

(19) HU

MAGYAR  
NÉPKÖZTÁRSASÁGORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATALSZABADALMI  
LEÍRÁS

B

(11) 187 397

A bejelentés napja: (22) 81. 12. 18.

(21) 3849/81

A bejelentés elsőbbsége:

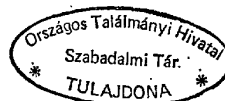
(33)  
DE:(32)  
80. 12. 20.(31)  
(P 30 48 264.5)

A közzététel napja: (41) (42) 1983. 10. 28.

Megjelent: (45) 1987. 12. 23.

Nemzetközi  
osztályjelzet:  
(51) NSZO,

C 07 D 243/16



Feltaláló(k): (72)

dr. ZEUGNER Horst, vegyész, dr. BENSON Werner, vegyész,  
dr. LIEPMANN Hans, vegyész, Hannover, dr. RÖMER Dietmar,  
farmakológus, Allschwil, dr. MILKOWSKI Wolfgang, vegyész, Burg-  
dorf, DE

Szabadalmaz: (73)

Kali-Chemie Pharma GmbH., Hannover, DE

## (54) ELJÁRÁS 2-(ACIL-AMINO-METIL)-1,4-BENZODIAZEPIN-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

## (57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű vegyületek (mely képletben

R<sub>1</sub> jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;

R<sub>2</sub> jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;

R<sub>3</sub> jelentése (VII) általános képletű csoport, ahol R<sub>4</sub> jelentése hidrogénatom, halogénatom, alkil-, alkoxi-, hidroxil-, nitro-, trifluorometil-, ciano-, amino-, mono- vagy di-alkilamino-, monoalkanoil-amino- vagy alkanoil-oxi-csoport és R<sub>5</sub> jelentése hidrogénatom, halogénatom, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, hidroxil- vagy kis szénatomszámú alkanoil-oxi-csoport; vagy R<sub>4</sub> és R<sub>5</sub> együtt metilén-dioxi- vagy etilén-dioxi-csoportot képeznek; n jelentése 0, 1 vagy 2;

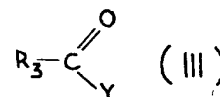
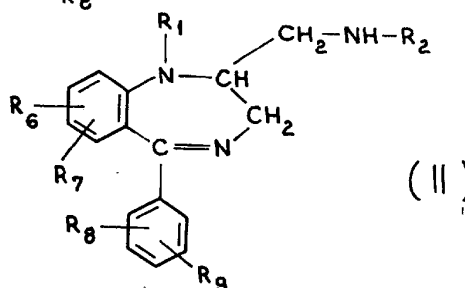
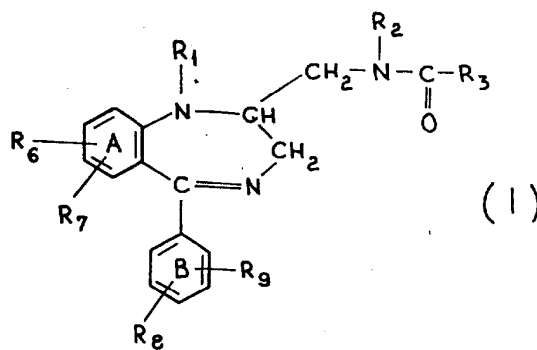
R<sub>6</sub> jelentése hidrogénatom, halogénatom, alkil-, alkoxi-, hidroxil-, nitro-, trifluorometil- vagy amino-csoport; és

R<sub>7</sub> jelentése hidrogénatom, halogénatom, alkil-, alkoxi- vagy hidroxilcsoport; vagy R<sub>6</sub> és R<sub>7</sub> együtt metilén-dioxi- vagy etilén-dioxi-csoportot képeznek;

R<sub>8</sub> jelentése hidrogénatom, halogénatom, alkil-, alkoxi-, hidroxil-, nitro-, trifluorometil-, ciano- vagy aminocsoport; és

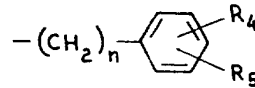
R<sub>9</sub> jelentése hidrogénatom, halogénatom, alkil-, alkoxi- vagy hidroxilcsoport)

optikailag aktív antipódjaik és savaddíciós sóik előállítására, oly módon, hogy valamely (II) általános képletű vegyületet valamely (III) általános képletű karbonsavval vagy reakcióképes karbonsavszármazékkal (mely képletben Y jelentése hidroxilcsoport, halogénatom, alkoxycsoport vagy vala-



mely  $-\text{O}-\text{CO}-\text{Z}$  általános képletű csoport, ahol Z jelentése  $\text{R}_3$  jelentésével azonos vagy kis szénatomszámú alkoxicsoport) acilezünk.

Az (I) általános képletű új vegyületek értékes gyógyászati hatásaik – elsősorban fájdalomcsillapító hatásuk – révén a gyógyászatban alkalmazhatók.



(VII)

Találmányunk új 2-(fenil-acil-amino-metil)-5-fenil-1,4-benzodiazepin-származékok és az e vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására vonatkozik.

A 799 001 sz. belga szabadalmi leírásban a 2-helyzetben helyettesített metilcsoportot tartalmazó 5-fenil-1,4-benzodiazepineket – többek között acilcsoportként kis szénatomszámú alkanoil- vagy trimetoxi-benzoil-csoportot tartalmazó 2-(acil-amino-metil)-5-fenil-1,4-benzodiazepin-származékokat – írtak le. Ezek a vegyületek elsősorban a központi idegrendszerre kifejtett depresszív és anti-convulzív hatással rendelkeznek.

Találmányunk célkitűzése újszerű farmakológiai hatás-profillal rendelkező új 2-(acil-amino-metil)-1,4-benzodiazepin előállítása.

Meglepő módon azt találtuk, hogy a találmányunk szerinti eljárással előállítható új 2-(fenil-acil-amino-metil)-5-fenil-1,4-benzodiazepin-származékok elsősorban határozott analgetikus hatást fejtenek ki, szedatív, diuretikus és antiarritmiás hatás mellett; e vegyületek toxicitása csekély.

Találmányunk tárgya eljárás (I) általános képletű új 2-(fenil-acil-amino-metil)-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepin-származékok (mely képletben

$\text{R}_1$  jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport;

$\text{R}_2$  jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport;

$\text{R}_3$  jelentése valamely (VII) általános képletű csoport, ahol  $\text{R}_4$  jelentése hidrogénatom, halogénatom, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, hidroxil-, nitro-, trifluorometil-, ciano-, amino-, mono- vagy di-(kis szénatomszámú)-alkilamino, kis szénatomszámú monoalkanoil-amino- vagy kis szénatomszámú alkanoil-oxi-csoport és  $\text{R}_5$  jelentése hidrogénatom, halogénatom, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, hidroxil- vagy kis szénatomszámú alkanoil-oxi-csoport; vagy  $\text{R}_4$  és  $\text{R}_5$  szomszédos szénatomokhoz kapcsolódnak és együtt metilén-dioxi- vagy etiléndioxi-csoportot képeznek; n jelentése 0, 1 vagy 2;

$\text{R}_6$  jelentése hidrogénatom, halogénatom, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, hidroxil-, nitro-, trifluorometil- vagy aminocsoport; és

$\text{R}_7$  jelentése hidrogénatom, halogénatom, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi- vagy hidroxilcsoport, vagy  $\text{R}_6$  és  $\text{R}_7$  szomszédos szénatomokhoz kapcsolódnak és együtt metiléndioxi- vagy etilén-dioxi-csoportot képeznek;

$\text{R}_8$  jelentése hidrogénatom, halogénatom, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, hidroxil-, nitro-, trifluorometil-, ciano- vagy aminocsoport; és

$\text{R}_9$  jelentése hidrogénatom, halogénatom, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi- vagy hidroxilcsoport),

optikai izomerjeik és savaddíciós sóik előállítására.

Az  $\text{R}_1$  és  $\text{R}_2$  helyén levő kis szénatomszámú alkilcsoportok egyenes- vagy elágazóláncú, legfeljebb 4 szénatomos csoportok lehetnek (pl. metil-, etil-, propil-, izopropil-, n-butil-, 1-metil-propil-, 2-metil-propil-, tercier butil-csoport).  $\text{R}_1$  előnyösen hidrogénatomot, kis szénatomszámú alkil-csoportot, különösen előnyösen kis szénatomszámú alkil-csoportot, nevezetesen metilcsoportot jelent.  $\text{R}_2$  jelentése előnyösen hidrogénatom.

Az (I) általános képletű vegyületekben  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_6$ ,  $\text{R}_7$ ,  $\text{R}_8$  és  $\text{R}_9$  csoportban levő vagy azzal kapcsolatban előforduló kis szénatomszámú alkilcsoportok egyenes- vagy elágazóláncú, előnyösen 1–4 szénatomos csoportok lehetnek (pl. metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, 1-metil-propil-, 2-metil-propil- vagy tercier butil-csoport, előnyösen metil-, etil-, n-propil- vagy izopropilcsoport).

Amennyiben a fenilgyűrű(k) két helyettesítőt hordoz(nak), úgy előnyös az etil- és különösen a metil-szubsztituens. A kis szénatomszámú alkoxi-csoport előnyösen metoxi-csoport lehet.

Az  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_6$ ,  $\text{R}_7$ ,  $\text{R}_8$  és  $\text{R}_9$  szimbólum helyén levő halogénatom előnyösen fluor-, klór- vagy brómatom lehet. Amennyiben a fenil-gyűrű nitro-, trifluorometil-, ciano-, amino- vagy helyettesített aminocsoporttal van helyettesítve, előnyös az egyszerű helyettesítés.

A találmányunk tárgyát képező eljárás szerint az (I) általános képletű 2-(fenil-acil-amino-metil)-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepin-származékokat, optikai izomerjeiket és savaddíciós sóikat oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely (II) általános képletű 2-(amino-metil)-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepin-származék (mely képletben  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_6$ ,  $\text{R}_7$ ,  $\text{R}_8$  és  $\text{R}_9$  jelentése a fent megadott) vagy savaddíciós sóját valamely (III) általános képletű karbonsavval vagy reakcióképes karbonsav-származékkal (mely képletben  $\text{R}_3$  jelentése a fent megadott és Y jelentése hidroxilcsoport, halogénatom, kis szénatomszámú alkoxicsoport vagy valamely  $-\text{O}-\text{CO}-\text{Z}$  általános képletű csoport, ahol Z jelentése  $\text{R}_3$  jelentésével azonos vagy kis szénatomszámú alkoxicsoport) acilezünk, inert oldószerben,  $-30^\circ\text{C}$  és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten; majd adott esetben egy kapott,  $\text{R}_2$  helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet (ahol  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_6$ ,  $\text{R}_7$ ,  $\text{R}_8$  és  $\text{R}_9$  jelentése a fent megadott) alkilezéssel a megfelelő,  $\text{R}_2$  helyén kis szénatomszámú alkilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületté alakítunk (ahol  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_6$ ,  $\text{R}_7$ ,  $\text{R}_8$  és  $\text{R}_9$  jelentése a fent

megadott); és/vagy adott esetben egy R<sub>6</sub> és/vagy R<sub>7</sub> helyén metoxycsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet (ahol R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>8</sub> és R<sub>9</sub> jelentése a fent megadott) a megfelelő, R<sub>6</sub> és/vagy R<sub>7</sub> helyén hidroxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületté alakítunk (ahol R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>8</sub> és R<sub>9</sub> jelentése a fent megadott); és/vagy adott esetben egy R<sub>4</sub> és/vagy R<sub>5</sub> helyén kis szénatomszámú alkanoil-oxi-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet (ahol R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> és R<sub>9</sub> jelentése a fent megadott) hidrolízissel a megfelelő, R<sub>4</sub> és/vagy R<sub>5</sub> helyén hidroxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületté alakítunk (ahol R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> és R<sub>9</sub> jelentése a fent megadott); és/vagy adott esetben egy R<sub>4</sub> helyén kis szénatomszámú alkanoil-aminocsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet (ahol R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> és R<sub>9</sub> jelentése a fent megadott) hidrolízissel a megfelelő, R<sub>4</sub> helyén aminocsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületté alakítunk (ahol R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> és R<sub>9</sub> jelentése a fent megadott); és adott esetben egy kapott (I) általános képletű racemátot az optikailag aktív antipódokra szétválasztunk és adott esetben egy (I) általános képletű vegyületet savaddíciós sóvá alakítunk vagy savaddíciós sójából felszabadítunk.

