R⁷ jelentése hidrogénatom vagy 1 - 6 szénatomos alkil-
csoport,
X jelentése hidroxil-, merkapto- vagy -NR¹⁶R¹⁷ álta-
lános képletű csoport, és az utóbbiban

R¹⁶ jelentése hidrogénatom vagy 1 - 6 szénatomos alkil-, aril-, ciano-, hidroxil-, amino-, nitro-, (1 - 6 szénatomos)alkoxi-karbonil-, (1 - 6 szénatomos)alkil-karbonil-, (1 - 6 szénatomos)alkil-szulfonil- vagy aril-szulfonilcsoport,

R¹⁷ hidrogénatomot vagy 1 - 6 szénatomos alkil- vagy arilcsoportot jelent, és

mindegyik arilcsoport olyan fenilcsoportot jelent, amely adott esetben 1 - 3 szubsztituenst, és pedig egymástól függetlenül megválasztva halogénatom, 1 - 6 szénatomos alkilcsoport, hidroxilcsoport, 1 - 6 szénatomos alkoxicssoport, aminocsoport, nitrocsoport és trifluor-metilcsoport közül megválasztott szubsztituenst hordoz.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, azzal jellemezve, hogy R¹ jelentése 1 - 6 szénatomos alkil-, 3 - 6 szénatomos alkenil-, 3 - 6 szénatomos alkinil-, 3 - 6 szénatomos cikloalkil- vagy aril- vagy 3 - 6 szénatomos cikloalkilcsoporttal szubsztituált 1 - 6 szénatomos alkilcsoport, R⁴ és R⁵ egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatomot vagy 1 - 6 szénatomos alkil-, ciano-, nitro-, trifluor-metil-, hidroxil-, 1 - 6 szénatomos alkoxi-, amino- vagy mono- vagy di(1 - 6 szénatomos alkil)aminocsoportot jelent, míg R⁷ jelentése hidrogénatom.

3. Az 1. vagy 2 igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, azzal jellemezve, hogy R¹ jelentése arilcsoporttal adott esetben szubsztituált 1 - 6 szénatomos alkilcsoport, 3 -

- 6 szénatomos alkinilcsoport vagy (a-1), (a-2) vagy (a-3) általános képletű csoport, R^4 és R^5 egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatomot vagy 1 - 6 szénatomos alkil-, ciano-, nitro-, trifluor-metil-, hidroxil- vagy 1 - 6 szénatomos alkoxi-csoportot jelent.

4. A 3. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, azzal jellemezve, hogy R^1 jelentése 3 - 6 szénatomos alkilcsoport vagy (a-1) vagy (a-3) általános képletű csoport, R^5 hidrogénatom, R^6 1 - 4 szénatomos alkilcsoport és R^7 hidrogénatom.

5. A 4. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, azzal jellemezve, hogy R^2 és R^3 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy metilcsoportot jelent, X jelentése hidroxil- vagy merkaptocsoport, vagy X jelentése $-NR^{16}R^{17}$ általános képletű csoport és R^{17} hidrogénatomot jelent.

6. Az 5. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, azzal jellemezve, hogy X jelentése hidroxil- vagy merkaptocsoport, R^1 jelentése 3 - 6 szénatomos alkilcsoport vagy (a-1) általános képletű csoport, ebben R^8 és R^9 egymástól függetlenül 3 - 6 szénatomos cikloalkil-, trifluor-metil- vagy 1 - 4 szénatomos alkilcsoportot jelent, vagy pedig R^1 jelentése (a-2) általános képletű csoport, és ebben R^{12} jelentése hidrogénatom vagy 1 - 4 szénatomos alkilcsoport, vagy pedig R^1 jelentése (a-3) általános képletű csoport, és ebben n értéke 2 vagy 3.

7. A 6. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, azzal jellemezve, hogy R^1 jelentése propilcsoport, adott esetben 1 vagy 2 metilcsoporttal és/vagy 2-metil-propenilcsoporttal helyettesített metil-ciklopropilcsoport, metil-ciklobu-

tilcsoport, 2-propenilcsoport, 2-butenilcsoport, 2-metil-2-butenilcsoport, 3-metil-2-butenilcsoport, 2,3-dimetil-2-butenilcsoport vagy 3-etil-2-pentenilcsoport; R^4 jelentése hidrogén- vagy klóratom vagy metilcsoport; és R^6 jelentése metilcsoport.

8. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képlet alá eső transz-4,5,6,7-tetrahidro-5,7-dimetil-6-(3-metil-2-butenil)-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-2(1H)-tion.

9. Gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként terápiásan hatásos mennyiségben valamely, az 1 - 8. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület tartalmazza a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyagok mellett.

10. Eljárás az 1. - 8. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy

a) valamely (II) általános képletű 4,5,6,7-tetrahidroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-származékot - a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 és R^7 jelentése az (I) általános képletnél megadott, míg L jelentése reakcióképes kilépőcsoport - valamely (III) általános képletű vegyülettel - a képletben X jelentése az (I) általános képletnél megadott - reagáltatunk közömbös oldószerben vagy a (III) általános képletű reagens főlegében, adott esetben még közömbös oldószer jelenlétében, vagy

b) valamely (V) általános képletű vegyületet - a képletben R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 és X jelentése az (I) általános képletnél megadott - valamely (IV) általános képletű vegyülettel - a képletben R^1 jelentése az (I) általános képletnél megadott,

míg W jelentése reakcióképes kilépőcsoport - N-alkilezünk közömbös oldószerben, vagy

c) az (I-a) általános képletű vegyületek szűkebb csoportját alkotó (I-a) általános képletű vegyületek - a képletben R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 és X jelentése az (I) általános képletnél megadott, míg R^{1-a} jelentése arilcsoporttal adott esetben helyettesített 1 - 6 szénatomos alkilcsoport, 3 - 6 szénatomos alkilcsoport vagy az (I) általános képletnél megadott (a-3) általános képletű csoport, és az R^{1-a} helyettesítőnek az öt hordozó nitrogénatomhoz legközelebbi szénatomja legalább egy hidrogénatomot tartalmaz - előállítására valamely (V) általános képletű vegyületet valamely (VI) általános képletű ketonnal vagy aldehiddel - a képletben R^{1-b} jelentése olyan R^{1-a-H} általános képletű vegyületből leszarmaztatható geminális bivalens csoport, amelynél két geminális hidrogénatomot oxigénatom helyettesít - redukzív N-alkilezésnek vetünk alá közömbös oldószerben, vagy

d) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb csoportját alkotó (I-b) általános képletű vegyületek - a képletben X^1 jelentése hidroxil- vagy merkaptó- vagy $-NHR^{16}$ általános képletű csoport, és az utóbbiban R^{16} , illetve a többi helyettesítő jelentése az (I) általános képletnél megadott - előállítására valamely (VII) általános képletű 9-amino-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-származékot - a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 és R^7 jelentése az (I) általános képletnél megadott - valamely (VIII) általános képletű reagenssel - a képletben R^1 jelentése reakcióképes kilépőcsoport, míg X^2 jelentése oxigénatom, kénatom vagy $=NR^{16}$ általános képletű csoport - kondenzá-

lunk közömbös oldószerben, vagy

e) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb csoportját alkotó (I-b-2) általános képletű vegyületek - a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 és R^7 jelentése az (I) általános képlet-nél megadott - előállítására valamely (I-b-1) általános képletű vegyületet 2,4-bisz(4-metoxi-fenil)-1,3-ditia-2,4-difoszfe-tán-2,4-diszulfiddal vagy foszfor-pentaszulfiddal tionálunk közömbös oldószerben, vagy

f) az (I-b-2) általános képletű vegyületek előállítására valamely (IX) általános képletű vegyületek - a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 és R^7 jelentése az (I) általános képlet-nél megadott - elemi kénnel megemelt hőmérsékleten kezelünk, vagy

g) az (I-b-2) általános képletű vegyületek előállítására valamely (X) általános képletű 9-nitro-benzodiazepin-származékot - a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 és R^7 jelentése az (I) általános képlet-nél megadott - redukálunk és tiokarbonile-zünk egy alkálifém-szulfid vagy hidrogén-szulfid, illetve szén-diszulfid jelenlétében, vagy

h) valamely (XI) általános képletű benzimidazol-származékot - a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 és X jelentése az (I) általános képlet-nél megadott, míg W jelentése reakcióképes kilépőcsoport - ciklizálunk közömbös oldószerben,

és kívánt esetben egy így kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóvá alakítjuk egy megfelelő savval végzett kezelés útján, vagy egy ilyen savas sóból a szabad bázist lúggal felszabadítjuk és/vagy sztereokémiai izomerformát állítunk elő.

Aktaszámunk: 74467-3689/MR-Ko
Ügyintézőnk: Molnár Imre

A bejelentő helyett a meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegyiroda Kft.

