

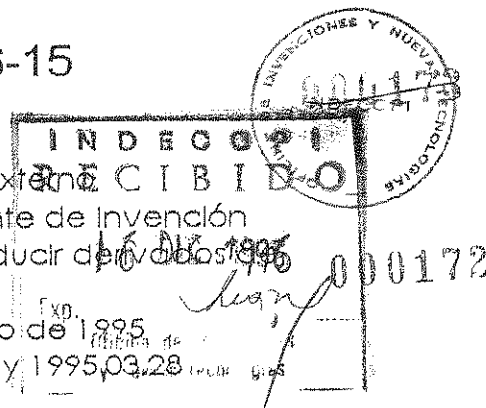
INFORME TÉCNICO 96-15

A: Dra. Begoña Venero Aguirre. Jefe de OINT
DE: Q.F. María del Carmen Misol. Examinador Externo
ASUNTO: Examen de Fondo de la Solicitud de Patente de Invención

"Procedimiento estereoselectivo para producir derivados de dihidro-2,3-benzodlanceplina"

Expediente 273615 presentado el 12 de julio de 1995
Reivindica prioridades de fecha 1994.08.31 y 1995.03.28

FECHA: 1996.12.10

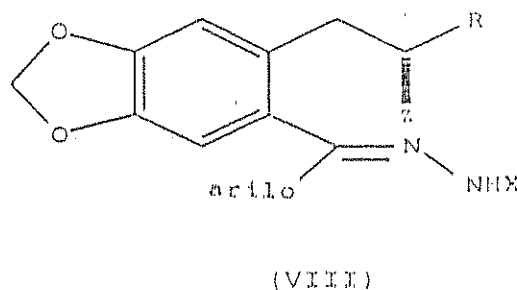
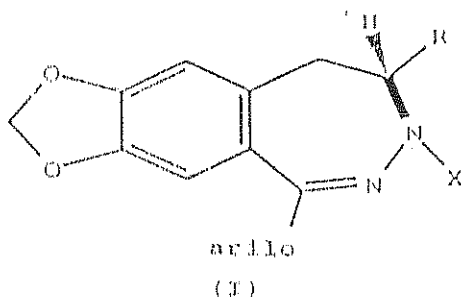


DESCRIPCIÓN DEL OBJETO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una síntesis estereoselectiva para preparar los enantiómeros R de las dihidro-2,3-benzodlanceplinas de fórmula 1 donde

- R es hidrógeno o alquilo C1-C10
- X es hidrógeno, alquilo C1-C10, acilo, arilo, carboxilo

Estos compuestos son útiles como antagonistas de aminoácidos excitadores en el SNC, a nivel del receptor AMPA, por lo que pueden usarse como neuroprotectores, particularmente como anticonvulsivos.



El procedimiento comprende la ciclación en presencia de una base y una temperatura de -30°C a 100°C de un compuesto de fórmula VIII donde Z representa un átomo de halógeno o un grupo organosulfoniloxil. Se refiere también al procedimiento de fabricación del compuesto de fórmula II y a los intermedios como son los compuestos de hemiacetal e hidrazona.

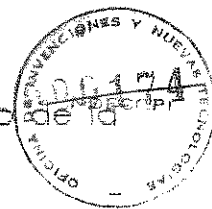
La invención describe como ventaja en relación al estado de la técnica el uso de una primera etapa de reducción inicial asimétrica de una cetona en un alcohol que permite ajustar la estereoquímica hacia el isómero preferido R; por lo que las etapas posteriores se llevarán a cabo sobre un material relativamente puro de forma enantiomérica lo que aumenta el rendimiento y la pureza del isómero preferido.

SUFICIENCIA DE DESCRIPCION

La descripción de la invención:

- Permite la comprensión de la invención

- Nombra las ventajas de la invención en comparación con el estado de la técnica
- Presenta ejemplos de síntesis que permiten la ejecución de la invención por lo tanto HAY SUFICIENCIA DE DESCRIPCIÓN.



000173

PATENTABILIDAD

La presente invención no está afectada por los artículos 27, 28 y 43 del D.L. 823; por lo que se consideran posibles de patentarse sus 20 reivindicaciones.