A (II) általános képletű vegyületek acilezését az amid-képzés önmagukban ismert módszereivel végezhetjük el. Az acilezést inert oldószeres közegben, -30 °C és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten, atmoszférikus nyomáson vagy nagyobb nyomás alatt hajthatjuk végre. Oldószerként halogénezett szénhidrogéneket (pl. metilén-kloridot vagy kloroformot), aromás szénhidrogéneket (pl. benzolt, toluolt, xilolt vagy klór-benzolt), gyűrűs étereket (pl. tetrahydrofuránt vagy dioxánt), ketonokat (pl. acetont vagy metil-izobutil-ketont), dimetil-formamidot vagy a fenti oldószerkelegyeit alkalmazhatjuk.

Amennyiben (III) általános képletű acilezőszerként egy karbonsav-halogenidet vagy karbonsavanhidridet alkalmazunk, a reakciót célszerűen savmegkötőszer jelenlétében hajthatjuk végre. Savmegkötőszerként pl. szervesen bázisokat (mint pl. kálium-karbonátot, nátrium-karbonátot vagy kálium-hidroxidot) vagy szerves bázisokat (előnyösen kis szénatomszámú terciér alkil-aminokat, mint pl. trietilamint, tripropilamint vagy tributilamint) vagy piridineket (pl. piridint, 4-dimetilamino-piridint vagy 4-pirrolidino-piridint stb.) alkalmazhatunk. A savmegkötőszerként alkalmazott terciér amin fölöslege az oldószer szerepét is betöltheti.

(III) általános képletű savhalogenidként előnyösen Y helyén klóratomot tartalmazó savkloridokat alkalmazhatunk.

Az Y helyén kis szénatomszámú alkoxycsoportot tartalmazó (III) általános képletű vegyületek felhasználása esetén a reakciót célszerűen zárt berendezésben végezhetjük el. Oldószerként a (III) általános képletű észter fölöslege szolgálhat. A reakciót fém-alkoholát (pl. alumínium-izopropilát) vagy trialkil-alumínium hozzáadásával katalizálhatjuk.

Amennyiben acilezőszerként valamely (III) általános képletű karbonsavat vagy észterét alkalmazunk,

a reakciót célszerűen megfelelő kapcsoló ágens jelenlétében végezhetjük el. E célra a peptid-kémiában jól ismert és használatos kapcsoló ágenseket alkalmazhatjuk. Az amid-képzést a savval reakcióképes sav származék keletkezése közben történő reagálással elősegítő kapcsoló ágensek közül pl. az N-(kis szénatomszámú)-alkil-2-halogénpiridinium-sókat – különösen halogenideket vagy tozilátokat, előnyösen N-metil-2-klór-piridinium-jodidot [lásd pl. Mukaiyama: *Angew. Chem.* 91, 789–812 (1979)] – valamint az alkil- vagy előnyösen cikloalkil-karbodiimideket – előnyösen diciklohexilkarbodiimidet vagy karbonil-diimidazolt – említjük meg. A kapcsoló ágens jelenlétében történő reakciót célszerűen -30 °C és +30 °C közötti hőmérsékleten, inert szerves oldószerben (pl. valamely halogénezett szénhidrogénben és/vagy aromás szénhidrogénben) adott esetben savmegkötő hatású amin jelenlétében végezhetjük el. A találmányunk szerinti acilezési reakcióban kapcsoló ágensként továbbá a peptid-szintéziseknél használatos, az alábbi irodalmi helyeken szereplő vegyületeket alkalmazhatjuk: *Advanced Organic Chemistry* (Jerry March McGraw-Hill. Ltd., 2. kiadás, 382–388. oldal; és *The Chemistry of Amides* (Jacob Zbiczky, 1970; Interscience Publishers John Wiley és fiai, London) 2. fejezet, „Synthesis of amides”).

Az R<sub>4</sub> vagy R<sub>5</sub> helyén amino-, monohelyettesített amino- vagy hidroxilcsoportot tartalmazó (III) általános képletű vegyületek felhasználása esetén, e csoportokat az acilezési reakció előtt megvédehetjük, majd a védőcsoportot az acilezés után adott esetben hidrolízissel lehasíthatjuk. A szabad amino-, monoalkilamino- vagy hidroxilcsoportot különösen előnyösen könnyen lehasítható szulfinilimino-, acetyl-alkilamino- vagy acetoxycsoport formájában védhetjük meg.

Egy kapott, R<sub>2</sub> helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet utólagosan a megfelelő N-alkil-származékká alakíthatunk. Így pl. oly módon járhatunk el, hogy az R<sub>2</sub> helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet megfelelő inert oldószer jelenlétében valamely fém-származékká alakítunk (pl. nátriumhidrid, lítium-butil, lítium-fenil, nátrium-amid, lítium-diizopropilamid, nátrium-alkoholát vagy tallium-I-alkoholát segítségével), majd a kapott fém-származékot -80 °C és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten valamely alkil-halogeniddel, alkil-szulfáttal vagy alkil-szulfonsavészterrel reagáltatunk.

Inert oldószerként a fém-származék képzéséhez felhasznált ágenstől függően dietilétert, tetrahydrofuránt, dioxánt, benzolt, toluolt, dimetil-formamidot vagy dimetil-szulfoxidot alkalmazhatunk. Amennyiben a fém-származékot valamely alkáli-fém-alkoholát segítségével képezzük, a reakcióközeg a megfelelő alkohol is lehet (pl. metilátok esetében metanol, etilátok esetében etanol).

A találmányunk szerinti eljárásnál az (I) általános képletű vegyületeket (II) általános képletű racemátok felhasználása esetén racemát alakjában kapjuk. Találmányunk az (I) általános képletű vegyületek racém keverékeinek és optikailag aktív formáinak előállítására egyaránt kiterjed. Az (I)

általános képletű racemátokat önmagukban ismert módszerekkel választhatjuk szét az optikailag aktív formákra pl. oly módon, hogy az (I) általános képletű racemátból optikailag aktív savval (pl. borkősavval, 0,0'-dibenzoil-borkősavval, mandulusavval, di-0-izopropilidén-2-oxo-L-gulonsavval) sőt képezünk, a sókat frakcionált kristályosítással egymástól elválasztjuk, majd a sókból az optikailag aktív (I) általános képletű vegyületet felszabadítjuk [lásd Willen S. H., Collet A., Jacques J.: *Tetrahedron* 33, (1977) 2725–2736]. A sókból a bázist felszabadíthatjuk, majd kívánt esetben gyógyszeriatilag alkalmas sóvá alakíthatjuk. A racemátokat, optikailag aktív izomereket és a savaddíciós sókat megfelelő oldószerből (pl. kis szénatomszámú alkoholokból és/vagy éterekből) történő átkristályosításal tisztíthatjuk.

A racemátok rezolválását a (II) általános képletű vegyületek előállításánál során egy megfelelő korábbi szintézis-lépésnél is elvégezhetjük.

A kiindulási anyagként felhasznált (II) általános képletű 2-(amino-metil)-származékok ismertek és önmagában ismert módon – pl. a 799 001 sz. belga szabadalmi leírásban foglaltak szerint – állíthatók elő.

A (II) általános képletű vegyületeket előnyösen oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely (IV) acilidiamint (mely képletben  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  és  $R_9$  jelentése a fent megadott) főlös mennyiségű foszfor-oxikloriddal több órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forralunk, majd az (V) és (VI) általános képletű vegyületekből (mely képletekben  $R_1$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  és  $R_9$  jelentése a fent megadott és X jelentése klóratom) álló izomer-keveréket a reakcióelegyből izoláljuk. Ammóniával vagy primer aminokkal, adott esetben megfelelő oldószer jelenlétében, 20–150 °C-os hőmérsékleten, normál nyomáson vagy nagyobb nyomás alatt történő reagáltatással közvetlenül a (II) általános képletű 2-(amino-metil)-1,4-benzodiazepin-származékokhoz jutunk. Bizonyos esetekben előnyösen járhatunk el oly módon, hogy az (V) és (VI) általános képletű vegyületek izomer-keverékét önmagában ismert módon alkálifém-imiddal (előnyösen kálium-ftálimiddal) egy 2-(ftálimido-metil)-1,4-benzodiazepin-származékká, illetve egy aziddal (pl. nátrium- vagy kálium-aziddal) történő reagáltatással egy 2-(azido-metil)-1,4-benzodiazepin-származékká alakítunk. A kapott 2-(ftálimido-metil)- ill. 2-(azido-metil)-1,4-benzodiazepin-származékot önmagában ismert módon alakíthatjuk a kívánt (II) általános képletű 2-(amino-metil)-1,4-benzodiazepin-származékokká.

A ciklizált közbenső termékek vagy a végtermékek 1,4-benzodiazepin-vázában levő fenil-gyűrűkre utólag halogén- vagy nitro-helyettesítőt vihetünk be. A halogénezést és nitrálást önmagukban ismert módszerekkel – pl. a 799 001 sz. belga szabadalmi leírásban foglaltak szerint – hajthatjuk végre. Halogénezésként pl. N-klór-szukcinimidet vagy N-bróm-szukcinimidet alkalmazhatunk. A nitro-csoportot szokásos nitrálószerrel (pl. káliumnitráttal kénsavban vagy kíméletes módon réz(II)-nitrát-trihidráttal ecetsavanhidridben) vihetjük be.

Amennyiben a benzodiazepin-gyűrűrendszerben

alkoxi- és alkil-tio-csoportok nincsenek jelen, az  $R_1$  helyén hidrogénatomot tartalmazó (II) általános képletű kiindulási anyagokat a megfelelő,  $R_1$  helyén alkilcsoportot – előnyösen metilcsoportot – tartalmazó megfelelő (II) általános képletű vegyületekből jód-hidrogénsavval önmagában ismert módon elvégzett dezalkilezéssel is előállíthatjuk. A reakciót tömény jód-hidrogénsavval, 50–100 °C-on végezhetjük el.