MI közp. 17375
Molnár Imre

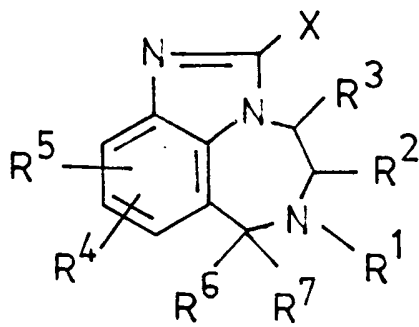
8.16/20

HÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

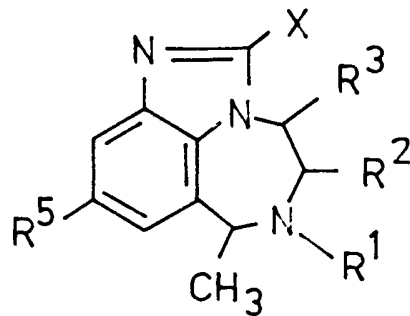
P9200816

15/1

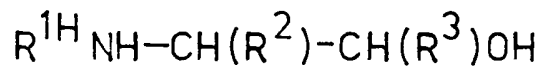
62297



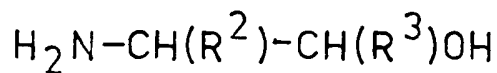
(I)



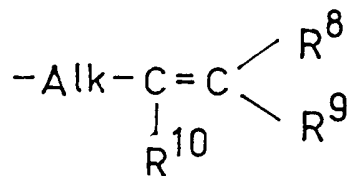
(I-d)



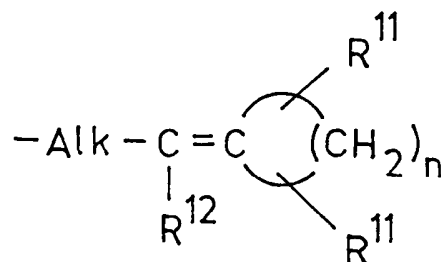
(XXIV)



(XXIV-a)

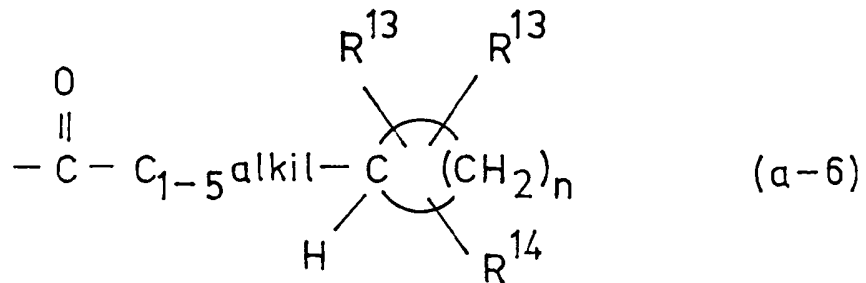
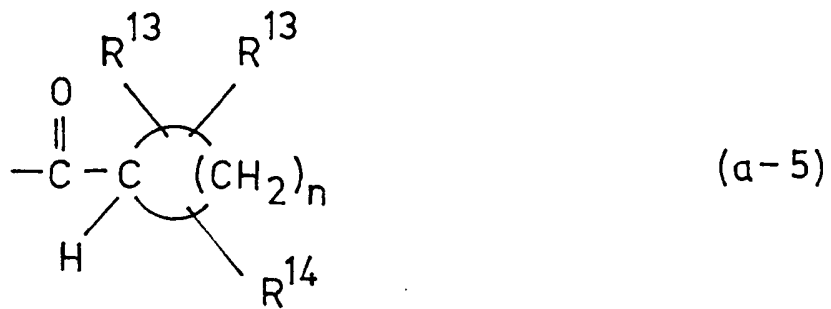
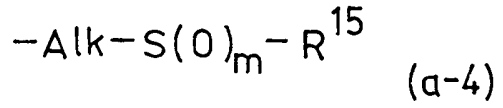
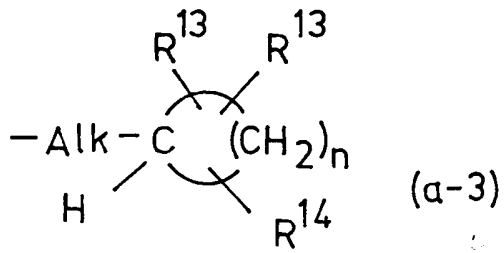


(a-1)

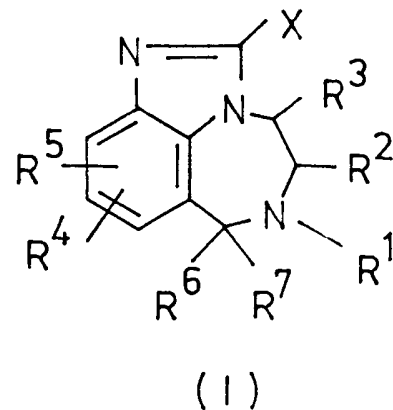
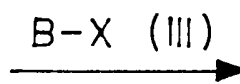
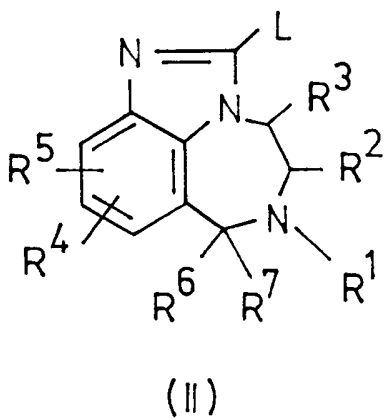


(a-2)

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
[Handwritten signature]