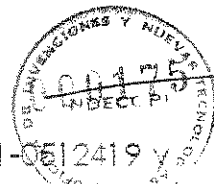
ANÁLISIS DE LAS REIVINDICACIONES

Reivindicaciones 1 a 10 : los antecedentes más cercanos son las publicaciones:

1. ES-A-2004985 del 1989.02.16 & US-4,835,152 (BIOGAL GYOGYSZERGYAR) "Procedimiento de preparación de 1-(4aminofenil)-4-metil-7,8-metilenodioxl-3,4-dihidro-5H-2,3-benzodiazepina y sus sales de adición ácidas"
Página 2 línea 60 : El procedimiento consiste en la reducción selectiva del compuesto de fórmula II (con un doble enlace entre el nitrógeno 3 y el carbono 4) en un disolvente con un hidruro (inorgánico-orgánico) y si se desea la separación de las formas ópticamente activas
2. EP-A1-0512419 del 1992.11.11 (EGIS GYOGYSZERGYAR) "Proceso para la preparación de 1-[3'-(cloro)-fenil]-4[metil]-7,8-dimetóxido-5H-2,3-benzodiazepina de alta pureza"
Consiste en la reacción de una mol de 2 (acetoni)-3'(cloro)- 4,5-dimetóxido-benzofenona y entre 3 y 7 moles de hidrato de hidrazina en un solvente orgánico o en una mezcla de solventes orgánicos a una temperatura de 15°C a 85°C y luego se cristaliza el producto crudo a partir de un alcohol alifático C1-C5, el proceso se realiza en ausencia de oxígeno del aire.
3. ES-A-2005582 del 1989.03.16 (EGIS GYOGYSZERGYAR) "Procedimiento de obtención de nuevos derivados de la 1-(hidroxiestiril)-5H-2,3-benzodiazepina"
Página 7 línea 55 : el ejemplo 9 se refiere a la síntesis de 1-(4-hidroxiestiril)-4-metil-7,8 metilenodioxl-5H-2,3-benzodiazepina que consiste en refluxar durante una hora una mezcla formada por perclorato de 1-(4-hidroxiestiril)-3-metilenodioxl-2-benzopirilio e hidrato de hidrazina en etanol.

El procedimiento de las reivindicaciones 1 a 10 se refieren a la síntesis de una 2,3-benzodiazepina a partir de la ciclación de una hidrazona lo que no está descrito en los antecedentes; por lo tanto las Reivindicaciones 1 a 10 se consideran NOVEDOSAS Y CON NIVEL INVENTIVO (Art. 23 y 25 del D.L. 823) y se aceptan.

Reivindicaciones 11 a 16 : Se refieren al compuesto intermedio para el procedimiento de síntesis de las reivindicaciones 1 a 10; se trata de una hidrazona donde se indica el valor para el sustituyente Z



En las publicaciones anteriormente mencionadas : ES-A-2004985, EP-A1-0512419 y ES-A-2005582 no se describe un Intermedio con esta estructura; por lo tanto el compuesto de las reivindicaciones 11 a 16 es NOVEDOSO E INVENTIVO (Art. 23 y 25 D.L. 823) y se ACEPTA previas modificaciones: debe indicarse que esté compuesto es un producto intermedio de síntesis con el objeto de aclarar la existencia de

000174

- Unidad inventiva por tratarse un producto intermedio que se usará en el procedimiento de síntesis de las reivindicación 1 a 10.
- Aplicación industrial ya que su finalidad es servir como un producto intermedio en una síntesis, al no indicarse otra función para este compuesto.

Reivindicación 17 : Se refiere a un procedimiento de síntesis del compuesto de las reivindicaciones 11 a 16; el proceso comprende varias etapas a partir de la reducción de una cetona hasta la formación de una hidrazona; el antecedente más cercano es la publicación:

1. ES-A-2005582 del 1989.03.16 (EGIS GYOGYSZERGYAR) "Procedimiento de obtención de nuevos derivados de la 1-(hidroxiestiril)-5H-2,3-benzodiazepina" Página 7 línea 55 : el ejemplo 9 se refiere a la síntesis de 1-(4-hidroxiestiril)-4-metil-7,8 metilenodiox-5H-2,3-benzodiazepina que consiste en refluja durante una hora una mezcla formada por perclorato de 1-(4-hidroxiestiril)-3-metilenodiox-2-benzopirilio e hidrato de hidrazina en etanol.