A találmányunk szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületeket szabad bázis alakjában izolálhatjuk vagy kívánt esetben szokásos módon szervetlen vagy szerves savval képezett addíciós sóvá alakíthatjuk. Eljárhatunk pl. oly módon, hogy egy (I) általános képletű vegyületet valamely oldószerben a megfelelő savval reagáltatunk. Reakcióközegként előnyösen olyan oldószerket alkalmazhatunk, melyekben a képződő só nem oldódik és így szűréssel elválasztható. Oldószerként pl. etanolt, izopropanolt, étert, acetont, etilacetátot, aceton-étert, aceton-etanol vagy etanol-éter elegyet alkalmazhatunk.

Az irodalomból ismeretes, hogy a 2-helyzetben helyettesített 1,4-benzodiazepin-származékok értékes farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek. Az ismert benzodiazepin-származékok különösen a központi idegrendszert befolyásolják (lásd 799 001 sz. belga szabadalmi leírás) és anxiolitikus és agressziócsillapító hatásuk révén a fenti tünetek kezelésére alkalmazhatók a humángyógyászatban. Meglepő módon azt találtuk, hogy a találmányunk szerinti eljárással előállítható új 2-(fenil-acil-amino-metil)-1,4-benzodiazepin-származék-ok újszerű hatás-profil mutatnak és a pszichofarmakológiai, diuretikus és antiaritmiás hatások mellett kifejezett analgetikus tulajdonságok kerülnek előtérbe. Az (I) általános képletű vegyületek állatkísérletekben 0,1–100 mg/kg dózistartományban analgetikus hatásokat fejtenek ki.

Az (I) általános képletű új vegyületeket kifejezett analgetikus tulajdonságaik révén értékes fájdalomcsillapító szerek készítésére használhatjuk fel.

Kis rágszálakon és majmokon végzett kísérletek során azt tapasztaltuk, hogy az (I) általános képletű vegyületek emlőállatok fájdalomküszöbét emelik. A fenti hatást két standard teszt-módszerrel – égetősugaras módszerrel egéren és artritisfájdalomteszttel patkányon – igazoljuk.

Az alábbiakban a kísérleti módszereket ismertetjük.

#### 1. Minimális toxikus dózis meghatározása

A teszt-vegyületet orálisan 300 mg/kg maximális dózisban adjuk be 20–25 g súlyú hímegereknek. Az állatokon 3 órán át óvatosan megfigyeljük a mérgezési tüneteket. A teszt-vegyület beadása után 24 órán át minden tünetet és elhullást feljegyzünk. A kísérőtüneteket szintén megfigyeljük és feljegyezzük. Az állatok elpusztulása vagy toxikus tünetek fellépése esetén további egereknek fokozatosan csökkenő teszt-vegyület dózist adunk be. A dózist addig csökkentjük, míg toxikus tünetek már nem jelentkeznek. Minimális toxikus dózist a toxikus tüneteket még előidéző legkisebb dózist tekintjük.

## 2. Arthritisfájdalom-teszt patkányon

I. táblázat

OFA törzshöz tartozó, 160–180 g súlyú hím-patkányokat 20 mg/kg i. p. pentobarbitál-nátriummal érzéstelenítünk. Az állatok bal hátsó talpába intravénásan 0,1 ml paraffinolajos Mycobacterium smegmae (SI043) szuszpenziót fecskendezünk [0,6 mg/Mycobact. (0,1 ml olaj)]. A teszt-vegyület hatását 14 nap múlva – különösen ha a jobb hátsó talpon kifejezett szekunder arthritis fejlődött ki – vizsgáljuk. A teszt-vegyület beadása előtt 30 perccel kontroll mérést végzünk, melynek során a jobb hátsó bokát háromszor behajlítjuk és az állatok hangadásait megszámloljuk. A nem reagáló patkányokat különválasztjuk. A teszt-vegyület orális beadagolása után 3 órával a behajlítási műveletet megismételjük. Azokat az állatokat, melyek hangjelzést nem vagy csak egyszer adnak, a fájdalommal szemben megvédettnek tekintjük. Minden dózishoz 9–20 patkányt alkalmazunk és az ED<sub>50</sub> értéket (95%-os megbízhatósági tartomány) Litchfield és Wilcoxon módszerével (1949) számítjuk ki. ED<sub>50</sub>-nek a kezelt állatok 50%-ának megvédését biztosító dózist tekintjük.

## 3. Égetősugaras teszt egéren („tail flick teszt”)

A módszer d'Amour és Smith 1941-ben kiadott közleményén alapul. Az eredeti módszerhez képest azt az eltérést alkalmazzuk, hogy a patkányok helyett 16–25 g testsúlyú etetett hím- és nőstényegereket alkalmazunk. A teszt-vegyület beadása előtt 30 perccel az egereket egyenként henger alakú edénybe helyezük oly módon, hogy sem forogni, sem előremozogni nem tudnak. Az állatok farka az edényből keskeny nyíláson keresztül áll ki. Az állatok farkát meghatározott ponton (a faroktőtől számítva kb. 35 mm-re) közvetlenül a fark alá helyezett lámpa meghatározott erősségű és hőmérsékletű sugárzó-hője hatásának tesszük ki. Kétszer meghatározzuk, hogy az egerek farkukat hány másodperc alatt kapják el a fénysugár útjából. A két mérést a teszt-vegyület szubkután beadagolása (10 mg/kg) előtt 30, illetve 15 perccel végezzük el. Azokat az egereket, melyek két reakcióideje között több mint 25% eltérés van, különválasztjuk. A reakcióidőket a teszt-vegyület beadása után 15 és 30 perccel ismét megmérjük és analgetikus hatást abban az esetben állapítunk meg, ha a reakcióidő ugyanazon az egéren az átlagos előkezelési értékhez képest több mint 75%-kal meghosszabbodik. ED<sub>50</sub> értéknek (95%-os megbízhatósági tartomány) minden teszt-vegyületnél 30 perccel az adagolás után azt a dózist tekintjük, melynek hatására az előkezelésnél mért reakcióidő az állatok 50%-ánál több mint 75%-kal meghosszabbodik. A számítást Litchfield és Wilcoxon módszerével (1949) végezzük el.

A fenti teszt-módszerekkel kapott eredményeket az I. táblázatban tüntetjük fel. Az (I) általános képletű teszt-vegyületek sorszáma az előállítási példa számának felel meg.

(I) általános képletű teszt-vegyület példa száma	Arthritisfájdalom gátlása patkányon ED <sub>50</sub> mg/kg p. o.	Farokcsóváló teszt egéren ED <sub>50</sub> mg/kg s. c.	Minimális, toxikus dózis egéren mg/kg p. o.
5 17.	7,5		> 300
18.	~ 2,3	1,0	> 300
19.	~ 4	4,6	300
24.	3,2	2,5	
15 27.	0,6		> 300
28.	1,7	21	300
30.	< 18 > 10	1,8	> 300
31.	1,7	4,2	300
32.	< 10 > 5,6	1,4	> 300
20 34.	9	13	
39.	11		> 300
1.	19	0,52	> 300
2.	2,0	0,64	50
4.	0,5	0,07	10
25 46.	~ 13	5,6	> 300
48.	2,5	0,56	100
54.	< 18 > 10	> 5,6 < 10	
57.	~ 18	1,6	300
58.	9,7	1.	300
30 59.	3,5	0,32	300
105.	10	20	50
106.	< 32 > 18	< 5,6	100
110.	6	13	> 300
143.	2		
35 144.	~ 2		

A találmányunk szerinti eljárással előállítható (I) általános képletű új vegyületeket és gyógyászati alkalmas savakkal képezett additív sóikat a gyógyászatban alkalmazhatjuk. A „gyógyászati alkalmas sav” kifejezésen az alkalmazott dózisokban nem-toxikus aniont tartalmazó savakat értünk. A hatóanyagot előnyösen jól kristályosodó és nem vagy csak kissé higroszkópos sói alakjában alkalmazhatjuk. A sóképzéshez pl. sósavat, brómhidrogénsavat, kénsavat, foszforsavat, metán-szulfonsavat, etán-szulfonsavat, benzol-szulfonsavat, p-toluol-szulfonsavat, citromsavat, ecetsavat, tejsavat, borostyánkősavat, maleinsavat, fumársavat, almasavat, borkősavat, benzoésavat, fenil-ecetsavat, mandulasavat stb. alkalmazhatunk.

Az (I) általános képletű vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények fájdalomcsillapításra történő alkalmazásakor a hatóanyag-dózis az adott hatóanyag aktivitásától és az adott eset követelményeitől függ. A kísérleti állatokon általában 0,1–100 mg/kg dózisban tapasztaltunk fájdalomcsillapító hatást. A humángyógyászatban, valamint nagyobb emlősállatok kezelése során pl. 0,25–50 mg hatóanyag-tartalmú gyógyászati készítményeket alkalmazhatunk. A parenterális adagolásra szolgáló készítmények általában kevesebb hatóanyagot tartalmaznak, mint az orális készítmények.

Az (I) általános képletű vegyületeket vagy sóikat a gyógyászatban a hatóanyagot és inert hordozó-

nyagokat tartalmazó készítmények alakjában alkalmazhatjuk. A hatóanyagot sokféle alakban (pl. tablettá, kapszula, por, szemcse, kúp, draszté stb. formájában) készíthetjük ki. A szilárd készítmények szerves hordozóanyagokat (pl. talkumot) vagy szerves hordozóanyagokat (pl. tejcukor vagy keményítő stb.), továbbá különböző szokásos segédanyagokat (pl. síkosítóanyagokat, mint pl. magnézium-sztearátot) tartalmazhatnak. A folyékony készítmények további részleteit az alábbi példákban ismertetjük anélkül, hogy találmányunkat a példákra korlátoznánk.

Eljárásunk további részleteit az alábbi példákban ismertetjük anélkül, hogy találmányunkat a példákra korlátoznánk. A találmányunk szerinti eljárással előállítható új vegyületek szerkezetét spektroszkópiai mérésekkel – különösen az NMR spektrum pontos elemzésével – igazoljuk. Az IR-spektrumban 1630–1650  $\text{cm}^{-1}$  tartományban az amid  $\text{C}=\text{O}$ -sávokat határozzuk meg. A táblázatokban az előállított sókba adott esetben bezárt víz, acetón, etanol vagy más oldószer mennyiségét is feltüntetjük.

#### 1. példa

##### *1-metil-2-(benzoil-amino-metil)-5-fenil-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepin előállítása*

a) 50,5 g  $\text{N}_1$ -benzoil- $\text{N}_2$ -metil- $\text{N}_2$ -fenil-2-hidroxil-1,3-diamino-propánt 250 ml foszforoxikloridban 2,5 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forralunk. A reakcióelegy szokásos módon történő feldolgozása után nyert maradék (48 g) az 1-metil-2-(klór-metil)-5-fenil-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepin és az 1-metil-3-klór-6-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-benzodiazocin keverékéből áll. A kapott keveréket 34,6 g kálium-ftálimid, 9,6 g kálium-jodid és 350 ml metanol elegyével 22 órán át főzzük; 64,1 g 1-metil-2-(ftálimido-metil)-5-fenil-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepint kapunk, melyet további tisztítás nélkül 17,8 g hidrazin-hidráttal 800 ml etanolban visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A kapott 1-metil-2-(amino-metil)-5-fenil-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepint szokásos módon dihidrokloriddá alakítjuk. Op.: 209–213 °C.

b) 19,3 g, az a) bekezdés szerint előállított dihidrokloridot 26 ml trimetilamin jelenlétében 260 ml metilén-kloridban oldunk. Jég-hűtés közben 7,3 g benzoil-klorid és 40 ml metilén-klorid oldatát csepegtetjük hozzá. A reakcióelegyet további 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 100 ml vízzel, 100 ml 20%-os ammónium-hidroxid-oldattal, 50 ml vízzel és  $2 \times 50$  ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk és szűrjük. A szűrletet vákuumban oldószermentesítjük, a maradékot (16,3 g nyers cím szerinti vegyület) éterben oldjuk és éteres sósavat adunk hozzá. A kristályosan kiváló hidrokloridot szűrjük és forró acetonnal többször elkeverjük. Sárga, 217–218 °C-on olvadó kristályok alakjában

8,4 g 1-metil-2-(benzoil-amino-metil)-5-fenil-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepin-dihidrokloridot kapunk.