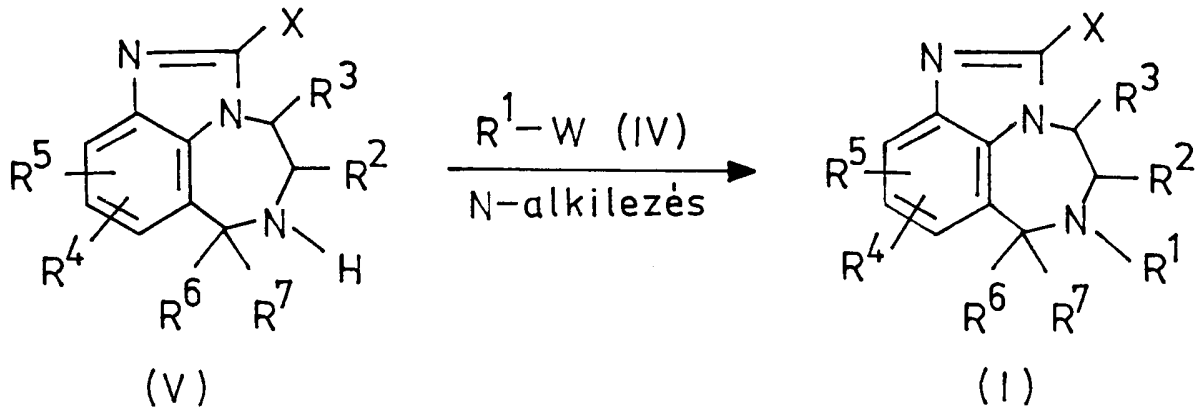
A. reakcióvázlat



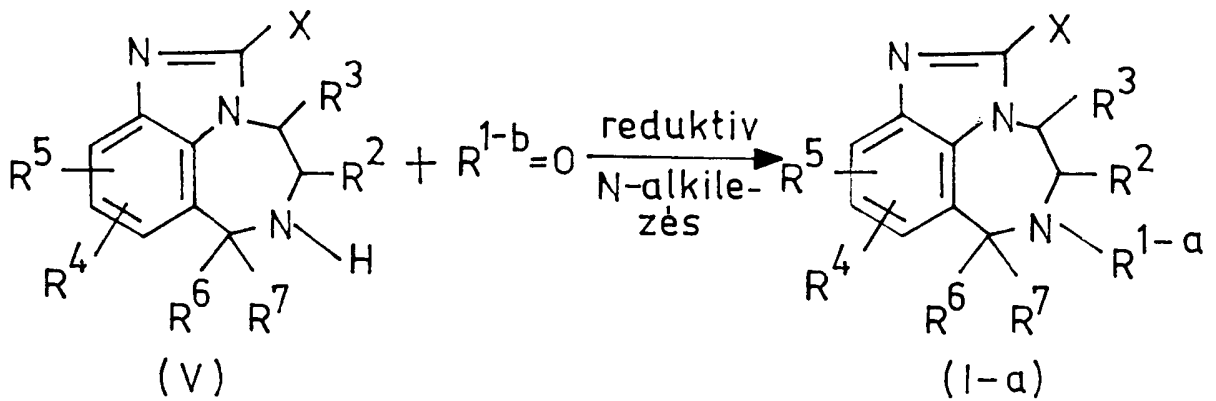
P9200816

15/3

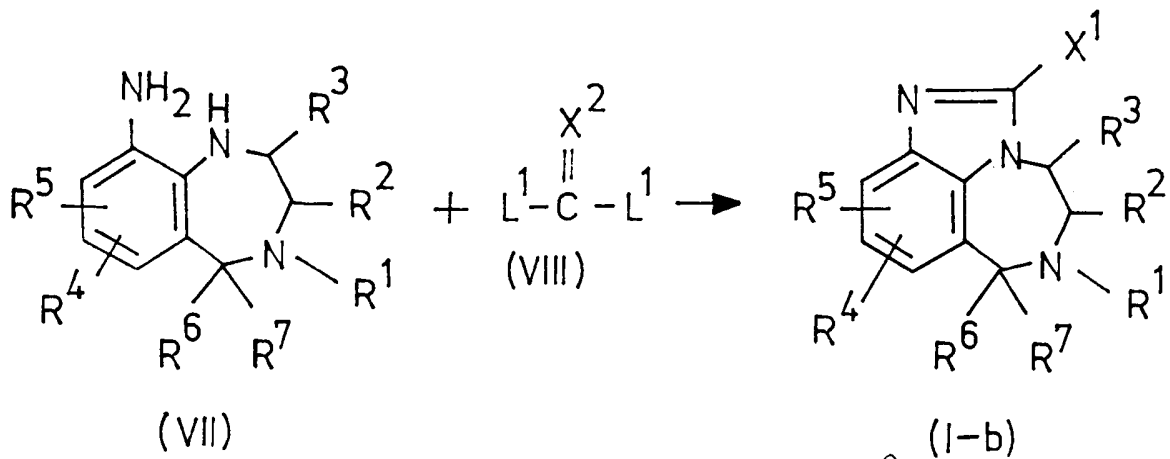
B. reakcióvázlat



C. reakcióvázlat



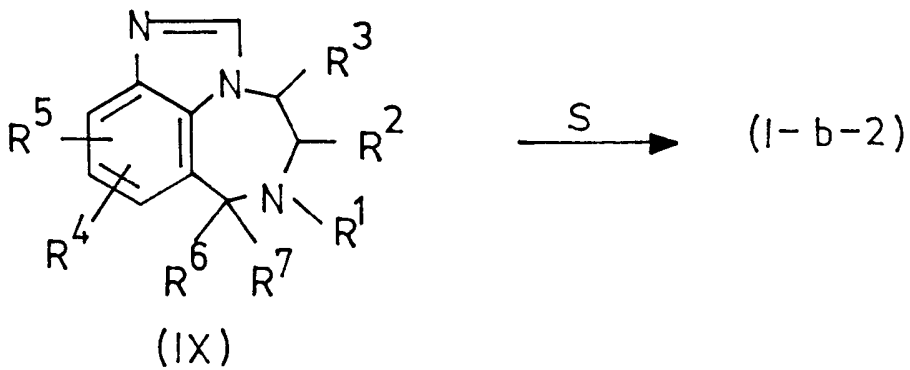
D. reakcióvázlat



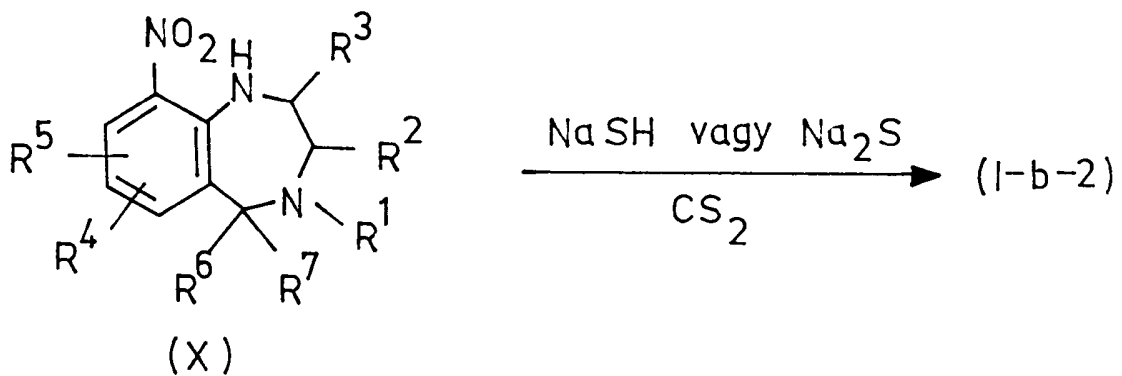
E. reakcióvázlat

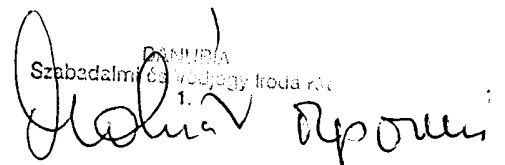


F. reakcióvázlat

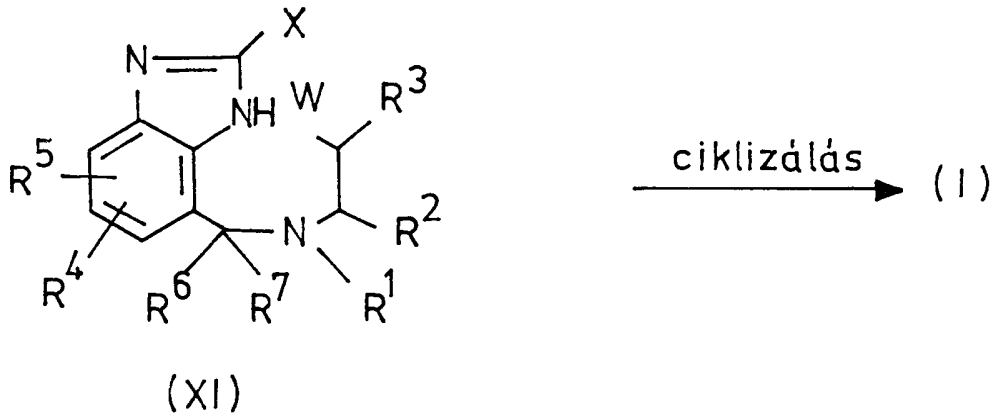


G. reakcióvázlat

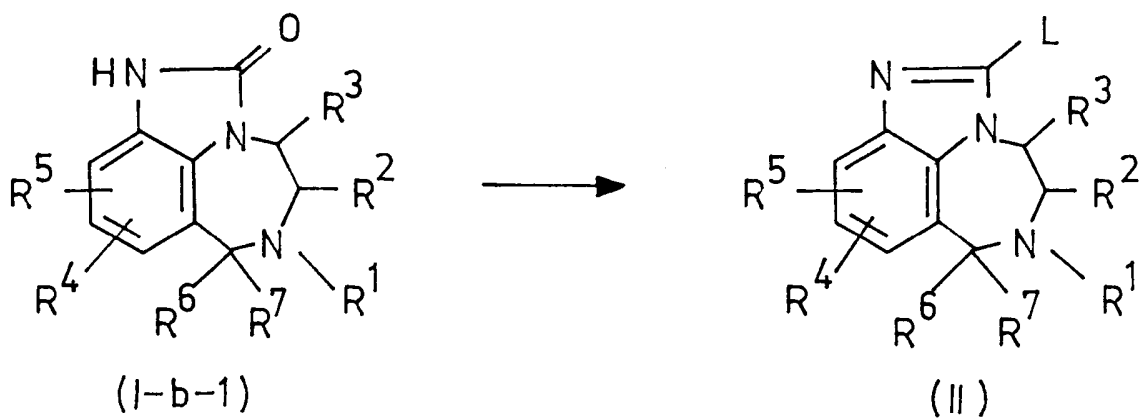



 SZABADALMI ÉS VESZÉLYTUDÁSI IRODA
 1.