Las reivindicación 17 se diferencia del antecedente en que no menciona como primeros pasos el proceso de reducción estereoselectiva de la cetona que permite fijar la estereoquímica del anillo; por lo es NOVEDOSO E INVENTIVO (Art. 23 y 25 D.L. 823) y se ACEPTA

Reivindicaciones 18 a 20 : Se refiere a un compuesto intermedio para la síntesis de la hidrazona de las reivindicaciones 11 a 16; se trata de un hemiacetal; el antecedente más cercano es la publicación :

1. ES-A-2005582 del 1989.03.16 (EGIS GYOGYSZERGYAR) "Procedimiento de obtención de nuevos derivados de la 1-(hidroxiestiril)-5H-2,3-benzodiazepina" Página 7 línea 55 : el ejemplo 9 se refiere a la síntesis de 1-(4-hidroxiestiril)-4-metil-7,8 metilenodiox-5H-2,3-benzodiazepina que consiste en refluja durante una hora una mezcla formada por perclorato de 1-(4-hidroxiestiril)-3-metilenodiox-2-benzopirilio e hidrato de hidrazina en etanol.

Las reivindicaciones 18 a 20 se diferencian del antecedente en que :

- no se trata de una sal de perclorato
- la estereoquímica del anillo del hemiacetal está determinada y no tiene como posibilidad un doble enlace
- no está sustituida por un radical hidroxiestiril sino por un anillo y un hidróxilo

por lo tanto el compuesto de las reivindicaciones 18 a 20 es NOVEDOSO E INVENTIVO (Art. 23 y 25 D.L. 823) y se ACEPTA previas modificaciones: debe



Indicarse que esté compuesto es un producto intermedio de síntesis con el objeto de aclarar la existencia de

- Unidad inventiva por tratarse un producto intermedio necesario para la síntesis del compuesto de las reivindicaciones 11 a 16 y usarse en el procedimiento de síntesis de las reivindicación 17; ya que estructuralmente el compuesto es diferente del compuesto de las reivindicaciones 11 a 16.
- Aplicación Industrial ya que su finalidad es servir como un producto intermedio en una síntesis, al no indicarse otra función para este compuesto.

APLICACIÓN INDUSTRIAL

Es susceptible de aplicación industrial al poder llevarse a la práctica el proceso de las reivindicaciones 1 a 10 para la síntesis de una benzodiazepina, por lo tanto tiene aplicación industrial (Art. 26 D.L. 823)

UNIDAD DE INVENCION

La solicitud de patente de invención se refiere a :

- Un procedimiento de síntesis de una benzodiazepina
- Un producto intermedio, que es una hidrazona, usado en el procedimiento de síntesis de una benzodiazepina
- Un procedimiento de síntesis de un producto intermedio, que es una hidrazona
- Un producto intermedio, que es un hemiacetal, usado en el procedimiento de síntesis de una hidrazona.

Se trata así de un procedimiento de síntesis y los productos intermedios sintetizados como consecuencia directa del proceso de síntesis necesarios para diferentes pasos de la síntesis que son secuenciales; por lo tanto la invención TIENE UNIDAD INVENTIVA (Art. 42 D.L. 823)

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL CIP6: C07D 491/56
A61K 31/55

CONCLUSIONES : Debe CONCEDERSE la patente de invención solicitada para sus 20 reivindicaciones aprobadas, previas modificaciones señaladas; salvo mejor parecer.

BIBLIOGRAFÍA

CD-ROM : Cibepat (ES); Patents Bib (US); Access (EP, WO); Mimosa (JP)
Base de datos nacional ISIS
Otros ()

María del Carmen Misol

Q.F. María del Carmen Misol

C.Q.F. 6241

Examinador Externo

INFORME DE BUSQUEDA

Exp. N°:

273615

Fecha de Presentación: 1995.07.12

Fecha de prioridad: 1994.08.31; 1995.03.28

Cl. Int. 6: C07D 491/56; A61K 31/55

Estrategia de búsqueda empleada:

BENZODIACEPINA, BENZODIAZEPINA, DIHIDRO, DIOXO, AMINOFENILO, AMPA
SINTESIS ESTEREOSELECTIVA, CICLAR
CIP6 : C07D 491/56; A61K 31/55; C07B 53/00

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES:

Categoría	Cita del documento, indicando las partes pertinentes y la fecha de publicación	Reivindicaciones afectadas
A	ES-A-2004985 del 1989.02.16 & US-4,835,152 (BIOGAL GYOGYSZERGYAR). Página 2 línea 60	1-10, 11-16
A	EP-A1-0512419 del 1992.11.11 (EGIS GYOGYSZERGYAR)	1-10, 11-16
A	ES-A-2005582 del 1989.03.16 (EGIS GYOGYSZERGYAR) Página 7 línea 55 (ejemplo 9)	1-10, 11-16 17 18-20
A	WO-A1-9211262 del 1992.07.09 (GYOGYSZERKUTATO INTEZET)	1-10
A	EP-A1-0492485 del 1992.07.01 (GYOGYSZERKUTATO INTEZET)	1-10
A	JP-A-05025145 del 1993.02.02 (MOCHIDA PHARMACEUT)	1-10