#### 2. példa

##### *8-metoxi-1-metil-2-(benzoil-amino-metil)-5-(4'-fluor-fenil)-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepin előállítása*

10,0 g 8-metoxi-1-metil-2-(amino-metil)-5-(4'-fluor-fenil)-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepint 200 ml metilén-kloridban oldunk és 5,26 ml trietilamin adunk hozzá. Ezután  $-5$  °C-on 3,8 ml benzoil-klorid és 50 ml metilén-klorid oldatát csepegtetjük hozzá. A reakcióelegy feldolgozása után 6,8 g 8-metoxi-1-metil-2-(benzoil-amino-metil)-5-(4'-fluor-fenil)-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepin-dihidroklorid  $\cdot 0,8$  mol hidrátot kapunk. Op.: 219–222 °C.

#### 3. példa

##### *7-bróm-1-metil-2-(3-amino-benzoil-amino-metil)-5-(2'-klór-fenil)-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepin előállítása*

14,4 g 7-bróm-1-metil-2-(amino-metil)-5-(2'-klór-fenil)-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepint 200 ml metilén-kloridban oldunk és 6,1 ml trietilamin adunk hozzá. Ezután 8,5 g 3-szulfínil-iminobenzoészav-klorid (e vegyületet tionil-klorid és 3-amino-benzoészav reakciójával állítjuk elő) és 50 ml metilén-klorid oldatát csepegtetjük jég-hűtés közben hozzá. A reakcióelegyet egy éjjelen át szobahőmérsékleten keverjük, majd a metilén-kloridos fázist feldolgozás céljából 12%-os híg sósavval kirázzuk, a bázist 50%-os nátrium-hidroxid-oldat hozzáadásával kicsapjuk és metilén-kloriddal extraháljuk. A szokásos feldolgozás után 17,1 g nyers cím szerinti vegyületet kapunk, melyet durva tisztítás céljából dihidrokloriddá alakítunk. A sóból a bázist (8,5 g) ismét felszabadítjuk, majd kovászgélen történő kromatográfiával és kloroform, etanol és tömény ammónium-hidroxid-oldat 90 : 5 : 1 arányú elegyével végzett eluálással továbbtisztítjuk. Az ily módon tisztított bázist kevés etanolban oldjuk és a pH-t telített éteres sósav-oldat jég-hűtés közben történő hozzáadásával 1-re állítjuk be. A cím szerinti vegyület képződő dihidrokloridja spontán kiválik. A sót etanol-éter elegyből átkristályosítjuk, majd szárítjuk. 4 g 7-bróm-1-metil-2-(3-amino-benzoil-amino-metil)-5-(2'-klór-fenil)-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepin-dihidroklorid  $\times 1$  mol  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} \times 1$  mol  $\text{H}_2\text{O}$ -t kapunk, op.: 231–235 °C.

#### 4. példa

##### *8-metoxi-1-metil-2-(benzoil-amino-metil)-5-(2',4'-diklór-fenil)-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepin előállítása*

12,8 g benzoészavat 300 ml metilén-kloridban oldunk, az oldatot  $0-5$  °C-ra hűtjük és 24,6 ml trietilamminnal elegyítjük. Ezután 5-10 perc alatt 10 ml

klór-hangyasav-etilésztert csepegtetünk hozzá. A reakcióoldatot 30 percen át 0–5 °C-on keverjük, majd hűtés és a nedvesség kizárása mellett 38,2 g 8-metoxi-1-metil-2-(amino-metil)-5-(2',4'-diklór-fenil)-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepin és 200 ml metilén-klorid oldatát csepegtetjük hozzá olyan ütemben, hogy a hőmérséklet 0 °C és 5 °C között maradjon. A reakcióelegy feldolgozása után 50,3 g nyers cím szerinti vegyületet kapunk, melyből 35,5 g 246–248 °C-on olvadó hidrokloridot készí- tünk.

#### 5. példa

##### *1-metil-2-(3-metoxi-benzoil-amino-metil)-5-fenil-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepin előállítása*

9,19 g 2-klór-1-metil-piridinium-jodidot 300 ml metilén-kloridban keverés közben és a nedvesség kizárása mellett szuszpendálunk, majd 10 ml trietil-amint és 4,56 g 3-metoxi-benzoosavat adunk hozzá. Az elegyhez 15 perc múlva 7,7 g 1-metil-2-(amino-metil)-5-fenil-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepin és metilén-klorid oldatát csepegtetjük 15 perc alatt. A reakcióelegyet további 30 percen át keverjük, majd 300 ml vizet adunk hozzá és kevés vizes ammónium-hidroxid-oldattal enyhén meglúgosítjuk. A metilén-kloridos fázisból 12,5 g nyers maradékot kapunk, melyet 150 g technikai minőségű kovasavgélen kromatografálunk és egymásután éterrel, metilén-kloriddal és etanollal eluálunk. Az ily módon nyert cím szerinti vegyületből előállított hidroklorid izopropanolos átkristályosítás után 205–210 °C-on olvad. Kitermelés: 10,8 g.

#### 6. példa

##### *1-metil-2-(hidroxi-benzoil-amino-metil)-5-fenil-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepin előállítása*

15 g 1-metil-2-(amino-metil)-5-fenil-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepint és 10 g acetil-szalicilsavat az 5. példában ismertetett eljárással analóg módon reagáltatunk. A kapott 1-metil-2-[(2-acetoxi-benzoil)-amino-metil]-5-fenil-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepint 20%-os metanolos nátrium-hidroxid-oldattal 30 percen át elszappanosítjuk. A cím szerinti vegyületet metilén-kloriddal extraháljuk. Bepárlás után olajos nyersterméket kapunk, melyet izopropanolban felvesszünk és klór-hidrogén bevezetéssel hidrokloriddá alakítunk. A sötét éterrel kicsapjuk. Izopropanol és metanol elegyéből történő átkristályosítás után 12,2 g, 221–224 °C-on olvadó hidrokloridot kapunk.

#### 7. példa

##### *7-bróm-1-metil-2-(2-fluor-benzoil-amino-metil)-5-(2'-fluor-fenil)-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepin előállítása*

30,3 g, 1-metil-2-(klór-metil)-5-(2'-fluor-fenil)-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepinből és 1-metil-3-klór-6-(2'-fluor-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-benzodiazocinből álló keveréket [melyet N<sub>1</sub>-(2-fluor-

benzoil)-N<sub>2</sub>-metil-N<sub>2</sub>-fenil-2-hidroxi-1,3-diaminopropán foszforoxikloriddal történő ciklizálásával állítottunk elő] 300 ml metilén-kloridban 17,8 g N-bróm-szukcinimiddel 24 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forralunk. A brómozott terméket szokásos módon ftál-imiddel metanolban reagáltatjuk, a kapott 1-metil-2-(ftálimido-metil)-7-bróm-5-(2'-fluor-fenil)-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepint hidrazin-hidráttal megbontjuk. Ily módon 17,3 g 7-bróm-1-metil-2-(amino-metil)-5-(2'-fluor-fenil)-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepint kapunk, melyet 6,7 ml trietilamin jelenlétében 250 ml metilén-kloridban oldunk és 7,6 g 2-fluor-benzoil-kloriddal reagáltatunk. A cím szerinti vegyületet szokásos módon izoláljuk és hidrokloriddá alakítjuk. Kitermelés: 12,3 g, op.: 238–242 °C.

#### 8. példa

##### *2-(benzoil-amino-metil)-5-fenil-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepin előállítása*

10 g 1-metil-2-(amino-metil)-5-fenil-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepint 40 ml 67%-os jód-hidrogénsavval 4 órán át 80 °C-on keverés közben melegítünk. A reakció-oldathoz 500 g jeget adunk és szilárd nátrium-karbonáttal semlegesítjük. Ezután 50 ml tömény nátrium-hidroxid-oldatot adunk hozzá, majd metilén-kloriddal extraháljuk. A metilén-kloridos fázis szokásos módon történő feldolgozása után olaj alakjában 9 g 2-(amino-metil)-5-fenil-1H-2,3-dihidro-1,4-dihidro-benzodiazepint kapunk, melyet 4,2 ml trietilamin jelenlétében 150 ml metilén-kloridban oldunk. Az oldathoz 4,2 g benzoil-kloridot adunk. Olaj alakjában 7,1 g cím szerinti vegyületet kapunk, melyet metilén-klorid és éter elegyéből kristályosítunk. A kapott bázis 0,005 HCl 168–169 °C-on olvad.

#### 9. példa

##### *7-nitro-1-metil-2-(benzoil-amino-metil)-5-fenil-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepin előállítása*

11,1 g 1-metil-2-(klór-metil)-5-fenil-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepin és 100 ml jégcebet oldatát 30 ml tömény kénsavval, majd 5 °C-on 9,6 g kálium-nitrát és 21 ml tömény kénsav oldatával elegyítjük. A reakcióelegyet további 1 órán át keverjük, jégre öntjük, híg nátrium-hidroxid-oldattal elegyítjük és kloroformmal extraháljuk. A reakcióelegy szokásos módon történő feldolgozása után 4,3 g 1-metil-7-nitro-2-(klór-metil)-5-fenil-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepint kapunk. A hidroklorid 212–215 °C-on olvad. A fenti vegyületet kálium-ftálimiddel reagáltatjuk, majd a reakcióterméket 24%-os sósavval megbontjuk. Ily módon 7-nitro-1-metil-2-(amino-metil)-5-fenil-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepint kapunk.

A fenti vegyületet trietilamin jelenlétében metilén-kloridban benzoil-kloriddal reagáltatjuk. A reakcióelegy feldolgozása után 1,1 g olajszerű cím szerinti vegyületet kapunk, melyet hidrogénkloriddá – op.: 212–215 °C – alakítunk.

## 10. példa

1-metil-2-(benzoil-(N-metil)-amino-metil)-5-fenil-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepin előállítás

9,3 g 1-metil-2-(benzoil-amino-metil)-5-fenil-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepint 100 ml tetrahydrofuranban oldunk és keverés közben szobahőmérsékleten 0,75 g nátrium-hidriddel (80%-os olajos diszperzió) elegyítünk. A reakcióelegybe 5 °C-on lassan 1,55 g metil-jodid és 10 ml tetrahydrofuran oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet 2 órán át 5–10 °C-on keverjük, majd toluol és jegesvíz hozzáadása után a szokásos módon feldolgozzuk. Olajos bázis alakjában 7,2 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Elemi analízis:

számított: C % = 78,30; H % = 6,57; N % = 10,96;  
talált: C % = 78,50; H % = 6,50; N % = 10,87.