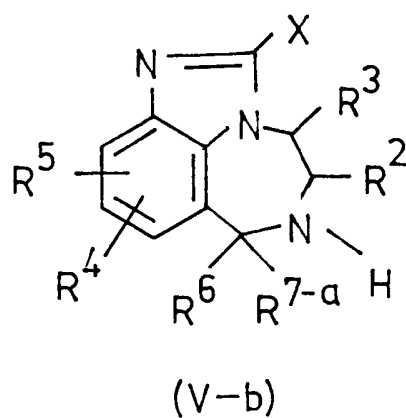
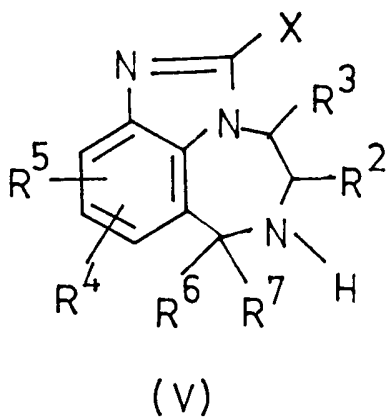
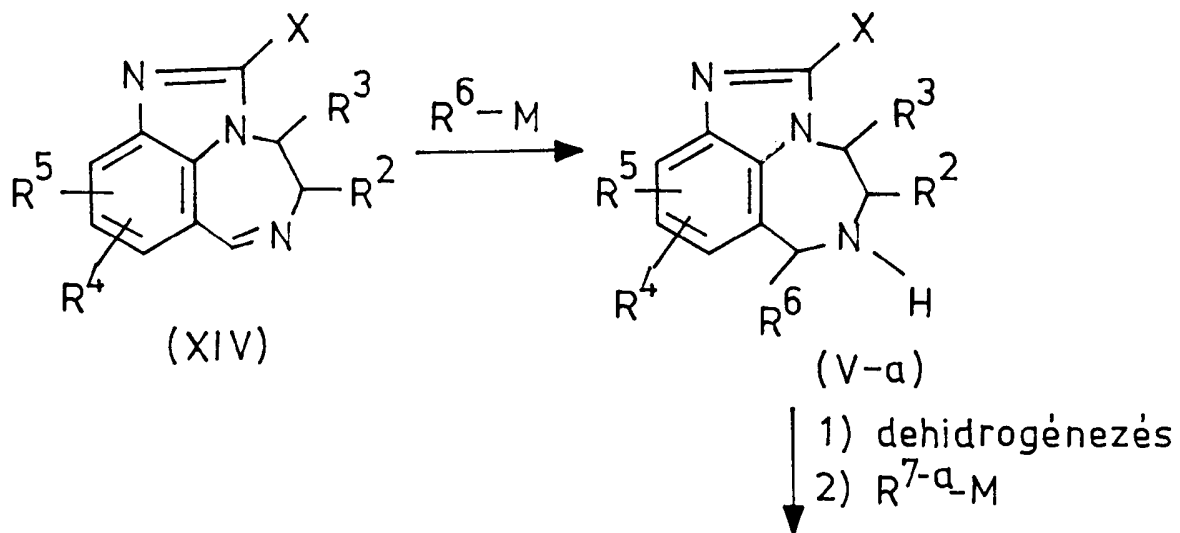
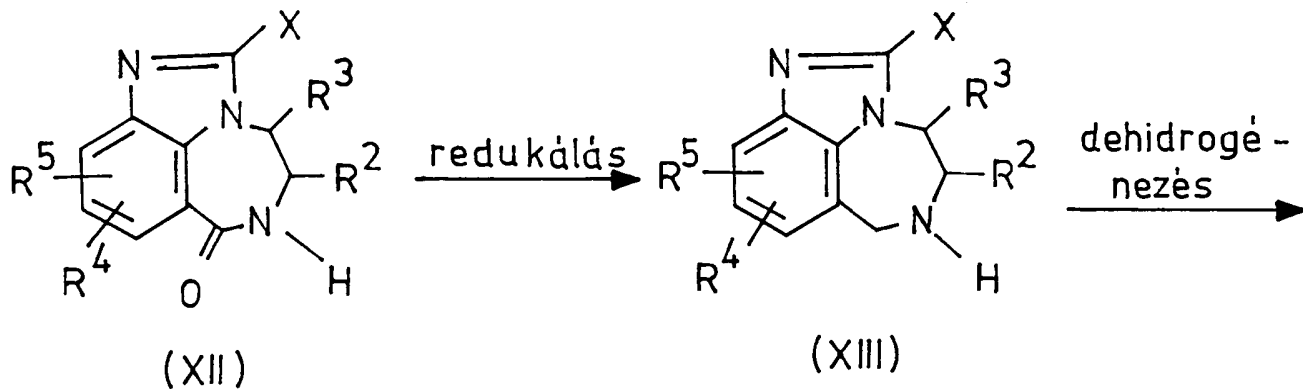
H. reakcióvázlat



I. reakcióvázlat



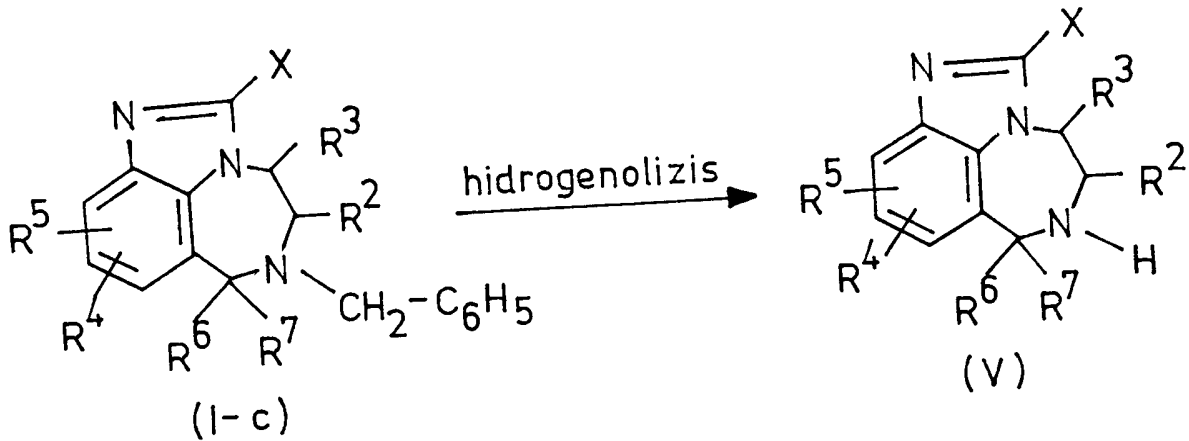
J. reakcióvázlat



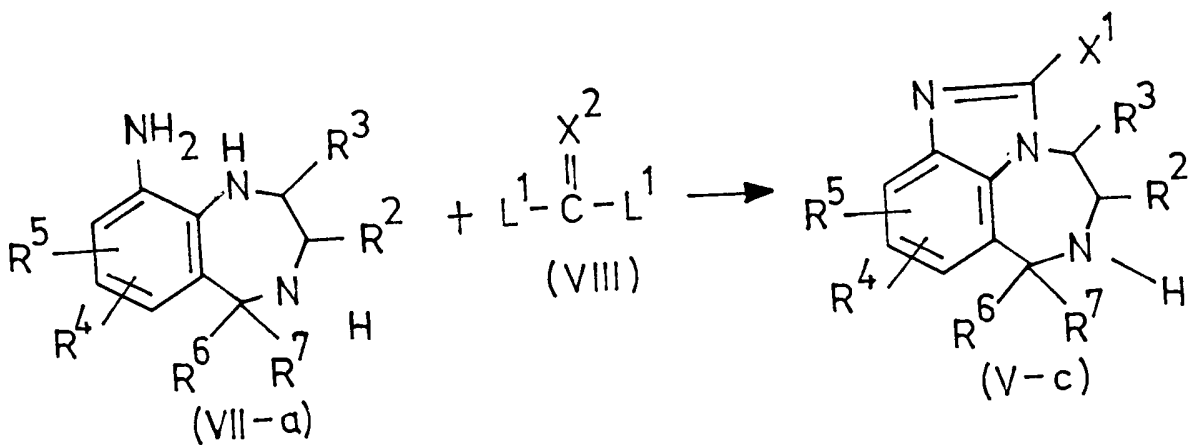
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
 1.
Johanna Kovács

