

427/96

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY



73526

BENZAZEPIN-SZÁRMAZÉKOK ÉS ILYEN VEGYÜLETEKET TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK

Yemohouchi Pharmaceutical Co., Ltd. Tokio J.P.

Kivonat

A találmány új, arginin-vazopresszin antagonistá hatású (I) általános képletű benzazepin-származékokra és ezek gyógyászati lag elfogadható sóira, továbbá ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményekre vonatkozik. A találmány továbbá a (II) és (III) általános képletű difluor-benzazepinon-származékokra is vonatkozik, mely vegyületek az (I) általános képletű vegyületek előállításánál köztitermékként hasznosíthatók.

A fenti képletekben

R^1 és R^2 közül az egyik hidrogénatomot és a másik (XXIII) általános képletű csoportot jelent, és az utóbbi csoportban

A^1 és A^2 azonos vagy eltérő jelentéssel egyszeres kémiai kötést, alkilén-csoportot vagy alkenilén-csoportot jelent,

m értéke 0 vagy 1,

B jelentése (XXIV) általános képletű csoport, (XXV) általános képletű csoport vagy $-N(R^9)-A^5-$ általános képletű csoport,

p értéke 0, 1, 2 vagy 3 (azzal a megkötéssel, hogy ha p értéke 2 vagy 3, a B szimbólum által jelölt csoportok azonosak vagy adott esetben eltérőek lehetnek),

R^8 jelentése hidrogénatom vagy alkil-, alkenil-, cikloalkil-, hidroxil-, alkoxi-, karboxi-, alkoxi-karbonil-, ciano-, adott esetben szubsztituált aril-, adott esetben szubsztituált nitrogéntartalmú aromás 5- vagy 6-tagú heterociklusos csoport, a gyűrűbeli nitrogénatomon adott esetben alkilcsoporttal szubsztituált, adott esetben áthidálást tartalmazó nitrogéntartalmú telített 5-8-tagú heterociklusos csoport, vagy (XXVI) általános képletű csoport,

s és t értéke azonos vagy eltérő, illetve 1, 2 vagy 3 lehet (azzal a megkötés-

- sel, hogy s és t összege 3, 4 vagy 5),
- u értéke 2, 3, 4, 5, 6 vagy 7,
- A^3 , A^4 és A^5 azonos vagy eltérő jelentéssel egyszeres kémiai kötést, alkilén csoportot vagy alkenilén csoportot jelent (azzal a megkötéssel, hogy ha a szomszédos csoport A^3 -hoz vagy A^5 -höz nitrogénatomon vagy oxigénatomon át kapcsolódik, akkor A^3 vagy A^5 jelentése kémiai kötéstől eltérő),
- R^9 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport,
- q és r értéke azonos vagy eltérő, illetve 1, 2 vagy 3 lehet (azzal a megkötéssel, hogy q és r összege 3, 4 vagy 5),
- X jelentése oxigénatom vagy $-S(O)_w$ - általános képletű csoport,
- w értéke 0, 1 vagy 2,
- R^3 és R^4 egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatomot vagy alkil-, alkoxi- vagy alkilcsoporttal adott esetben szubsztituált aminocsoportot jelent,
- R^5 és R^6 azonos vagy eltérő jelentéssel hidrogénatomot vagy alkilcsoportot jelent, vagy együtt alkilén csoportot jelentenek és így a szomszédos szénatommal telített széntartalmú gyűrűt képeznek,
- n értéke 0 vagy 1, és
- R^7 jelentése adott esetben szubsztituált arilcsoport vagy adott esetben szubsztituált aromás 5- vagy 6-tagú heterociklusos csoport.

Jellek sorszáma:

(I), (II), (III), (XXIII), (XXIV), (XXV), (XXVI)

4

427/96

1207

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

A

Képviseelő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Budapest

**BENZAZEPIN-SZÁRMAZÉKOK ÉS ILYEN VEGYÜLETEKET TAR-
TALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK**

A találmány új benzazepin-származékokra, ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményekre és ezeknek a vegyületeknek az előállításánál hasznosítható köztitermékekre vonatkozik. Közelebbről a találmány olyan új benzazepin-származékokra vonatkozik, amelyek arginin-vazopresszin antagonisták. A találmány oltalmi körébe tartoznak az új benzazepin-származékok gyógyászatilag elfogadható sói is.

Az arginin-vazopresszin (AVP) 9 aminosav-maradékból álló peptid, amely a hypothalamo-neurophysealis rendszerben kerül szintetizálásra és kiválasztásra. Az arginin-vazopresszin antagonistáiként peptid-típusú vegyületek és nem-peptid-típusú vegyületek kerültek eddig előállításra. Így például peptid-típusú vegyületként a 2-32098 számú japán közrebocsátási iratban (Kokai) ismertetett vegyület jöhet szóba. Másrészt nem-peptid-típusú vazopresszin-antagonistaként a 0514667 szám európai közrebocsátási iratban és az 5-132466 számú japán közrebocsátási iratban (Kokai) ismertetett (XVII) általános képletű 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzazepin-származékok említhetők. A (XVII) általános képletben R⁴ jelentése (rövid szénláncú)alkoxi-karbonilcsoporttal szubsztituált alkilidénecsoport, (rövid szénláncú)alkil-aminocsoporttal szubsztituált (rövid szénláncú)alkilidén-

csoport vagy ciano-(rövid szénláncú)alkilidéncsoport, míg a többi helyettesítő vonatkozásában utalunk az említett publikációkra.