Elektronmasszai tömegspektrum:

A termék elektronmasszai tömegspektrumát 70 eV feszültség mellett, 180 °C-os ionforráshőmérsékleten vesszük fel. A jelentkező 382 Molpik intenzitása 5% és az alábbi fragmenspikeket kapjuk: m/e 235 (100%), m/e 207 (22%), m/e 105 (36%) és m/e 77 (35%).

IR-spektrum: 1630 cm<sup>-1</sup> (amid) 1620 cm<sup>-1</sup> (imin)

Amid-NH-rezgést és Amid-I-rezgést nem tapasztaltunk.

## 11. példa

1-metil-2-(2-klór-fenil-acetil-amino-metil)-5-fenil-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepin előállítás

33,8 g 1-metil-2-(amino-metil-5-fenil-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepin-dihidroklorid, 25,1 g trietilamin és 460 ml metilén-klorid oldatát keverés és jég-hűtés közben 23,3 g 2-klór-fenil-acetil-klorid és 140 ml metilén-klorid oldatával elegyítjük. A reakcióelegyet az adagolás befejezése után 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd jegesvízzel a szokásos módon feldolgozzuk. 54,2 g nyers cím szerinti vegyületet kapunk, melyet 200 ml éterrel és 50 g γ-kaolinnal kezelünk. A tisztított cím szerinti

vegyületből 17,5 g 1-metil-2-(2-klór-fenil-acetil-amino-metil)-5-fenil-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepin-hidrokloridot kapunk. Op.: 163–164,5 °C.

## 12. példa

1-metil-2-(3-fenil-propionil-amino-metil)-5-fenil-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepin előállítás

14,5 g 3-fenil-propionsavat 250 ml metilén-kloridban oldunk és 14,5 ml trietilammal elegyítünk. Ezután jég-hűtés közben (belső hőmérséklet 2–5 °C) 10 ml klór-hangyasav-etilésztert adunk hozzá. A reakcióoldatot 30 percen át ezen a hőmérsékleten keverjük, majd 26,5 g 1-metil-2-(amino-metil)-5-fenil-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepin és 200 ml metilén-klorid oldatával elegyítjük olyan ütemben, hogy a hőmérséklet 0 °C és 5 °C között maradjon. A reakcióelegyet további 4 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd szokásos módon feldolgozzuk. Olaj alakjában 21,5 g cím szerinti vegyületet kapunk. A bázist hidrokloriddá alakítjuk, mely 1 mol bázis · 1,8 mol sósav · 0,5 mol víz összetételben kristályosodik. Op.: 112–114 °C.

## 13. példa

1-metil-2-(benzoil-amino-metil)-5-fenil-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepin előállítás

26,5 g 1-metil-2-(amino-metil)-5-fenil-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepint fölös mennyiségű (100 ml) benzoésav-metilészterben 3 órán át 120 °C-on melegítünk. Ezután a fölös mennyiségű észtert és a reakcióban keletkező metanolt vákuumban lassan desztilláljuk. 36 g nyers cím szerinti vegyület marad vissza, melyet szokásos feldolgozás után hidrokloriddá alakítunk. 24,7 g 1-metil-2-(benzoil-amino-metil)-5-fenil-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepin-hidrokloridot kapunk, op.: 217–218 °C.

Az 1–13. példában ismertetett eljárásokkal analóg módon a megfelelő helyettesített 2-(amino-metil)-5-fenil-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepin acilezésével az alábbi II. táblázatban felsorolt (I) általános képletű vegyületeket állítjuk elő.

II. táblázat

Példa-szám	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A-gyűrű helyettesítői		B-gyűrű helyettesítői		n	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Só	Op. °C
			R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>					
14.	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	0	2-Cl	H	HCl	195–197
15.	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	0	2-F	H	HCl	189–193
16.	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	Fi	0	2-OCH <sub>3</sub>	H	HCl	196–199
17.	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	0	2,4-di-Cl		HCl	254–260
18.	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	0	3,4-di-Cl		HCl	172–175
19.	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	0	4-OCH <sub>3</sub>	H	HCl	215–220
20.	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	0	4-CF <sub>3</sub>	H	p-tos.	169–174
21.	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	0	4-OH	H	HCl	260–265
22.	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	0	3,4-di-OCH <sub>3</sub>		HCl	214–218
23.	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	0	3,5-di-OCH <sub>3</sub>		HCl	215–217
24.	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	0	4-CH <sub>3</sub>	H	HCl	195–199
25.	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	0	3-CH <sub>3</sub>	H	HCl	199–201
26.	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	0	2-CH <sub>3</sub>	H	HCl	189–193
27.	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	0	4-NO <sub>2</sub>	H	HCl	216–220
28.	CH <sub>3</sub>	H	H	H	2-F	H	0	4-CN	H	HCl	239–242



Példa- szám	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A-gyűrű helyettesítői		B-gyűrű helyettesítői		n	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Só	Op. °C
			R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>					
29.	CH <sub>3</sub>	H	H	H	2-F	H	0	2-OCH <sub>3</sub>	H	HCl-0,2 H <sub>2</sub> O-0,1 i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> OH	213-216
30.	CH <sub>3</sub>	H	H	H	2-F	H	0	3-OCH <sub>3</sub>	H	HCl	225-228
31.	CH <sub>3</sub>	H	H	H	2-F	H	0	4-OCH <sub>3</sub>	H	HCl-0,4 i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> OH	210-205
32.	CH <sub>3</sub>	H	H	H	2-F	H	0	4-CF <sub>3</sub>	H	HCl	184-188
33.	CH <sub>3</sub>	H	H	H	2-F	H	0	4-OH	H	HCl	253-257
34.	CH <sub>3</sub>	H	H	H	2-F	H	0	3-CN	H	HCl	185-188
35.	CH <sub>3</sub>	H	8-CH <sub>3</sub>	H	4-F	H	0	4-OCH <sub>3</sub>	H	HCl	255-259
36.	CH <sub>3</sub>	H	H	H	2-F	H	0	3-OH	H	bázis	200-201
37.	CH <sub>3</sub>	H	H	H	2-F	H	0	3,4-O-CH <sub>2</sub> -O	H	HCl	190-192
38.	CH <sub>3</sub>	H	H	H	4-F	H	0	2-OCH <sub>3</sub>	H	HCl	175-181
39.	CH <sub>3</sub>	H	H	H	4-F	H	0	4-OCH <sub>3</sub>	H	HCl	147-154
40.	CH <sub>3</sub>	H	H	H	4-F	H	0	2-CH <sub>3</sub>	H	HCl	125-128
41.	CH <sub>3</sub>	H	H	H	4-F	H	0	3-CH <sub>3</sub>	H	HCl	199-203
42.	CH <sub>3</sub>	H	H	H	4-F	H	0	4-CH <sub>3</sub>	H	bázis	77-83
43.	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	0	4-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	1,05 HCl	196-201
44.	CH <sub>3</sub>	H	H	H	2-F	H	0	2-OH	H	HCl	219-223
45.	CH <sub>3</sub>	H	7-CH <sub>3</sub>	H	2-F	H	0	3,4-di-Cl	H	HCl	220-225
46.	CH <sub>3</sub>	H	7-CH <sub>3</sub>	H	2-F	H	0	H	H	HCl	249-254
47.	CH <sub>3</sub>	H	8-OCH <sub>3</sub>	H	4-F	H	0	2-Cl	H	HCl	236-239
48.	CH <sub>3</sub>	H	7,8-O-CH <sub>2</sub> -O	H	H	H	0	H	H	HCl	253-262
49.	CH <sub>3</sub>	H	7,8-O-CH <sub>2</sub> -O	H	H	H	0	2-Cl	H	HCl	246-253
50.	CH <sub>3</sub>	H	7,8-O-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -O	H	H	H	0	3,4-di-Cl	H	HCl	263-266
51.	CH <sub>3</sub>	H	7,8-O-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -O	H	H	H	0	H	H	HCl	267-274
52.	CH <sub>3</sub>	H	7-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	0	H	H	HCl	252-257
53.	CH <sub>3</sub>	H	8-OCH <sub>3</sub>	H	4-CF <sub>3</sub>	H	0	H	H	HCl	239-241
54.	CH <sub>3</sub>	H	8-OCH <sub>3</sub>	H	3-CF <sub>3</sub>	H	0	H	H	HCl	211-213
55.	CH <sub>3</sub>	H	8-OCH <sub>3</sub>	H	2-F	H	0	3,4-di-Cl	H	HCl	202-203
56.	CH <sub>3</sub>	H	8-OCH <sub>3</sub>	H	3-F	H	0	3,4-di-Cl	H	HCl	215-217
57.	CH <sub>3</sub>	H	8-OCH <sub>3</sub>	H	3-F	H	0	H	H	HCl	200-232
58.	CH <sub>3</sub>	H	8-F	H	H	H	0	H	H	HCl	214-217
59.	CH <sub>3</sub>	H	8-OCH <sub>3</sub>	H	2-F	H	0	H	H	HCl	216-219
60.	CH <sub>3</sub>	H	H	H	2-F	H	1	2-F	H	bázis	146-147
61.	CH <sub>3</sub>	H	7-Br	H	2-Cl	H	0	3-F	H	HCl	243-245
62.	CH <sub>3</sub>	H	7-Br	H	2-Cl	H	0	2-F	H	HCl	215-217,5
63.	CH <sub>3</sub>	H	7-Br	H	2-Cl	H	0	3,4-O-CH <sub>2</sub> -O	H	HCl	250-251
64.	CH <sub>3</sub>	H	7-Br	H	2-Cl	H	0	3,4-di-OCH <sub>3</sub>	H	HCl	237-239
65.	CH <sub>3</sub>	H	7,8-di-OCH <sub>3</sub>	H	3,4-di-OCH <sub>3</sub>	H	0	2-F	H	HCl-H <sub>2</sub> O	167-170
66.	CH <sub>3</sub>	H	7-Br	H	2-Cl	H	0	4-F	H	HCl	226-229
67.	CH <sub>3</sub>	H	7-Br	H	2-Cl	H	0	2-Cl	H	HCl	205-208
68.	CH <sub>3</sub>	H	H	H	2-F	H	0	2,4-di-Cl	H	HCl	180-185
69.	CH <sub>3</sub>	H	H	H	4-F	H	0	4-F	H	HCl	182-187
70.	CH <sub>3</sub>	H	8-F	H	2-F	H	0	H	H	HCl	191-194
71.	CH <sub>3</sub>	H	7-F	8-CH <sub>3</sub>	H	H	0	H	H	HCl	112-116
72.	CH <sub>3</sub>	H	7-CH <sub>3</sub>	8-F	H	H	0	H	H	HCl	233-237
73.	CH <sub>3</sub>	H	H	H	4-Br	H	0	4-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	bázis	174-175
74.	CH <sub>3</sub>	H	H	H	4-Br	H	0	H	H	bázis	168-171
75.	CH <sub>3</sub>	H	H	H	4-F	H	0	3-OCH <sub>3</sub>	H	HCl	199-204
76.	CH <sub>3</sub>	H	H	H	4-F	H	0	4-OH	H	1,25 HCl-0,65 C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	184-189
77.	CH <sub>3</sub>	H	8-CH <sub>3</sub>	H	2-F	H	0	H	H	bázis	174-175
78.	CH <sub>3</sub>	H	8-CH <sub>3</sub>	H	4-F	H	0	H	H	bázis-1 H <sub>2</sub> O	91-93
79.	CH <sub>3</sub>	H	8-CH <sub>3</sub>	H	4-F	H	0	4-CH <sub>3</sub>	H	bázis-1 H <sub>2</sub> O	93-96
80.	CH <sub>3</sub>	H	8-CH <sub>3</sub>	H	2-CH <sub>3</sub>	H	0	H	H	HCl	231-235
81.	CH <sub>3</sub>	H	H	H	2-F	H	0	4-NH <sub>2</sub>	H	HCl	115-119
82.	CH <sub>3</sub>	H	H	H	4-F	H	0	4-NHCOCH <sub>3</sub>	H	bázis	112-126
83.	CH <sub>3</sub>	H	H	H	4-F	H	0	4-NHCH <sub>3</sub>	H	HCl	165-170
84.	CH <sub>3</sub>	H	H	H	4-F	H	0	4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	HCl	162-166
85.	CH <sub>3</sub>	H	8-CH <sub>3</sub>	H	2,4-di-Cl	H	0	H	H	HCl	252-256
86.	CH <sub>3</sub>	H	H	H	2-CH <sub>3</sub>	H	0	4-F	H	HCl	206-210
87.	CH <sub>3</sub>	H	8-OCH <sub>3</sub>	H	2-F	H	0	4-CH <sub>3</sub>	H	HCl	160-162
88.	CH <sub>3</sub>	H	8-OCH <sub>3</sub>	H	2-F	H	0	H	H	p-tos	182-183
89.	CH <sub>3</sub>	H	8-OCH <sub>3</sub>	H	4-Br	H	0	H	H	HCl	239-241
90.	CH <sub>3</sub>	H	H	H	2,4-di-CH <sub>3</sub>	H	0	H	H	HCl	195-197
91.	CH <sub>3</sub>	H	H	H	4-OH	H	0	4-OH	H	HCl	105-109
92.	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	8-Br	H	4-F	H	0	4-NO <sub>2</sub>	H	HCl	197-200
93.	CH <sub>3</sub>	H	7-CH <sub>3</sub>	H	4-F	H	0	H	H	HCl	194-197
94.	CH <sub>3</sub>	H	7-CH <sub>3</sub>	H	4-F	H	0	4-OCH <sub>3</sub>	H	HCl	208-211
95.	CH <sub>3</sub>	H	8-CH <sub>3</sub>	H	H	H	0	H	H	HCl	248-252
96.	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	0	3-OH	4-CH <sub>3</sub>	HCl	173-178
97.	CH <sub>3</sub>	H	8-NO <sub>2</sub>	H	H	H	0	4-CH <sub>3</sub>	H	HCl	241-245