Categoría de documentos citados:

- | | |
|---|--|
| X: Particularmente relevante por sí solo. | D: Citado en la solicitud. |
| Y: Particularmente relevante combinado con otro(s). | L: Citado por otras razones. |
| A: Estado de la técnica general, no particularmente relevante. | P: Anterior a la fecha de presentación pero posterior a la fecha de prioridad. |
| O: Divulgación oral. | T: Teoría o principio en el que se basa la invención. |
| E: Solicitud nacional presentada antes pero publicada después de la fecha de presentación de la solicitud examinada (sólo con X). | |

Fecha: 1996.12.10

Examinador: María del Carmen Misol

Domínio: PATNLP



TITU: PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE
1-4-AMINOFENIL-4-METIL-7,8-METILENDIOXI-3,4-DIHI-DRO-5H-2,3-BENZODIAZEPINA Y SUS SALES DE ADICION ACIDAS

RESU: LA INVENCION SE RELACIONA CON UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UNA NUEVA 000177

1-(4-AMINOFENIL)-4-METIL-7,8-METILENDIOXI-3,4-DIHI-DRO-5H-2,3-BENZODIAZEPINA DE FORMULA (I), SUS ISOMEROS OPTICAMENTE ACTIVOS Y SALES DE ADICION ACIDAS DE ELLA, ASI COMO CON COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE CONTIENEN ESTOS COMPUESTOS. LOS NUEVOS COMPUESTOS DE FORMULA (I) PUEDEN PREPARARSE REDUCIENDO

1-(4-AMINOFENIL)-4-METIL-7,8-METILENDIOXI-5H-2,3-BENZODIAZEPINA DE FORMULA (II) CON UN HIDRURO INORGANICO U ORGANICO-INORGANICO Y/O METALICO COMPLEJO Y, SI SE DESEA, SEPARANDO LAS FORMAS OPTICAMENTE ACTIVAS DEL COMPUESTO DE FORMULA (I) ASI OBTENIDO Y, SI SE DESEA, CONVIRTIENDO LA BASE O BASES EN SALES DE ADICION ACIDAS O CONVIRTIENDO LAS SALES EN LA BASE O BASES LIBRES. EL NUEVO COMPUESTO DE FORMULA (I) PRODUCE NOTABLES EFECTOS SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y PUEDE USARSE VENTAJOSAMENTE EN TERAPIA.

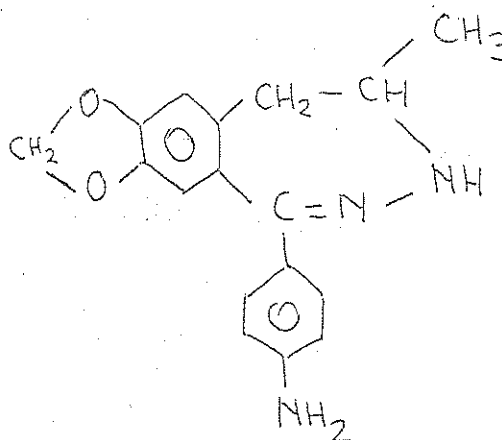
A 1: C07D243/02
C07D491/048

SOLI: BIOGAL GYOGYSZERGYAR

DIRE: 13 PALLAGI U 4042 DEBRECER

PRIO: H0860815863594

INVE: KOROSI, JENO
LANG, TIBOR
ANDRASI, FERENC
BERZSENYI, PAL
BOTKA, PETER
HAMORI, TAMAS
GOLDSCHMIDT, KATALIN
BORSY, JUZSEF
ELEKES, ISTVAN



A L: F8702415

IPUB: 2004985 SA

ISOL: 870814

ICON: 881227

PCO: 890216

CIPQ: P

IPUB: A6

IPARE: HU

Help

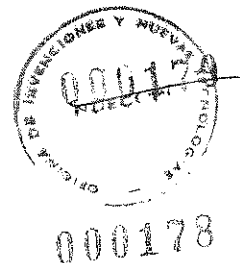
Welcome

Boolean

Advanced

Sales

[USPTO] [CNIDR]



United States Patent

4,835,152

Korosi, et. al.