A WO 91/05549 számú PCT-közrebocsátási iratban és a 4-154765 számú japán közrebocsátási iratban (Kokai) a (XVIII) általános képletű 2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-származékokat ismertetik. A (XVIII) általános képletben a (XIX) általános képletű molekularész (XX) képletű lehet, és szubsztituálva van oxo-, hidroxí-imino- vagy alkilidéncsoporttal. A többi helyettesítőt illetően utalunk az említett publikációkra.

Korábban ismertettünk már arginin-vazopresszin antagonistá hatású (benzoil-amino-benzoil)-1,2,3,4-tetrahidro-1H-1-benzazepin-származékokat az 5-320135 számú japán közrebocsátási iratban (Kokai). Ezek (XXI) általános képletében R jelentése (XXII) általános képletű csoport, az utóbbi képletben pedig R^1 és R^2 közül az egyik hidrogénatomot, míg a másik rövid szénláncú alkoxi-, (rövid szénláncú)alkoxi-karbonil- vagy fenilcsoportot jelent. R^3 helyettesítő vonatkozásában utalunk az említett publikációra. Az előzőekben említett közrebocsátási iratokban ismertetett (szubsztituált)metilidén-szubsztituált benzazepin-származékok izomerizálódást szenvednek exo-olefin-kötésből endo-olefin-kötés kialakulása mellett savas vagy bázikus körülmények között. Közelebbről ismeretes, hogy az α -helyzetben elektronszívó csoportot tartalmazó vegyületek hajlamosak az említett izomerizációra. Következésképpen ezeket az ismert vegyületeket nem csak nehéz szintetizálni az izomerizálódás következtében, hanem gyenge fizikai stabilitásuk következtében alkalmazásuk nem eléggé hatékony mind kezelésüket, mind *in vivo* stabilitásukat illetően.

Célul tűztük ki olyan arginin-vazopresszin antagonistá hatású vegyületek kidolgozását, amelyek a fenti hátrányoktól mentesek. Felismertük, hogy az új (I) általános képletű benzazepin-származékoknak meglepő módon stabil és kiváló arginin-vazopresszin antagonistá hatásuk van.

Így a találmány az (I) általános képletű benzazepin-származékokra és gyógyászatilag elfogadható sóikra vonatkozik. Az (I) általános képletben

R^1 és R^2 közül az egyik hidrogénatomot és a másik (XXIII) általános képletű csoportot jelent, és az utóbbi csoportban

A^1 és A^2 azonos vagy eltérő jelentéssel egyszeres kémiai kötést, rövid szénláncú alkilén-csoportot vagy rövid szénláncú alkenilén-csoportot jelent,

m értéke 0 vagy 1,

B jelentése (XXIV) általános képletű csoport, (XXV) általános képletű csoport vagy $-N(R^9)-A^5-$ általános képletű csoport (ezeknél az általános képletű csoportoknál a nitrogénatomok oxidálva lehetnek),

p értéke 0, 1, 2 vagy 3 (azzal a megkötéssel, hogy ha p értéke 2 vagy 3, a B szimbólum által jelölt csoportok azonosak vagy adott esetben eltérőek lehetnek),

R^8 jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkil-, rövid szénláncú alkenil-, cikloalkil-, hidroxil-, rövid szénláncú alkoxi-, karboxi-, rövid szénláncú alkoxi-karbonil-, ciano-, adott esetben szubsztituált aril-, adott esetben szubsztituált nitrogéntartalmú aromás 5- vagy 6-tagú heterociklusos csoport, a gyűrűbeli nitrogénatomon adott esetben rövid szénláncú alkilcsoporttal szubsztituált, adott esetben áthidalást tartalmazó nitrogéntartalmú telített 5-8-tagú heterociklusos csoport, vagy (XXVI) általános képletű csoport (ebben a képletben a nitrogénatom adott esetben oxidálva lehet),

s és t értéke azonos vagy eltérő, illetve 1, 2 vagy 3 lehet (azzal a megkötéssel, hogy s és t összege 3, 4 vagy 5),

u értéke 2, 3, 4, 5, 6 vagy 7,

A^3 , A^4 és A^5 azonos vagy eltérő jelentéssel egyszeres kémiai kötést, rövid szénláncú alkilén-csoportot vagy rövid szénláncú alkenilén-csoportot jelent (azzal a megkötéssel, hogy ha a szomszédos csoport A^3 -hoz vagy A^5 -höz nitrogénatomon vagy oxigénatomon át kapcsolódik, akkor A^3 vagy A^5 jelentése kémiai kötéstől eltérő),