P9200816

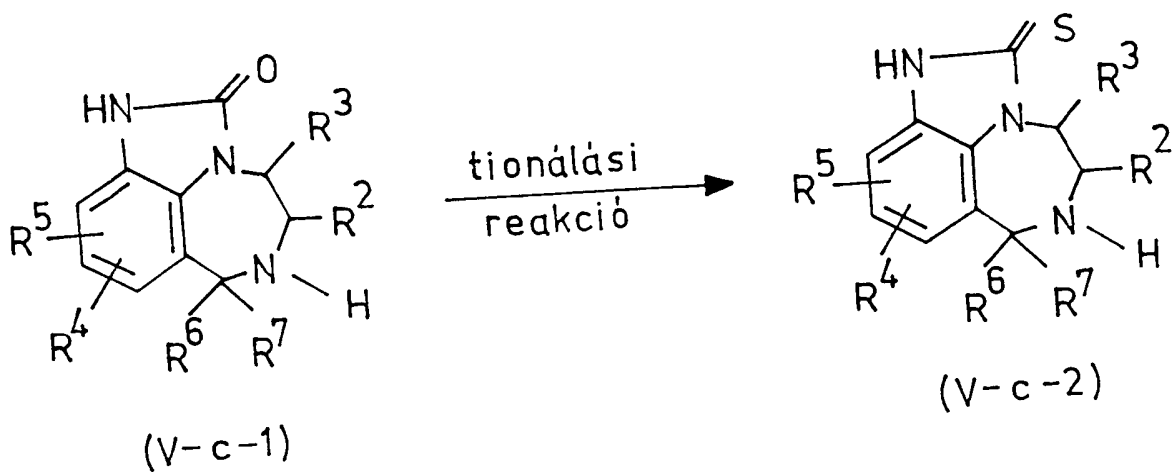
K. reakcióvázlat



L. reakcióvázlat



M. reakcióvázlat

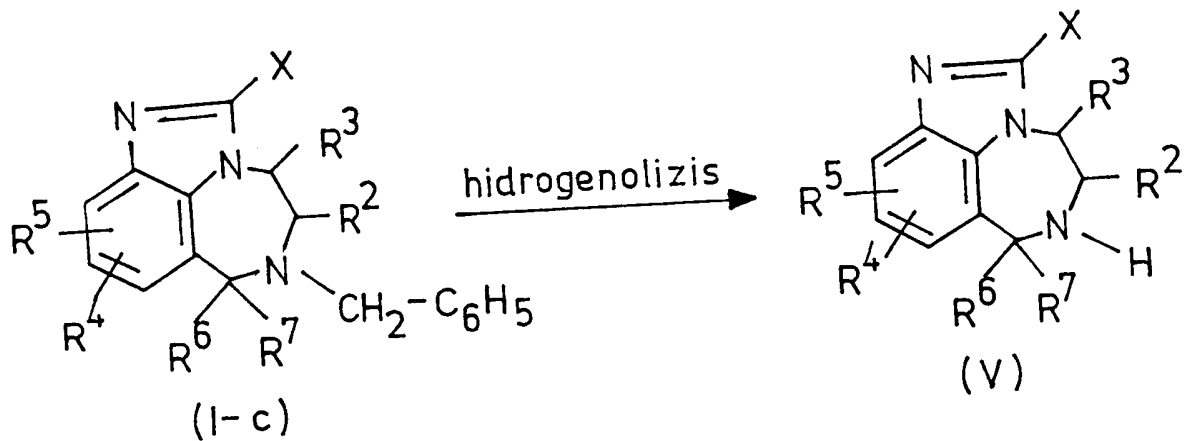


DANUBIA
Szabványosított vegyipari kóda K9

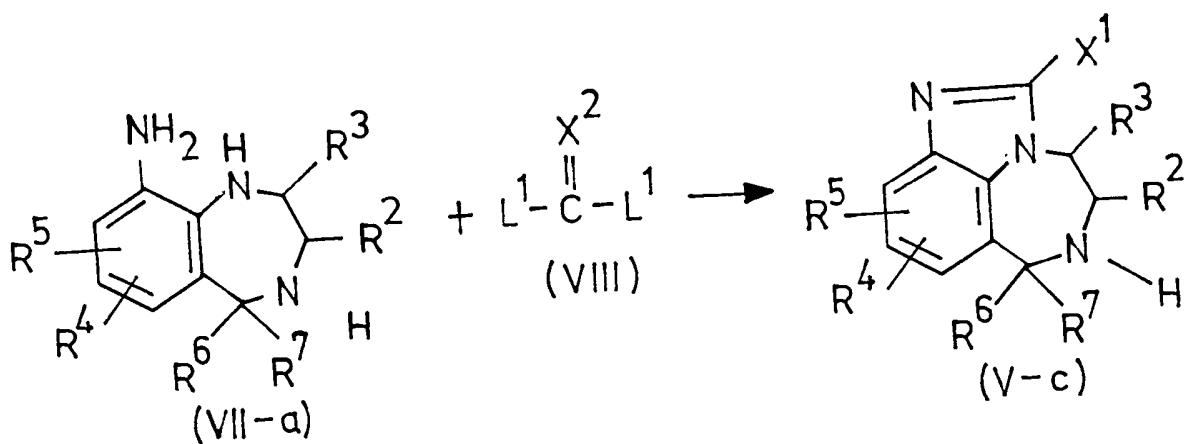
Jolán Aporné

P9200816

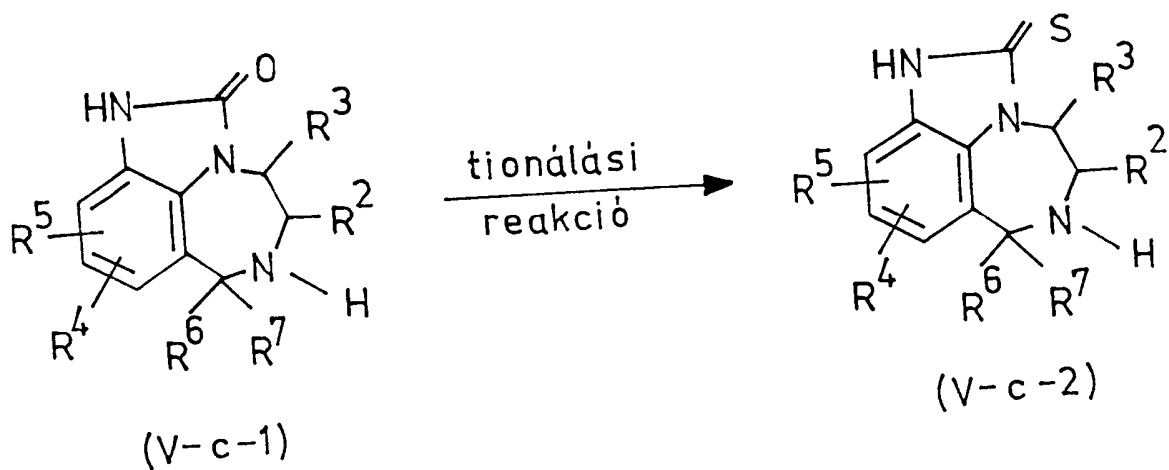
K. reakcióvázlat



L. reakcióvázlat

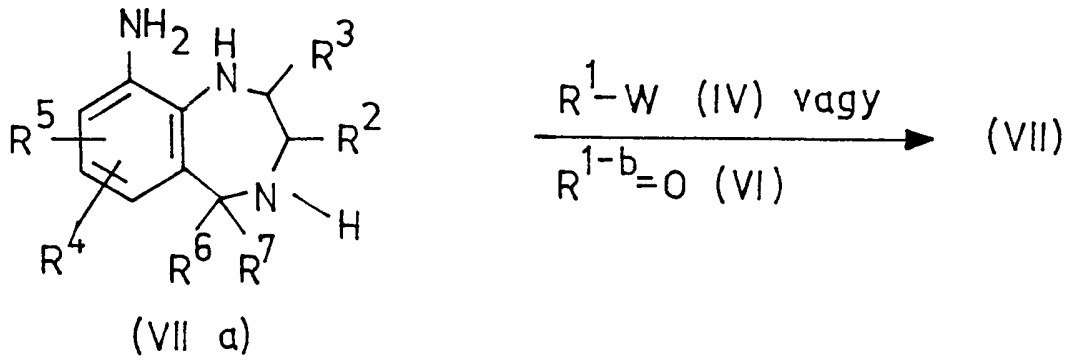


M. reakcióvázlat

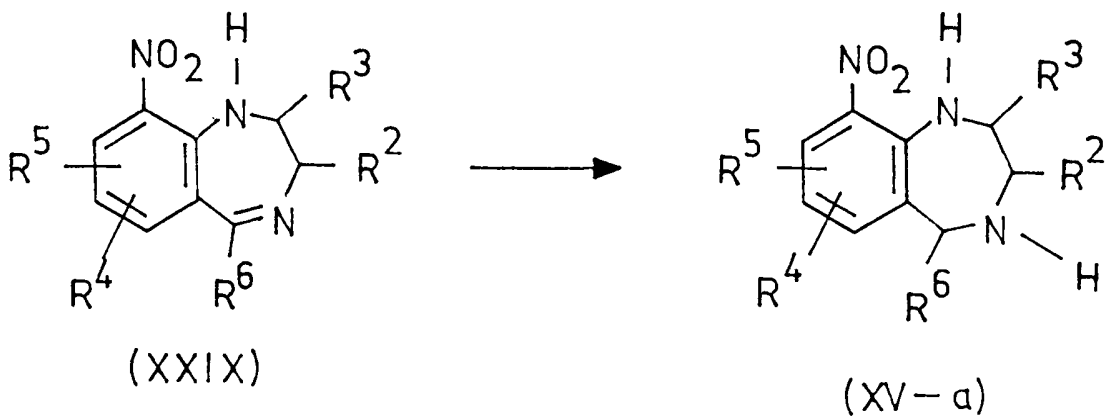
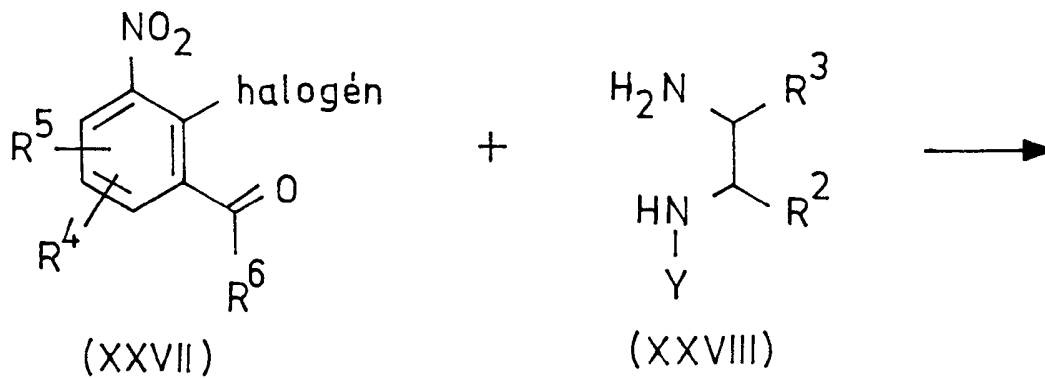