May 30, 1989

1-(4-Aminophenyl)-4-methyl-7,8-methylenedioxy-3,4-dihydro-5H-2,3-benzodiazepine and acid addition salts thereof same

Inventors: Korosi; Jeno (Budapest, HU); Lang; Tibor (Budapest, HU); Andrasi; Ferenc (Budapest, HU); Berzsenyi; Pal (Budapest, HU); Botka; Peter (Budapest, HU); Hamori; Tamas (Budapest, HU); Horvath; Katalin G. (Budapest, HU); Borsi; Jozsef (Budapest, HU); Elekes; Istvan (Budapest, HU); Rihmer; Zsuzsanna L. (Budapest, HU).

Assignee: Biogal Gyogyszergyar (Debrecen, HU).

Appl. No.: 087,341

Filed: Aug. 20, 1987

Foreign Application Priority Data

Aug. 15, 1986 [HU]

3594/86

Intl. Cl.: C07D 491/056, A61K 31/55

U.S. Cl.: 514/220; 540/557

Current U.S. Class: 514/220

Field of Search: 540/557, 567; 514/220, 221

References Cited [Referenced By:]

U.S. Patent Documents

4,423,044	Dec., 1983	Korosi et al.	514/220
4,514,740	Sept., 1986	Lang	514/221

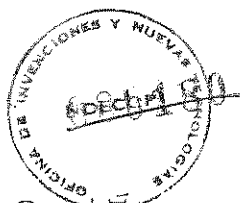
Primary Examiner: Gerstl; Robert

Attorney, Agent or Firm: Keil & Winkauf

Abstract

The invention relates to new

1-(4-aminophenyl)-4-methyl-7,8-methylenedioxy-3,4-dihydro-5H-2,3-benzodiazepine of formula (I), optically active isomers and acid addition salts thereof as well as to pharmaceutical compositions containing these compounds. ##STR1## The new compounds of formula (I) can be prepared by reducing 1-(4-aminophenyl)-4-methyl-7,8-methylenedioxy-5H-2,3-benzodiazepine of formula (II) with an inorganic or organic-inorganic and/or complex metal hydride and, if desired, separating the optically active forms of the compound of formula (I) thus-obtained and, if desired, converting the base or bases into acid addition salts or converting the salts into the free bases(s) #STR2# The new compound of formula (I) possesses significant central nervous effects and can advantageously be used in the therapy

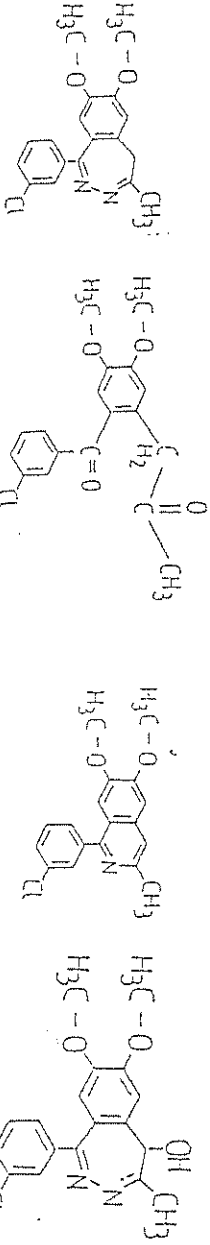


6211000

- 51 C07D 243/02
A61K 31/55
52 0512419 AI 11.11.92
53 92107402.7 04.05.92
54 03.05.91 HU 148291
55 AI BE CH DE DK ES
FR GR IT LI NL SE

56 Proceso para la preparación de 1 - [3' - (cloro) - fenil - 4 [metil] 7, 8 - di - [metoxido] - 5h - 2, 3 - benzo diacepina de alta pureza.

57 De acuerdo con un aspecto de la invención se suministra un proceso para la preparación de 1 - [3' (cloro) - fenil] - 4 [metil] 7, 8 - di - [metoxido] - 5h - 2, 3 - benzodiacepina de la fórmula (i) siguiente: de una alta pureza y una calidad adecuada para usos farmacéuticos mediante la reacción de un mole de 2 - (acetoniil) - 3' - (cloro) - 4, 5 - di - (metoxido) - benzo fenona de la fórmula ii: entre 3y 7 moles de hidrato de hidracina en un solvente orgánico o en una mezcla de solventes orgánicos, a una temperatura de entre 15 y 85 (grados) c, y sucesivamente se recristaliza el producto crudo apartir de un alcohol alifático que contenga entre 1 y 5 átomos de carbono, el proceso se lleva a cabo en la ausencia del oxígeno del aire. De acuerdo con otro aspecto de la invención se suministra unproceso para preparar 1 - [3' - (cloro) - fenil] - 4 - [metil] 7, 8 - [metoxido] - 5h - 2, 3 - benzodiacepina de la fórmula i a partir de tal compuesto que contenga contaminantes de la fórmula v y / o particularmente de la fórmula iii en la que la primera 1 [3' - (cloro) - fenil] - 4 - [metil] - 7, 8 - di - [metoxido] - 5h - 2, 3 - benzodiacepina contaminada de la fórmula i se trata con un solvente y un hidróxido alcali, carbonato alcali o alcoholato de alcali y posteriormente el compuesto de 1 - [3' - (cloro) - fenil] - 4 - [metil] - 7, 8 di - [metoxido] - 5h - 2, 3 - benzodiacepina de la fórmula i se cristaliza a partir de la solución obtenida.