Példa- szám	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A-gyűrű helyettesítői		B-gyűrű helyettesítői		n	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Só	Op. °C
			R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>					
98.	CH <sub>3</sub>	H	H	H	2-F	5-NO <sub>2</sub>	0	H	H	1,2 HCl-0,2 H <sub>2</sub> O	119-123
99.	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	0	2-OCOCH <sub>3</sub>	H	bázis	olaj
100.	CH <sub>3</sub>	H	8-OH	H	H	H	0	4-CH <sub>3</sub>	H	1,15 HCl-0,25 C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	127-131
101.	CH <sub>3</sub>	H	H	H	2-Cl	6-F	0	4-CN	H	HCl	233-237 (b)
102.	CH <sub>3</sub>	H	H	H	2-CH <sub>3</sub>	H	0	4-CN	H	HCl-0,35(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> - CO-0,15 H <sub>2</sub> O	174-180
103.	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	0	4-CN	H	HCl	208-212
104.	CH <sub>3</sub>	H	7-Cl	H	H	H	1	H	H	HCl	218-220
105.	CH <sub>3</sub>	H	7-Cl	H	H	H	1	3,4-di-OCH <sub>3</sub>	H	HCl	192-195
106.	CH <sub>3</sub>	H	7,8-O-CH <sub>2</sub> -O	H	H	H	1	3,4-di-OCH <sub>3</sub>	H	HCl	178-180
107.	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	1	4-Br	H	1,5 HCl-0,3 H <sub>2</sub> O	194-197
108.	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	1	4-Cl	H	HCl-0,7 H <sub>2</sub> O	98-102
109.	CH <sub>3</sub>	H	H	H	4-Br	H	1	4-Br	H	HCl-0,3 H <sub>2</sub> O	179-182
110.	CH <sub>3</sub>	H	H	H	2-F	H	1	2-Cl	H	HCl	171-174
111.	CH <sub>3</sub>	H	H	H	4-F	H	1	2-Cl	H	bázis-0,15 H <sub>2</sub> O	143-145
112.	CH <sub>3</sub>	H	H	H	2-F	H	1	4-Cl	H	HCl-0,6 H <sub>2</sub> O	99-105
113.	CH <sub>3</sub>	H	H	H	4-F	H	1	3-Cl	H	bázis	141-145
114.	CH <sub>3</sub>	H	H	H	4-F	H	1	4-Cl	H	HCl	205-209
115.	CH <sub>3</sub>	H	H	H	2-F	H	1	H	H	0,875 HCl- 1 H <sub>2</sub> O	107-112
116.	CH <sub>3</sub>	H	H	H	2-F	H	1	3-Cl	H	bázis	169-170
117.	CH <sub>3</sub>	H	7,8-di-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	1	2-Cl	H	HCl	211,5-212
118.	CH <sub>3</sub>	H	7-Br	H	2-Cl	H	1	3,4-O-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -O	H	HCl	177-179
119.	CH <sub>3</sub>	H	7-Br	H	2-Cl	H	1	3,4-di-OCH <sub>3</sub>	H	HCl	190-191
120.	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	1	3-Cl	H	1,1 HCl-0,6 H <sub>2</sub> O	92-96
121.	CH <sub>3</sub>	H	H	H	2-F	H	1	2,4-di-Cl	H	bázis-0,15 HCl	109-112
122.	CH <sub>3</sub>	H	8-F	H	2-F	H	1	H	H	HCl	88-90
123.	CH <sub>3</sub>	H	7-F	8-CH <sub>3</sub>	H	H	1	H	H	HCl-0,4 H <sub>2</sub> O	95-99
124.	CH <sub>3</sub>	H	7-CH <sub>3</sub>	8-F	H	H	1	H	H	HCl	120-125
125.	CH <sub>3</sub>	H	8-CH <sub>3</sub>	H	2-F	H	1	H	H	bázis	151-154
126.	CH <sub>3</sub>	H	8-CH <sub>3</sub>	H	4-F	H	1	4-OCH <sub>3</sub>	H	1,1 HCl-0,4 H <sub>2</sub> O	110-115
127.	CH <sub>3</sub>	H	8-CH <sub>3</sub>	H	2,4-di-Cl	H	1	H	H	HCl-0,5 H <sub>2</sub> O	123-127
128.	CH <sub>3</sub>	H	8-OCH <sub>3</sub>	H	2-F	H	1	H	H	HCl-0,5 H <sub>2</sub> O 1,55 HCl-0,3 H <sub>2</sub> O-0,25	113-117 123-128
129.	CH <sub>3</sub>	H	8-OCH <sub>3</sub>	H	2-F	H	1	2-Cl	H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO	147-150
130.	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	2-F	H	1	2-Cl	H	bázis	90-96
131.	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	2-F	H	1	2-F	H	bázis	174-176
132.	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	H	2-F	H	1	2-Cl	H	bázis	167-172
133.	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	H	2-F	H	1	2-Cl	H	HCl-0,1	110-115
134.	CH <sub>3</sub>	H	H	H	2-CH <sub>3</sub>	H	1	2-Cl	H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO-0,05 CH <sub>3</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> - 0,25 H <sub>2</sub> O	125-128
135.	CH <sub>3</sub>	H	H	H	4-F	H	2	4-OH	H	1,75 HCl-0,4 H <sub>2</sub> O	136-139
136.	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	2	4-OH	H	1,9 HCl-0,9 H <sub>2</sub> O	94-101
137.	CH <sub>3</sub>	H	H	H	2-F	H	2	H	H	1,6 HCl-1,2 H <sub>2</sub> O	128-130
138.	CH <sub>3</sub>	H	8-CH <sub>3</sub>	H	2-F	H	2	H	H	bázis-0,1 C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	112-116
139.	CH <sub>3</sub>	H	8-OCH <sub>3</sub>	H	2-F	H	2	H	H	1,65 HCl-0,45 H <sub>2</sub> O	87-93
140.	CH <sub>3</sub>	H	8-CH <sub>3</sub>	H	2-F	H	2	4-OCH <sub>3</sub>	H	HCl-0,39 H <sub>2</sub> O	128-131
141.	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	H	2-F	H	0	4-CF <sub>3</sub>	H	0,3 i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> OH- 0,2 H <sub>2</sub> O	188-190
142.	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	H	H	H	0	4-CF <sub>3</sub>	H	HCl	170-172
143.	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	2-F	H	0	4-CF <sub>3</sub>	H	p-tos 0,1 H <sub>2</sub> O-0,4 i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> OH	210-212
144.	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	H	H	0	4-CF <sub>3</sub>	H	p-tos	155-157
145.	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	2-F	H	0	2-OH	H	cyclam	183-185
146.	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	H	H	0	2-OH	H	HCl-0,05 i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> OH- 0,1 H <sub>2</sub> O	152-154
147.	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	H	H	H	H	0	2-Cl	H	bázis	166-167
148.	CH <sub>3</sub>	H	7-F	H	H	H	0	4-CN	H	bázis	146-148
149.	CH <sub>3</sub>	H	7-F	H	2-F	H	0	4-CN	H	bázis	75-81
150.	CH <sub>3</sub>	H	7-F	H	2-F	H	1	3,4-di-OCH <sub>3</sub>	H	bázis	118-121
151.	CH <sub>3</sub>	H	8-CH <sub>3</sub>	H	2-F	H	1	3,4-di-OCH <sub>3</sub>	H	bázis	177-179
152.	CH <sub>3</sub>	H	H	H	2-Cl	H	1	4-OCH <sub>3</sub>	H	HCl	212-216
153.	CH <sub>3</sub>	H	8-CH <sub>3</sub>	H	4-NO <sub>2</sub>	H	0	4-OCH <sub>3</sub>	H	HCl	225-227
154.	CH <sub>3</sub>	H	7-CH <sub>3</sub>	H	4-F	H	0	4-F	H	HCl	

B = bomlás; HCl = hidroklorid; p-tos = p-toluolszulfonát; bázis = szabad bázis; cyclam = ciklamát

A 99. példa terméke olaj.

IR spektrum:

- 3319  $\text{cm}^{-1}$  (—CONH—)  
 1766  $\text{cm}^{-1}$  (—O—CO—CH<sub>3</sub>)  
 1654  $\text{cm}^{-1}$  (Amid I)  
 1611  $\text{cm}^{-1}$  (Imin)  
 1527  $\text{cm}^{-1}$  (Amid II).