041/2014
Szabaddáni és Vízrajzi Iroda Kt.
1.
Johanna Aporné

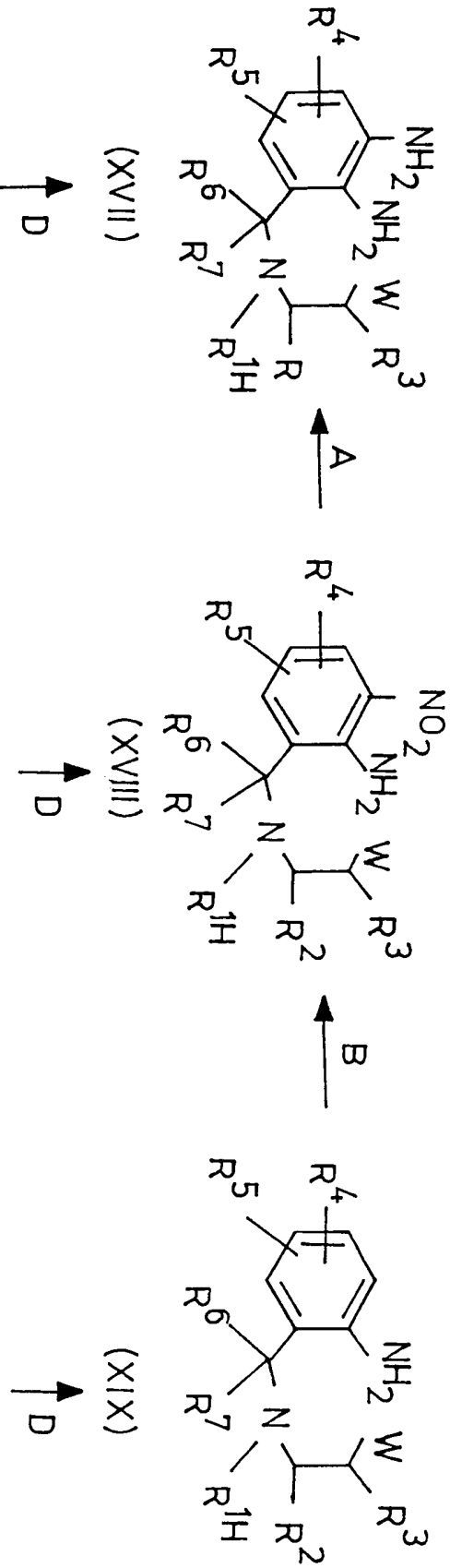
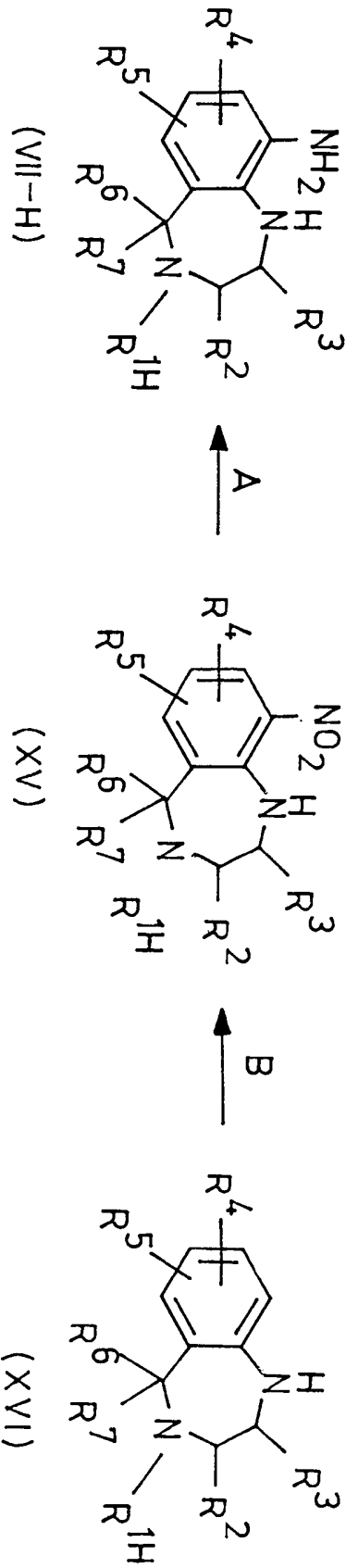
N. reakcióvázlat