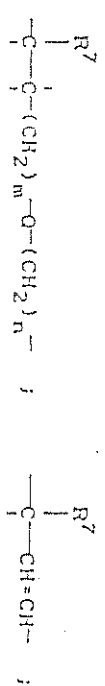


- 71 Egis Gyógyszergyár.
72 Somogyi, György; Botka, Peter; Hamori, Tamas, Dr.; Korosi, Jenő, Dr.; Kiss, Csilla; Bidlo Nee Igloi, Maria, Dr.; Balogh, Tibor, Dr.; Horváth, Gyula, Dr.; Simay, Antal, Dr.; Gyenge, Rozsa, Dr.; Moravcsik, Imre; Orban, Erno, Dr.; Uskert Nee Dievald, Emilia, Dr.

58 Triazolinona sustituida.

59 La invención concierne a una nueva triazolinona sustituida, de fórmula general i, por la cual, r1 equivale a un resto o a un resto - s - r6, r2 equivale a un alquilo, r3 equivale respectivamente a uncieloalquilo, dado el caso, sustituido, ailo o heterociclo, a equivale a uno de los restos, x equivale a oxígeno o azufre, e y equivale a oxígeno o azufre, en la que r4 equivale a hidrógeno o alquilo, r5 y r6 independientes uno de otro respectivamente equivalen alquilo, r7 equivale bien a hidrógeno, ciano o alquilo, r8, r9, r10 independientes unos de otros, equivalen respectivamente a hidrógeno o alquilo, o r7 y r8 juntos equivalen a un resto doblemente enlazado de fórmula - (ch2)p -, q equivale a oxígeno, azufre, un grupo sulfínico, un grupo sulfonilo o un resto de la fórmula #gab#n - r11, r11 equivale a hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxiarquilo, cianoarquilo o aliciclo, m equivale a la cifra 0, 1 o 2, y p equivale a una cifra 2, 3, 4, 5 o 6, varios procedimientos para su obtención y su utilización como herbicida.

- 51 C07D 249/12
C07D 249/14
C07D 401/12
C07D 405/12
C07D 417/12
C07D 407/12
C07D 409/12
C07D 403/12
C07D 413/12
A01N 47/38
52 0513621 AI 19.11.92
53 92107530.5 04.05.92
54 14.05.91 DE 4115618
55 BE CH DE DK ES FR
GR IT LI NL



Dominio: PATNLP

TITU: PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DE LA 1-(HIDROXIESTIRIL)-5H-2,3-BENZODIAZEPINA.

RESU: ESTA INVENCION SE REFIERE A UN PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DE LA FORMULA GENERAL (I), EN LA CUAL R REPRESENTA UN ATOMO DE HIDROGENO O DE UN HALOGENO, O UN GRUPO ALCOXILO C1-4; R1 REPRESENTA UN ATOMO DE HIDROGENO O UN GRUPO ALQUILO C1-4; R2 Y R3 SON IDENTICOS Y REPRESENTAN UN GRUPO ALQUILO C1-4, O COMBINADOS, REPRESENTAN UN GRUPO METILENO, Y SE OBTIENEN HACIENDO REACCIONAR PERCLORATO DE 2, BENZOPIRILIO DE LA FORMULA CON HIDRATO DE HIDRAZINA. ESTOS COMPUESTOS POSEEN UNA VALIOSA POTENCIA CARDIOTONICA POSITIVA E INCREMENTAN LA FUERZA CONTRACTIL DEL MIOCARDIO, POR LO CUAL SE USAN EN LA TERAPIA DE LAS PARADAS CRONICAS DEL CORAZON Y DE LAS ENFERMEDADES CORONARIAS.