155. példa

1-metil-2-(3-klór-4-amino-benzoil-amino-metil)-  
 -5-(2-fluor-fenil)-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepin előállítás

4,9 g 1-metil-2-(3-klór-4-acetamido-benzoil-amino-metil)-5-(2-fluor-fenil)-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepin, 5 ml 40%-os nátrium-hidroxid-oldat, 50 ml víz és 100 ml metanol elegyét 15 percen át 65 °C-on keverjük. A reakcióelegyet metilén-kloriddal extraháljuk, majd a metilén-klorid ledesztillálása után kapott nyerstermékét éterből kristályosítjuk. Op.: 232 °C. Kitermelés: 3,8 g.

156. példa

8-hidroxi-1-metil-2-(4-metil-benzoil-amino-metil)-  
 -5-fenil-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepin előállítás

6,1 g 8-metoxi-1-metil-2-(4-metil-benzoil-amino-metil)-5-fenil-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepin és 30 ml 1,2-diklór-benzol oldatát a nedvesség kizárása mellett nitrogén atmoszférában 8,6 g diazabicyclo-oktán, 60 ml 1,2-diklór-benzol és 7,2 ml jóditrimetil-szilán oldatához csepegtetjük 10 perc alatt. A reakcióelegyet 24 órán át 180 °C-on keverjük, majd lehűtjük, 150 ml 10%-os sósavat adunk hozzá és 30 percen át keverjük. A reakcióelegyet semlegesítjük és metilén-kloriddal extraháljuk. A metilén-kloridos extraktumot nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A kapott nyerstermékét kromatográfiás úton tisztítjuk és hidrokloriddá alakítjuk. A cím szerinti vegyület hidrokloridját kapjuk. Kitermelés: 4,3 g. Op.: 243–247 °C.

157. példa

A racém

1,8-dimetil-2-[(4-metil-benzoil)-amino-metil]-5-(4-fluor-fenil)-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepin rezolválása

100 g racém 1,8-dimetil-2-[(4-metil-benzoil)-amino-metil]-5-(4-fluor-fenil)-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepint (op.: 93–96 °C, 79. példa) 200 ml etanolban oldunk és 2 ekvivalens (–)-0,0'-dibenzoil-L-borkósav-monohidrát kevés etanollal képezett oldatával elegyítjük. Az oldatot szobahőmérsékleten kristályosodni hagyjuk. A kiváló kristályokat szűrjük és kevés etanollal mossuk. A kapott terméket etanolból addig kristályosítjuk át, míg a forogatóképesség már nem változik.

Az összegyűjtött anyalúgokból a bázist hig nátrium-hidroxid-oldattal felszabadítjuk és ismét eta-

5 nolban oldjuk. Az oldatot 2 ekvivalens (+)-0,0'-dibenzoil-D-borkósav-monohidrát kevés etanollal képezett oldatával elegyítjük. Az oldatot kristályosítás céljából szobahőmérsékleten állni hagyjuk, a kiváló kristályokat szűrjük, kevés etanollal mossuk és etanolból addig kristályosítjuk át, míg a forogatóképesség már nem változik.

10 Az utolsó szétválasztó lépés előtt a két sóból a bázist hig nátrium-hidroxid-oldattal felszabadítjuk (optikai tisztaság 90%), kovasavgélen kromatografáljuk és 60 : 40 arányú etilacetát-ciklohexán elegygel eluáljuk. A tisztított bázisokat (–)-0,0'-dibenzoil-L-borkósav-monohidráttal, illetve (+)-0,0'-dibenzoil-D-borkósav-monohidráttal történő reagáltatással ismét sóvá alakítjuk és a kapott sókat etanolból átkristályosítjuk. A sókból a bázist ismét felszabadítjuk és 95 : 5 arányú éter-etanol elegyből átkristályosítjuk. 3,5 g (–)-1,8-dimetil-2-[(4-metil-benzoil)-amino-metil]-5-(4-fluor-fenil)-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepin-bázist és 3,2 g (+)-1,8-dimetil-2-[(4-metil-benzoil)-amino-metil]-5-(4-fluor-fenil)-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepin bázist kapunk.

25 Az optikai antipódok fizikai állandói az alábbiak: A (–)-bázis optikai tisztasága 97% (az optikai tisztaságot NMR-spektroszkópiás úton, trisz-[3-(heptafluor-propil-hidroxi-etilén)-d-kamforato]-európium-III-al, mint királis eltolódási reagenssel határozzuk meg).

30  $[\alpha]_{589}^{20} = -58,8^\circ$  (c = 1%, etanol).

Op.: 170–172 °C.

A (+)-bázis optikai tisztasága 97%.

35  $[\alpha]_{589}^{20} = -58,5^\circ$  (c = 1%, etanol).

Op.: 170–171 °C.

158. példa

8-amino-1-metil-2-(benzoil-amino-metil)-5-fenil-  
 -1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepin előállítás

40 a) 8-fluor-1-metil-2-(klór-metil)-5-fenil-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepin és 9-fluor-1-metil-3-klór-6-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-benzodiazocin keverékét (50 g, az 1a) példában ismertetett eljárással analóg módon állítjuk elő) 220 ml dimetil-formamidban oldunk és 27,5 g nátrium-aziddal elegyítjük. Az elegyet 100 °C-ra melegítjük, majd a dimetil-formamidot eltávolítjuk és a maradékot 200 ml metilén-kloridban és 200 ml vízben felvesszük. A metilén-kloridos fázist elválasztjuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, bepároljuk, kovasavgélen kromatografáljuk és 1 : 1 arányú ciklohexán-etilacetát eleggyel eluáljuk. Olajos bázis alakjában 13,2 g 8-azido-1-metil-2-(azido-metil)-5-fenil-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepint kapunk. Ezt a terméket 200 ml etanolban oldjuk és 0,5 g Raney-nikkelt adunk hozzá. Ezután 9 ml hidrazin-hidrátot adagolunk be és az elegyet szobahőmérsékleten 12 órán át keverjük. A Raney-nikkelt leszűrjük, a szűrletet bepároljuk és a maradékot metilén-klorid-víz elegyben felvesszük. A metilén-kloridos fázist elválasztjuk és a fenti módon feldolgozzuk. 10,7 g 8-amino-1-metil-2-(amino-metil)-5-fenil-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepint kapunk.

65 b) 10,7 g, az előző bekezdés szerint előállított

terméket a 2. példában ismertetett eljárással analóg módon benzil-kloriddal reagáltatunk. 14,2 g 8-amino-1-metil-2-(benzil-amino-metil)-5-fenil-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepin kapunk. A terméket az 1b) példában ismertetett eljárással analóg módon hidrokloriddá alakítjuk, op.: 205–211 °C.

## 159. példa

1,8-dimetil-2-[(4-metoxi-benzil)-amino-metil]-5-(4-ciano-fenil)-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepin előállítás

7,7 g 1,8-dimetil-2-(amino-metil)-5-(4-ciano-fenil)-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepint (az 1a) példával analóg módon állítjuk elő 5 ml metilén-kloridban 4,0 g 4-metoxi-benzoéssavval reagáltatunk, 8,0 g 2-klór-1-metil-piridinium-jodid és 8,8 ml trietil-amin jelenlétében, az 5. példában ismertetett eljárással analóg módon. A kapott cím szerinti vegyületet az 1b) példában ismertetett eljárással analóg módon sóképzéssel 1,8-dimetil-2-[(4-metoxi-benzil)-amino-metil]-5-(4-ciano-fenil)-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepin  $\times$  0,95 mól HCl  $\times$  0,5 mól H<sub>2</sub>O terméké alakítjuk. Kitermelés: 9,9 g, op.: 229–232 °C.

## 160. példa

1-metil-2-[(4-amino-benzil)-amino-metil]-5-(4-amino-fenil)-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepin előállítás

a) 1-metil-2-(klór-metil)-5-(4-nitro-fenil)-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepin és 1-metil-3-klór-6-(4-nitro-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-benzodiazocin elegyét (15,7 g, az 1a) példa szerinti eljárással analóg módon állítjuk elő 70 ml dimetil-formamidban oldunk és az oldatot 4 g nátrium-aziddal elegyítjük. Az elegyet 6 órán át 100 °C-on melegítjük, majd a dimetil-formamidot eltávolítjuk és a maradékot 60 ml metilén-kloridban és 60 ml vízben felvesszük. A metilén-kloridos fázist elválasztjuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, bepároljuk, majd kovasav-gélen végzett kromatografálással és 1:1 arányú ciklohexán-etilacetát eleggyel történő eluálással tisztítjuk. Olajos bázis alakjában 12,3 g 1-metil-2-(azido-metil)-5-(4-nitro-fenil)-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepint kapunk.

A kapott bázist 150 ml etanolban oldjuk és 0,5 g Raney-nikkelt adunk hozzá. Ezután 9 ml hidrazin-hidrátot adagolunk be és az elegyet 3 órán át 50 °C-on keverjük. A Raney-nikkelt leszűrjük, a szűrletet bepároljuk és a maradékot a fenti módon feldolgozzuk. 9 g 1-metil-2-(amino-metil)-5-(4-amino-fenil)-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepint kapunk.

b) 9 g, az előző bekezdés szerint előállított terméket az 5. példában ismertetett eljárással analóg módon 6 g 4-acetamido-benzoéssavval reagáltatunk. 5,2 g nyers 1-metil-2-[(4-acetamido-benzil)-amino-metil]-5-(4-amino-fenil)-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepint kapunk. A védőcsoport lehasítása céljából a fenti nyersterméket 65 °C-on 5 ml 40%-os nátrium-hidroxid-oldat, 50 ml víz és 100 ml

metanol eleggyel 2 órán át melegítjük. A reakció-elegyet metilén-kloriddal extraháljuk, a metilén-kloridot eltávolítjuk az extraktumokból, a visszamaradó nyers, olajos, cím szerinti vegyületet kovasav-gélen történő kromatografálással és 90:9:1 arányú metilén-klorid(metanol) 25%-os vizes ammónia eleggyel végzett eluálással tisztítjuk. A tisztított cím szerinti vegyületet 30 ml izopropanolban felvesszük és éteres sósavval hidrokloriddá alakítjuk. A kristályos só szárítása után 3,1 g 1-metil-2-[(4-amino-benzil)-amino-metil]-5-(4-amino-fenil)-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepin-dihidrokloridot kapunk. Op.: 189–204 °C.

## 161. példa

Alábbi összetételű tablettákat készítünk:

Komponens	Mennyiség, mg
1-metil-2-(3,4-diklór-benzil-amino-metil)-5-fenil-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepin-hidroklorid	15
Kukoricakeményítő	60
Tejcukor	140
Zselatin (10%-os oldat)	6

A hatóanyagot, a kukoricakeményítőt és a tejcukrot 10%-os zselatin-oldattal elpépesítjük. A kapott pasztaszerű anyagot aprítjuk, a nyers granulátumot tálcán 45 °C-on szárítjuk. A megszáritott granulátumot megőröljük, majd keverőberendezésben az alábbi komponensekkel összekeverjük:

Talkum	5 mg
Magnézium-sztearát	5 mg
Kukoricakeményítő	9 mg

A kapott keverékből 240 mg súlyú tablettákat préselünk.

## 162. példa

Alábbi összetételű kúpokat készítünk:

1-metil-2-(benzil-amino-metil)-5-fenil-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepin	15 mg
Kakaóvaj	1985 mg

A hatóanyagot a finomra örölt kúpalapmasszával alaposan összekeverjük, majd megömlesztjük. A keveréssel homogén állapotban tartott ömledékből 2 g súlyú kúpokat öntünk.