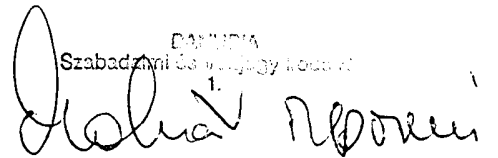


P. reakcióvázlat

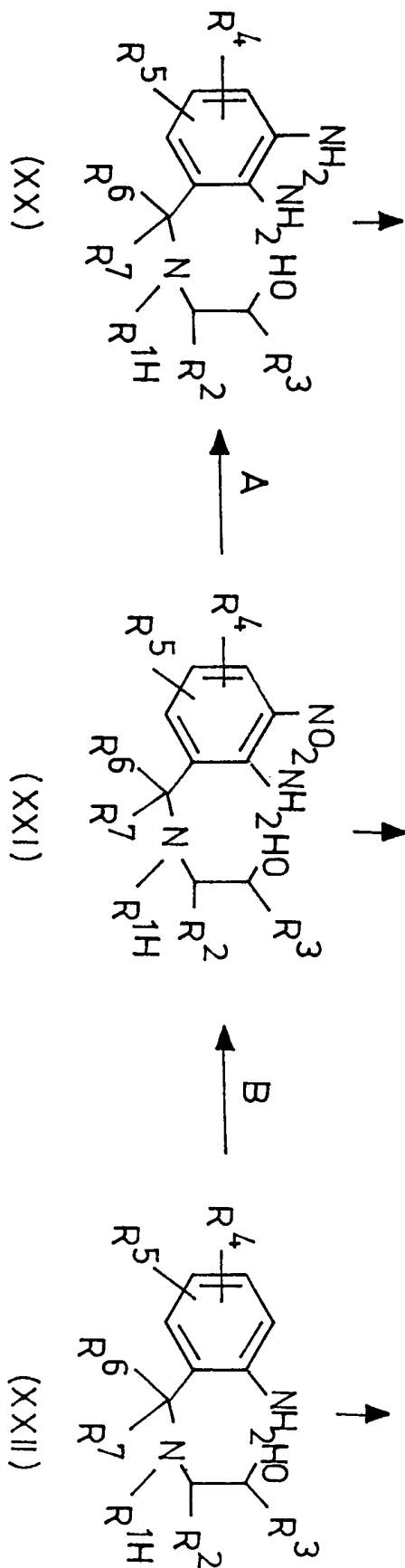


O. reakcióváizlat

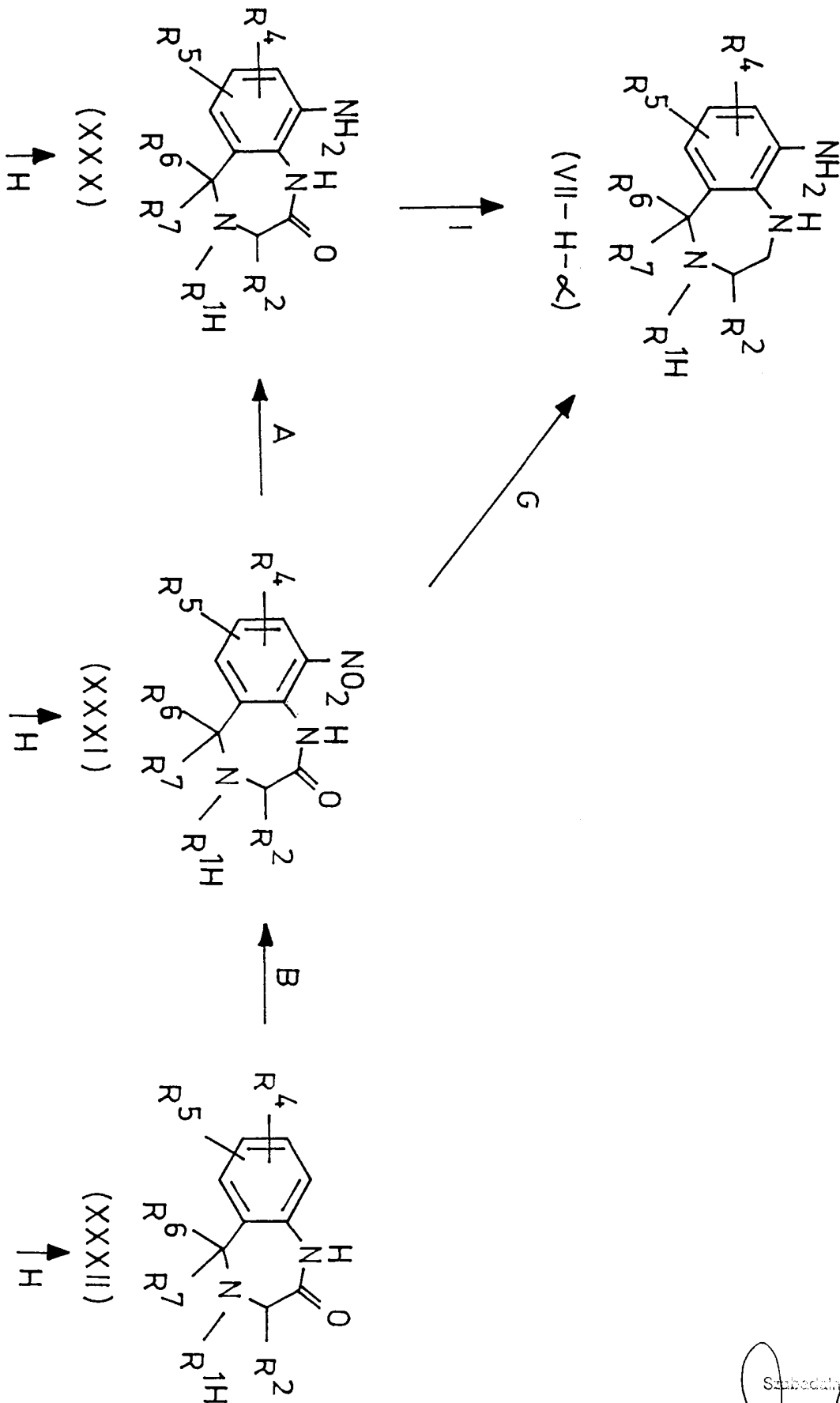



 Dr. Nemesi János
 Szabványosítási és Mérésügyi Központ

O. reakcióvázlat folyt.



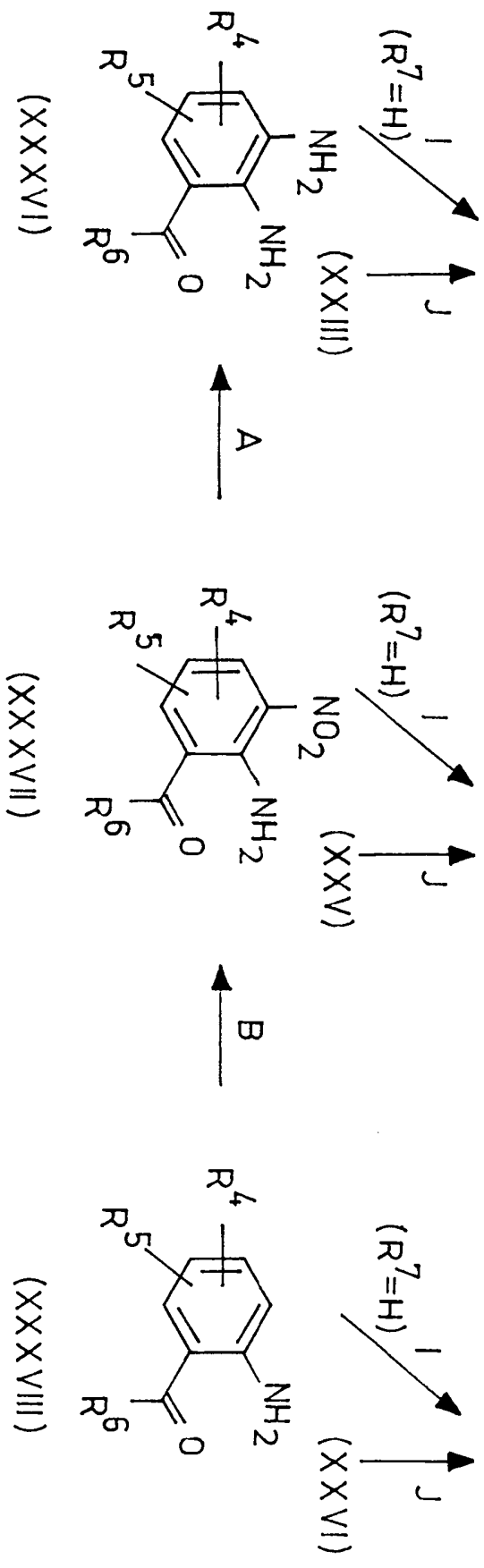
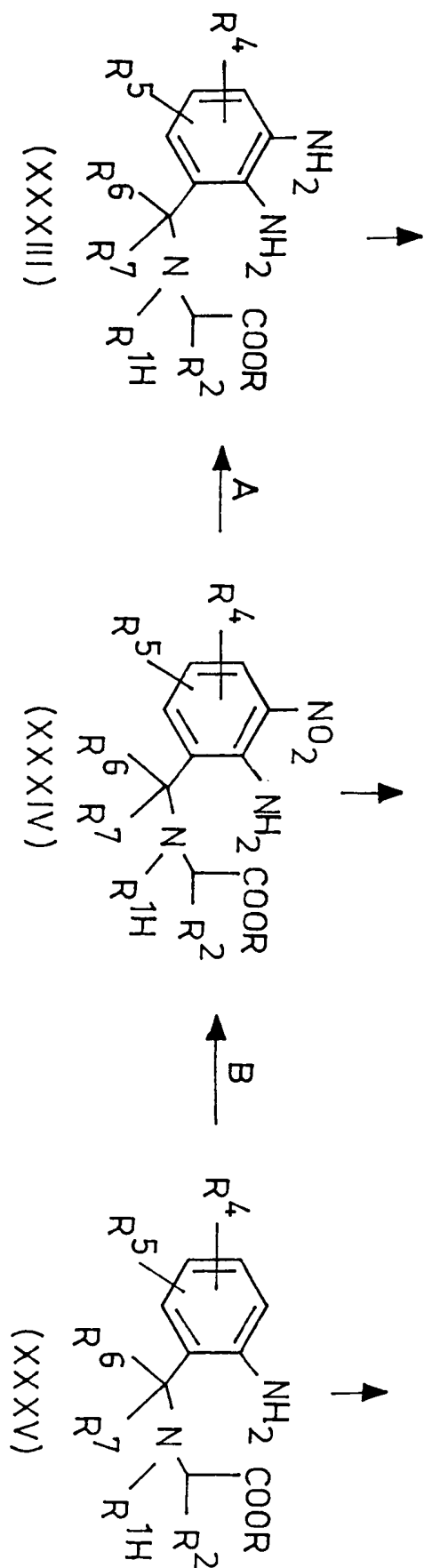
DANUBIA
 Szabványi és Vegyjegy Iroda Kft.
 Juhász György