CLA1: C07D243/02

A61K31/55

SOLI: GYOGYSZERGYAR, EGIS

DIRE: 30-38 KERESZTURI UT, BUDAPEST X

PRIO: HU860521862140

INVE: LANG, TIBOR

KOROSI, JENO

RABLOCZKY, GYORGY

HAMORI, TAMAS

KUHAR, MARIA

POLGARI, ISTVAN

ELEKES, ISTVAN

ZOLYOMI, GABOR

HELTAI, KRISZTINA

NSOL: P8701496

NPUB: 2005582

FSOL: 870521

FCON: 890213

FPCO: 890316✓

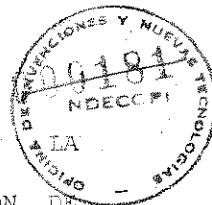
TIPO: P

CPUB: A6✓

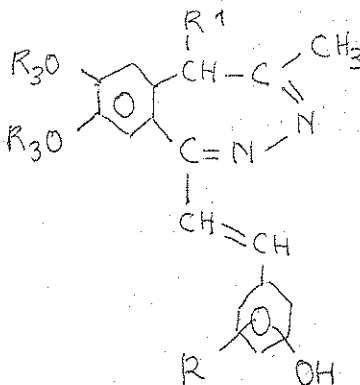
NARE: HU

NACE: ES

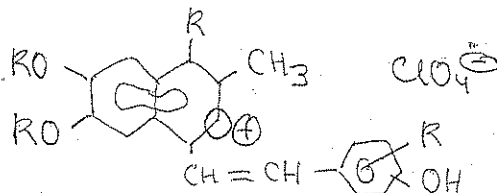
Dominio: PATOEB



000180



perclorato de 2-benzopirilio con hidrato de hidrazina en un disolvente en etanol acuoso 95-100% 10-120 °C



PUB : W09211262 A1 1992 07 09

NDP : PCTHU9100053 1991 12 20

NPR : HU839790 1990 12 21

DES : AT AU BE CA CH CS DE DK ES FI FR GB GR IT JP KR LU MC NL NO
PL SE SU US

CIB : C07D-491/056

CIBA: C07D-491/056, C07D-317:00, C07D-243:00

DEP : GYOGYSZERKUTATO INTÉZET K.U.

ANDRASI, Ferenc

BERZSENYI, P I

BOTKA, Péter

GOLDSCHMIDTNE, Horu th, Katalin

HAMORI, Tam s

KÖRÖSI, Jenő

MORAVCSIK, Imre

SZIRAKI, Istv n

INV : ANDRASI, Ferenc

BERZSENYI, P I

Botka, Péter

GOLDSCHMIDTNE, Horu th, Katalin

HAMORI, Tam s

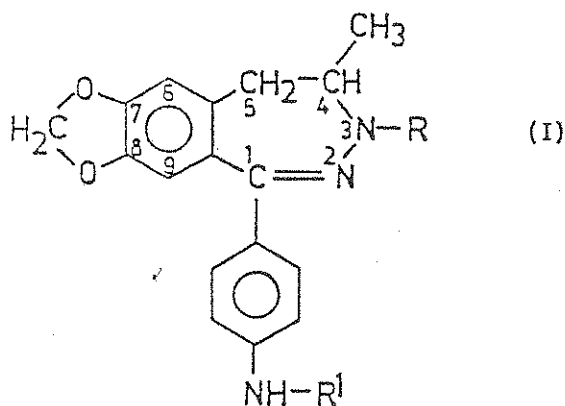
KÖRÖSI, Jenő

Moravcsik, Imre

SZIRAKI, Istv n

TIT : DERIVES DE 1-(4-ACYLAMINOPHENYL)-7,8-METHYLENEDIOXY-5H-2,3-BENZO-DIAZEPINE, LEURS SELS D'ADDITION D'ACIDES, COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT, ET LEUR PROCEDE DE PREPARATION

RES : Nouveaux composés répondant à la formule générale (I), dans laquelle R représente hydrogène ou un groupe alkyle C1-4 éventuellement substitué par un groupe carboxyle ou alcoxycarbonyle C2-5; et R1 représente un groupe acyle C1-6, benzoyle ou phénylacétyle aliphatique; ainsi que leurs stéréoisomères et leurs sels d'addition d'acides. On décrit également des compositions pharmaceutiques contenant lesdits composés ainsi qu'un procédé de préparation desdits nouveaux composés répondant à la formule (I). Lesdits composés présentent des effets sur le système nerveux central et plus précisément des actions antidépressive et antiparkinsonienne. Ils sont non mutagènes dans le test de Ames. Ils sont donc utiles au traitement des états dépressifs et du parkinsonisme.