## 163. példa

Alábbi összetételű, parenterális adagolásra alkalmas készítményt állítunk elő:

Komponens	Mennyiség, %
1-metil-2-(benzil-amino-metil)-5-fenil-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepin	10
Dimetil-acetamid	10
Propilén-glikol	50
Benzilalkohol	1,5
Etanol	10
Injekciós célokra alkalmas víz	ad 100%

A hatóanyagot dimetil-acetamidban oldjuk, majd a benzilalkohollal, propilén-glikollal, etanollal és vízzel elegyítjük, gyertyaszűrőn át szűrjük, majd megfelelő ampullákba töltjük, melyeket lezárunk és sterilizálunk.

#### Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás (I) általános képletű 2-(fenil-acil-amino-metil)-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepin-származékok (mely képletben

$R_1$  jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport;

$R_2$  jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport;

$R_3$  jelentése valamely (VII) általános képletű csoport, ahol  $R_4$  jelentése hidrogénatom, halogénatom, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, hidroxil-, nitro-, trifluorometil-, ciano-, amino-, mono- vagy di-(kis szénatomszámú)-alkil-amino-, kis szénatomszámú monoalkanoil-amino- vagy kis szénatomszámú alkanoil-oxi-csoport és  $R_5$  jelentése hidrogénatom, halogénatom, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, hidroxil- vagy kis szénatomszámú alkanoil-oxi-csoport; vagy  $R_4$  és  $R_5$  szomszédos szénatomokhoz kapcsolódnak és együtt metilén-dioxi- vagy etilén-dioxi-csoportot képeznek;  $n$  jelentése 0, 1 vagy 2;

$R_6$  jelentése hidrogénatom, halogénatom, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, hidroxil-, nitro-, trifluorometil- vagy aminocsoport; és

$R_7$  jelentése hidrogénatom, halogénatom, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi- vagy hidroxilcsoport; vagy  $R_6$  és  $R_7$  szomszédos szénatomokhoz kapcsolódnak és együtt metilén-dioxi- vagy etilén-dioxi-csoportot képeznek;

$R_8$  jelentése hidrogénatom, halogénatom, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, hidroxil-, nitro-, trifluorometil-, ciano- vagy aminocsoport; és

$R_9$  jelentése hidrogénatom, halogénatom, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi- vagy hidroxilcsoport)

optikailag aktív antipódjaik és savaddíciós sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely (II) általános képletű 2-(amino-metil)-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepin-származékot (mely képletben  $R_1, R_2, R_6, R_7, R_8$  és  $R_9$  jelentése a fent megadott) vagy savaddíciós sóját valamely (III) általános képletű

karbonsavval vagy reakcióképes karbonsavszármazékkal (mely képletben  $R_3$  jelentése a fent megadott és  $Y$  jelentése hidroxilcsoport, hidrogénatom, kis szénatomszámú alkoxicsoport vagy valamely  $-O-CO-Z$  általános képletű csoport, ahol  $Z$  jelentése  $R_3$  jelentésével azonos vagy kis szénatomszámú alkoxicsoport) acilezünk, inert oldószerben,  $-30^\circ C$  és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten; majd adott esetben egy kapott,  $R_2$  helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet (ahol  $R_1, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$  és  $R_9$  jelentése a fent megadott) alkilezéssel a megfelelő,  $R_2$  helyén kis szénatomszámú alkilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű ve-

gyületté alakítunk (ahol  $R_1, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$  és  $R_9$  jelentése a fent megadott); és/vagy adott esetben egy  $R_6$  és/vagy  $R_7$  helyén metoxicsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet (ahol  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_8$  és  $R_9$  jelentése a fent megadott) a megfelelő,  $R_6$  és/vagy  $R_7$  helyén hidroxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületté alakítunk (ahol  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_8$  és  $R_9$  jelentése a fent megadott); és/vagy adott esetben egy  $R_4$  és/vagy  $R_5$  helyén kis szénatomszámú alkanoil-oxi-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet (ahol  $R_1, R_2, R_3, R_6, R_7, R_8$  és  $R_9$  jelentése a fent megadott) hidrolizissal a megfelelő,  $R_4$  és/vagy  $R_5$  helyén hidroxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületté alakítunk (ahol  $R_1, R_2, R_3, R_6, R_7, R_8$  és  $R_9$  jelentése a fent megadott); és/vagy adott esetben egy  $R_4$  helyén kis szénatomszámú alkanoil-amino-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet (ahol  $R_1, R_2, R_3, R_5, R_6, R_7, R_8$  és  $R_9$  jelentése a fent megadott) hidrolizissal a megfelelő,  $R_4$  helyén aminocsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületté alakítunk (ahol  $R_1, R_2, R_3, R_5, R_6, R_7, R_8$  és  $R_9$  jelentése a fent megadott); és adott esetben egy kapott (I) általános képletű racemátot az optikailag aktív antipódokra szétválasztunk és adott esetben egy (I) általános képletű vegyületet savaddíciós sóvá alakítunk vagy savaddíciós sójából felszabadítunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogantatosítási módja  $R_1$  helyén hidrogénatomot vagy kis szénatomszámú alkilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására (ahol  $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$  és  $R_9$  jelentése az 1. igénypontban megadott), *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként olyan (II) és (III) általános képletű vegyületeket alkalmazunk, amelyekben  $R_1$  jelentése a jelen igénypont tárgyi körében megadott és  $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$  és  $R_9$  és  $Y$  jelentése az 1. igénypontban megadott.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás fogantatosítási módja  $R_2$  helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására (ahol  $R_1, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$  és  $R_9$  jelentése az 1. igénypontban megadott), *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként olyan (II) és (III) általános képletű vegyületeket alkalmazunk, amelyekben  $R_2$  jelentése hidrogénatom és  $R_1, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9$  és  $Y$  jelentése az 1. igénypontban megadott.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogantatosítási módja

$R_1$  helyén kis szénatomszámú alkilcsoportot;  $R_2$  helyén hidrogénatomot;  $R_4$  helyén hidrogén- vagy halogénatomot vagy ciano-, kis szénatomszámú alkil- vagy kis szénatomszámú alkoxicsoportot;  $R_5$  helyén hidrogénatom, halogénatom, kis szénatomszámú alkil- vagy kis szénatomszámú alkoxicsoportot tartalmazó;  $n = 0, 1$  vagy  $2$  jelentésnek megfelelő;  $R_6$  helyén hidrogénatomot, halogénatomot, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi- vagy nitrocsoportot és  $R_7$  helyén hidrogénatomot, halogénatomot, kis szénatomszámú alkil- vagy kis szénatomszámú alkoxicsoportot, vagy két szomszédos szénatomhoz kapcsolódó  $R_6$  és  $R_7$  csoport helyén metilén-dioxi- vagy etilén-dioxi-csoportot;  $R_8$  helyén hidrogénatomot, halogénato-

mot, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi- vagy trifluormetilcsoportot és  $R_9$  helyén hidrogénatomot, halogénatomot, kis szénatomszámú alkil-, vagy kis szénatomszámú alkoxycsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként olyan (II) és (III) általános képletű vegyületeket alkalmazunk, amelyekben  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$  és  $R_9$  jelentése a jelen igénypont tárgyi körében megadott és Y jelentése az 1. igénypontban megadott.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja 1-metil-2-(4-ciano-benzoil-amino-metil)-5-(2-fluor-fenil)-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepin és savaddíciós sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként olyan (II) és (III) általános képletű vegyületeket alkalmazunk, amelyekben  $R_1$  jelentése metilcsoport,  $R_2$  jelentése hidrogénatom,  $R_3$  jelentése (VII) általános képletű csoport, n jelentése 0,  $R_4$  jelentése 4-helyzetű cianocsoport,  $R_5$  jelentése hidrogénatom,  $R_6$  és  $R_7$  jelentése hidrogénatom,  $R_8$  jelentése hidrogénatom,  $R_9$  jelentése 2-helyzetű fluoratom és Y jelentése az 1. igénypontban megadott.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja 1-metil-2-(benzoil-amino-metil)-5-fenil-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepin és gyógyászati al-  
kalmas savaddíciós sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként olyan (II) és (III) általános képletű vegyületeket alkalmazunk, amelyekben  $R_1$  jelentése metilcsoport,  $R_2$  jelentése hidrogénatom,  $R_3$  jelentése (VII) általános képletű csoport, n jelentése 0;  $R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$  és  $R_9$  jelentése hidrogénatom és Y jelentése az 1. igénypontban megadott.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja 1-metil-8-fluor-2-(benzoil-amino-metil)-5-fenil-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepin és gyógyászati al-  
kalmas savaddíciós sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként olyan (II) és (III) általános képletű vegyületeket alkalmazunk, amelyekben  $R_1$  jelentése metilcsoport,  $R_2$

jelentése hidrogénatom,  $R_3$  jelentése (VII) általános képletű csoport, n jelentése 0;  $R_4, R_5, R_7, R_8$  és  $R_9$  jelentése hidrogénatom,  $R_6$  jelentése 8-helyzetű fluoratom és Y jelentése az 1. igénypontban megadott.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja 1,8-dimetil-2-(4-metoxi-benzoil-amino-metil)-5-(4-fluor-fenil)-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepin és gyógyászati al-  
kalmas savaddíciós sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként olyan (II) és (III) általános képletű vegyületeket alkalmazunk, amelyekben  $R_1$  jelentése metilcsoport,  $R_2$  jelentése hidrogénatom,  $R_3$  jelentése (VII) általános képletű csoport, n jelentése 0;  $R_4$  jelentése 4-metoxycsoport,  $R_5$  jelentése hidrogénatom,  $R_6$  jelentése 8-helyzetű metilcsoport,  $R_7$  jelentése hidrogénatom,  $R_8$  jelentése 4-helyzetű fluoratom,  $R_9$  jelentése hidrogénatom és Y jelentése az 1. igénypontban megadott.

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja 1,8-dimetil-3-(4-metil-benzoil-amino-metil)-5-(4-fluor-fenil)-1H-2,3-dihidro-1,4-benzodiazepin és savaddíciós sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként olyan (II) és (III) általános képletű vegyületeket alkalmazunk, amelyekben  $R_1$  jelentése metilcsoport,  $R_2$  jelentése hidrogénatom,  $R_3$  jelentése (VII) általános képletű csoport, n jelentése 0,  $R_4$  jelentése 4-helyzetű metilcsoport,  $R_5$  jelentése hidrogénatom,  $R_6$  jelentése 8-helyzetű metilcsoport,  $R_7$  jelentése hidrogénatom,  $R_8$  jelentése 4-helyzetű fluoratom,  $R_9$  jelentése hidrogénatom és Y jelentése az 1. igénypontban megadott.

10. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet (mely képletben  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9$  és n jelentése az 1. igénypontban megadott) vagy optikailag aktív antipódját vagy gyógyászati al-  
kalmas savaddíciós sóját mint hatóanyagot inert, nem-toxikus, szilárd vagy folyékony gyógyászati hordozóanyagokkal összekeverünk és gyógyászati készítménnyé alakítunk.

2 db ábra

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal  
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető  
Szedte a Nyomdaipari Fényszedő Üzem (877665/09)  
87—2221 Dabasi Nyomda, Budapest—Dabas  
Felelős vezető: Bálint Csaba igazgató