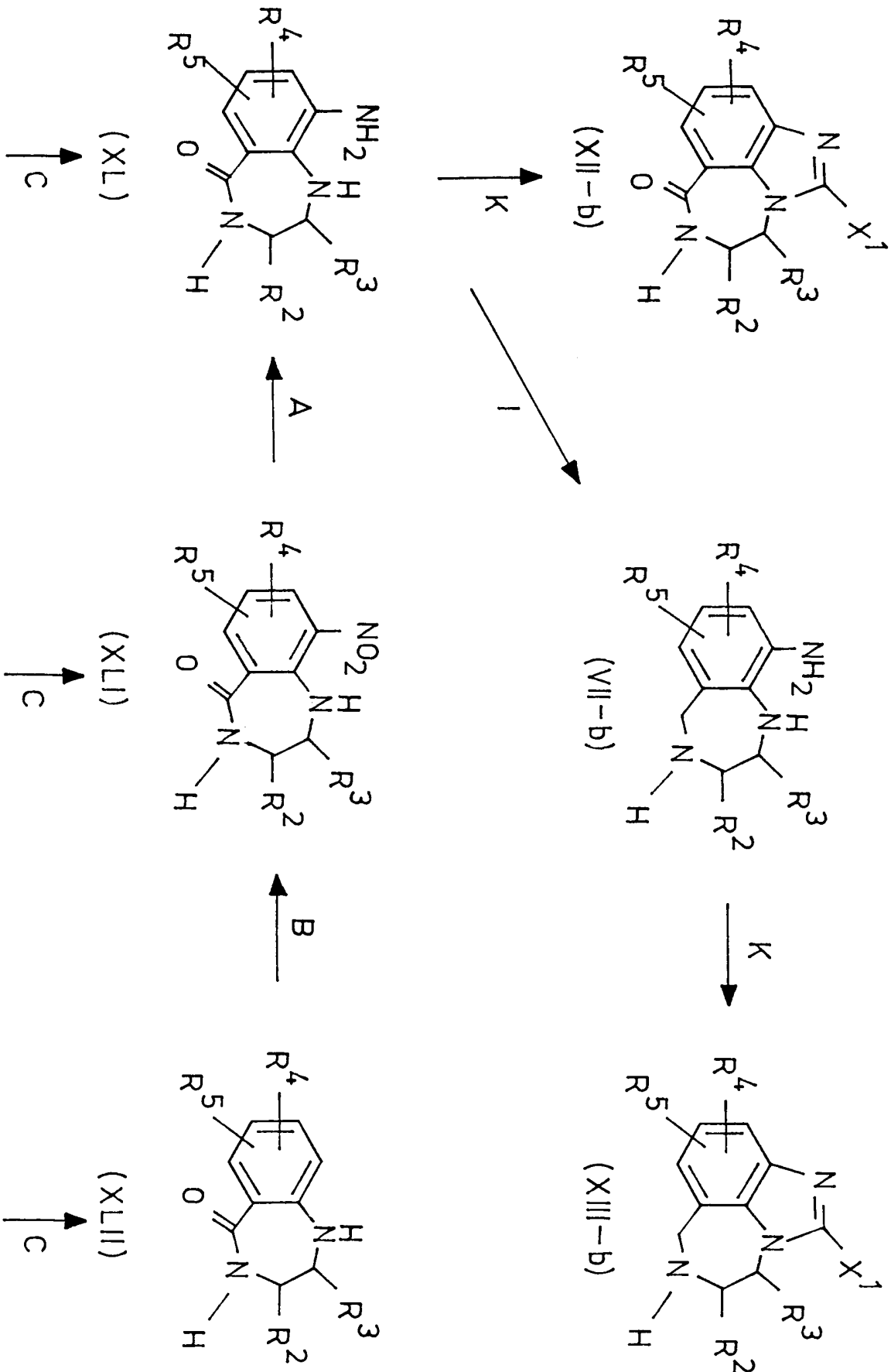
R. reakcióvázlat

Szabócsanak és Társaság Iroda Kft.
1.
András Szabó

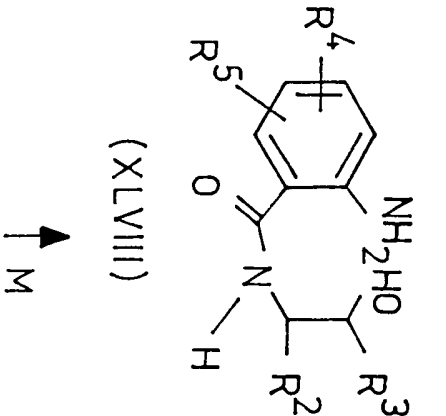
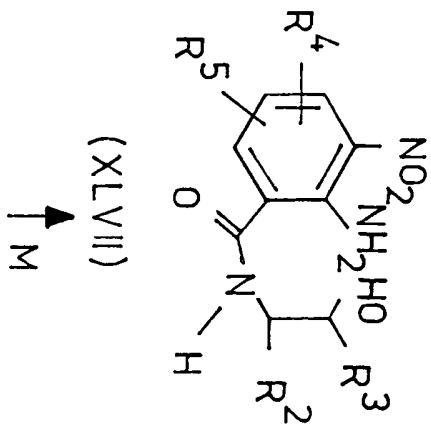
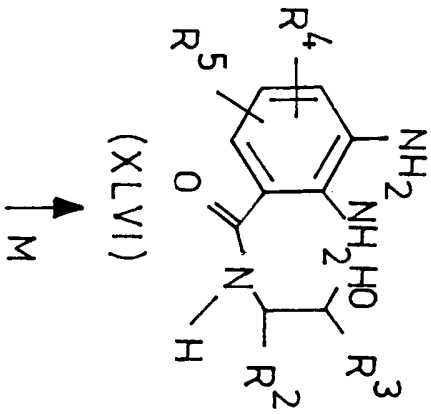
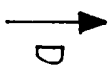
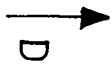
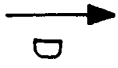
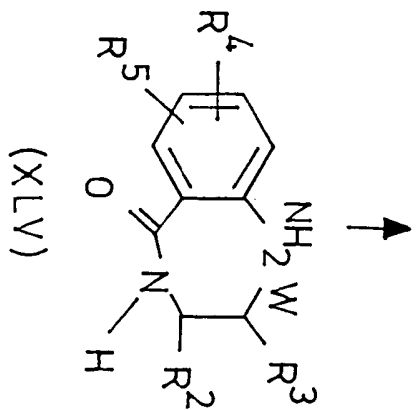
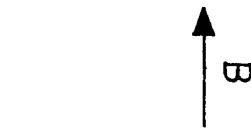
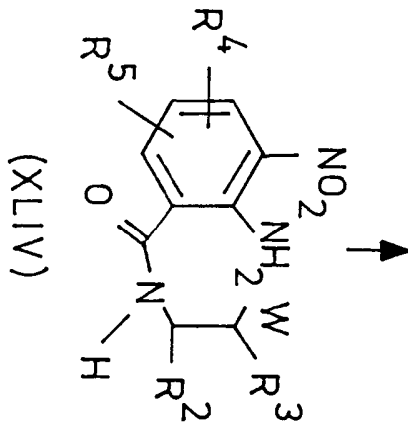
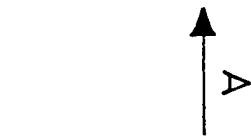
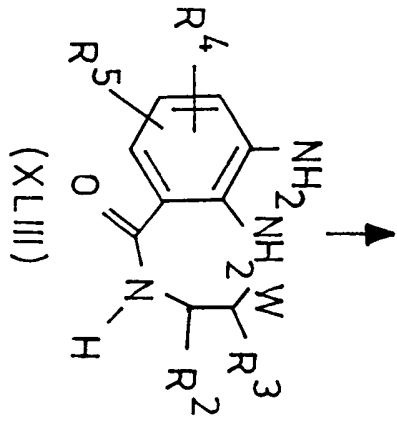
R. reakcióvázlat folyt.



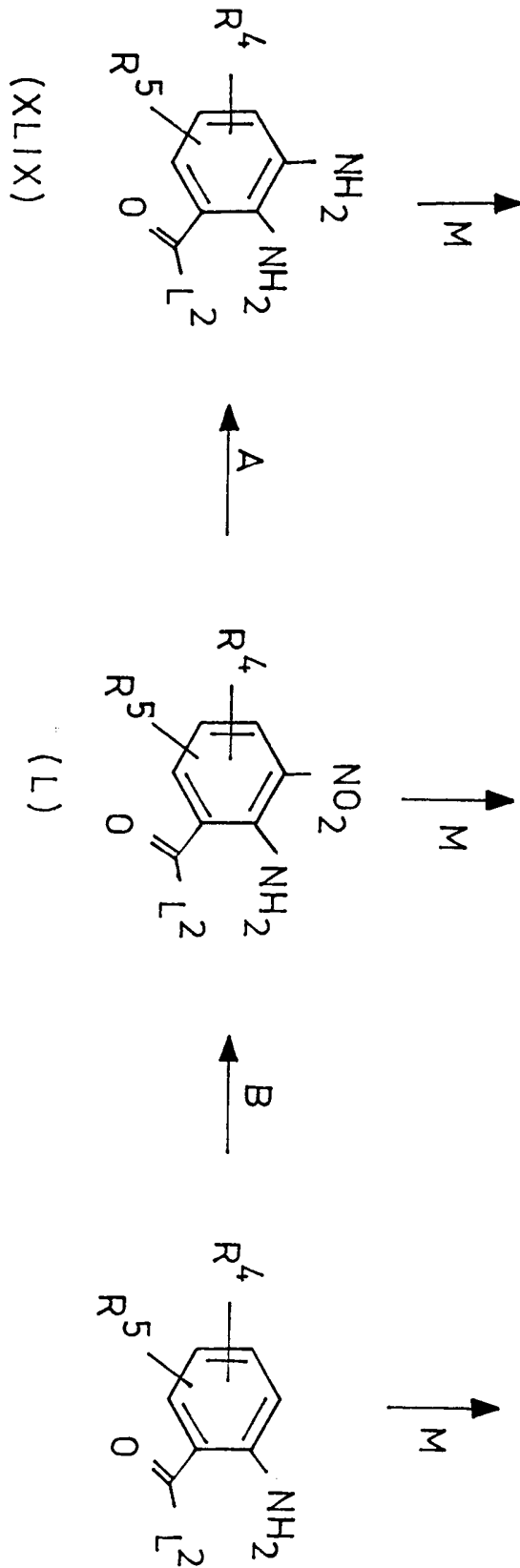
S. reakcióvázlalat



S. reakcióvázlat folyt.



S. reakcióvázlat folyt.



DALMATA
 Szabadalmi és Regisztrációs Igazgatóság
 Budapest, Magyarországon