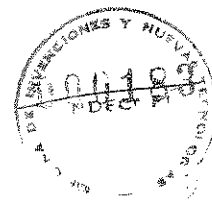


PUB : EP0492485 A1 1992 07 01
NDP : EP91121882 1991 12 23
NPR : HU839890 1990 12 21
DES : AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE
CIB : C07D-491/04
CIB2 : A61K-031/55
CIBA : C07D-491/04, C07D-317:00, C07D-243:00
DEP : GYOGYSZERKUTATO INTEZET
INV : Andrasi, Ferenc Dr.

Berzsényi, Pal Dr.
Botka, Péter
Farkas, Sandor Dr.
Goldschmidt, Katalin Dr.
H mori, Tam s, Dr.
Körösi, Jen , Dr.
Moravcsik, Imre
Tarnawa, Istvan Dr.

TIT : Dérivés de N-acyl-2,3-benzodiazépine, compositions pharmaceutiques les contenant et procédé pour leur préparation.

RES : L'invention concerne de nouveaux dérivés de N-acyl-2-3-benzodiazépine de formule générale (I), leurs stéréoisomères et leurs sels d'addition avec des acides, des compositions pharmaceutiques les contenant et un procédé pour leur préparation. (voir formule I dans l'abrégé d'origine) R est un groupe acycle aliphatique en C1-6 éventuellement substitué par un groupe méthoxy, cyano, carboxy, amino, (alkyl en C1-4) amino, di(alkyl en C1-4) amino, pyrrolidino, phtalimido ou phényle ou par un ou plusieurs halogènes ; ou R est un groupe benzoyle, cyclopropanecarbonyle, (alkyl en C1-5) carbamoyle ou phénylcarbamoyle ; ou R est absent lorsqu'une double liaison existe entre les atomes N(3) et C(4) ; R1 est hydrogène ou R1 est absent lorsqu'il existe une liaison double entre les atomes N(3) et C(4) ; R2 est un groupe alkyle en C1-3 ou R1 et R2 forment ensemble n groupe méthylène et il n'ya pas de liaison double entre les atomes N(3) et C(4) ; R3 est un hydrogène ou un groupe acyle aliphatique en C1-4 ; R4 est un hydrogène, un groupe acyle aliphatique en C1-6 éventuellement substitué par un groupe méthoxy, cyano, carboxyle, amino, (alkyle en C1-4) amino, di(alkyl en C1-4) amino, pyrrolidino, phtalimido ou phényle ou par un ou plusieurs halogènes ; ainsi qu'un groupe benzole, palmitoyle cyclopropanecarbonyle, (alkyl en C1-5) carbamoyle ou phénylcarbamoyle ; et les lignes en pointillés représentent des liaisons de valence éventuellement présentes, à condition qu'il n'existe pas de liaison double entre les atomes N(3) et C(4) lorsque R3 et R4 sont tous deux hydrogène. Les composés de formule générale (I) possèdent des effets intéressants sur le système nerveux central, en particulier une action myorelaxante, anticonvulsive et neuroprotectrice. Ainsi, ils peuvent être utiles pour le traitement de maladies variées ayant pour origine le système nerveux central.



000182

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

000183



PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: 05025145 A

(43) Date of publication of application: 02.02.93

(51) Int. Cl.
C07D243/02
A61K 31/55
A61K 31/55

(21) Application number: 03174007

(71) Applicant: MOCHIDA PHARMACEUT CO LTD

(22) Date of filing: 15.07.91

(72) Inventor: MOCHIZUKI HIDENORI
ISHIKAWA HIROSHI

(54) AGENT FOR TREATMENT OF ALLERGIC
 DISEASE

(57) Abstract:

PURPOSE: To obtain an agent for the treatment of allergic diseases effective for selectively suppressing the production of IgE antibody and having low toxicity by using a 1-phenyl-5H-2,3-benzodiazepine derivative as an active component.

CONSTITUTION: The compound of formula (R¹, R², R⁵ and R⁶ are H, OH, methoxy or ethoxy; R³ and R⁴ are H, methyl or ethyl), e.g. 1-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-7,8-dimethoxy-4-methyl 5H-2,3-diazepine is used as an active component of the objective agent. It has prolonged action to selectively suppress the production of IgE antibody while giving only little effect on the production of immunoglobulins other than IgE antibody playing important role on the biophylaxis and is effective for the prevention of allergic diseases caused by IgE antibody and the onset inhibition, prevention of the exacerbation of symptom, improvement of symptom and treatment of the allergic diseases.

COPYRIGHT: (C)1993,JPO&Japio