- R^9 jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport,
q és r értéke azonos vagy eltérő, illetve 1, 2 vagy 3 lehet (azzal a megkötéssel, hogy q és r összege 3, 4 vagy 5),
X jelentése oxigénatom vagy $-S(O)_w-$ általános képletű csoport,
w értéke 0, 1 vagy 2,
- R^3 és R^4 egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatomot vagy rövid szénláncú alkil-, rövid szénláncú alkoxi- vagy rövid szénláncú alkilcsoporttal adott esetben szubsztituált aminocsoportot jelent,
- R^5 és R^6 azonos vagy eltérő jelentéssel hidrogénatomot vagy rövid szénláncú alkilcsoportot jelent, vagy együtt rövid szénláncú alkilcsoportot jelentenek és így a szomszédos szénatommal telített széntartalmú gyűrűt képeznek,
- n értéke 0 vagy 1, és
- R^7 jelentése adott esetben szubsztituált arilcsoport vagy adott esetben szubsztituált aromás 5- vagy 6-tagú heterociklusos csoport.

A találmány továbbá olyan gyógyászati készítményekre, elsősorban arginin-vazopresszin antagonistá gyógyászati készítményekre vonatkozik, amelyek hatóanyagként valamely említett (I) általános képletű vegyületet vagy az utóbbi gyógyászati lag elfogadható sóját tartalmazzák.

A találmány továbbá a (II) és (III) általános képletű difluor-benzazepinon-származékokra és ezek sóira is vonatkozik. Ezek a vegyületek a korábbiakban definiált (I) általános képletű vegyületek és gyógyászati lag elfogadható sóik előállításánál köztitermékeként hasznosíthatók. A (II) általános képletben R^3 jelentése a korábban megadott, míg R^{10} jelentése hidrogénatom vagy aminovédőcsoport. A (III) általános képletben R^3 és R^{10} jelentése a korábban megadott.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek kémiai szerkezetét az jellemzi, hogy az azepingyűrű azzal a szénatomjával, amelyhez egy - adott esetben szubsztituált - metilidencsoport kapcsolódik, szomszédos gyűrűbeli széna-

tomhoz 2 fluoratom vagy - másképpen kifejezve - difluorcsoport kapcsolódik. A difluorcsoport jelenlétére tekintettel a találmány szerinti vegyületek nem szenvednek izomerizálódást és kielégítő stabilitást, illetve kiváló tartós jelenlétet mutatnak az élő szervezetben. A találmány szerinti vegyületek ráadásul kiváló arginin-vazopresszin antagonisták. Közelebbről különösen kiváló arginin-vazopresszin antagonisták azok a vegyületek, amelyeknél a metilidén-csoportot (szubsztituált)amino-karbonilcsoport helyettesíti. A találmány szerinti vegyületek ráadásul kiváló orális abszorpciós tulajdonságokkal rendelkeznek.

A következőkben a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket részletesebben ismertetjük.

R⁷ jelentésében az “adott esetben szubsztituált aromás 5- vagy 6-tagú heterociklusos csoport” heterociklusos része olyan nitrogéntartalmú aromás 5- vagy 6-tagú heterociklusos csoport, amely heteroatomként legalább egy nitrogénatomot és adott esetben oxigén- vagy kénatomot tartalmaz. Ilyen csoportként megemlíthetjük a pirrolil-, pirazolil-, imidazolil-, triazolil-, tetrazolil-, piridil-, piridazil-, pirimidinil-, pirazinil-, tiazolil-, izotiazolil-, oxazolil- vagy az izoxazolilcsoportot. Heteroatomként oxigén- és/vagy kénatomot tartalmazó, aromás 5- vagy 6-tagú heterociklusos csoportokra megemlíthetjük például a tienil-, furil- vagy piranilcsoportot.

R⁸ jelentésében az “adott esetben szubsztituált nitrogéntartalmú aromás 5- vagy 6-tagú heterociklusos csoport” heterociklusos része olyan nitrogéntartalmú aromás 5- vagy 6-tagú heterociklusos csoport lehet, amely heteroatomként legalább egy nitrogénatomot és adott esetben oxigén- és/vagy kénatomot tartalmaz. Az ilyen csoportokra illusztratív példaként az előző bekezdésben említett csoportokat sorolhatjuk fel.

R⁸ jelentésében a “a gyűrű nitrogénatomján adott esetben rövid szénláncú alkilcsoporttal helyettesített és adott esetben áthidalást tartalmazó nitrogéntartalmú telített 5-8-tagú heterociklusos csoport” heterociklusos része olyan monociklusos vagy áthidalt telített heterociklusos csoport lehet, amely hetero-

atomként nitrogénatomot tartalmaz. Az ilyen csoportra megemlíthetjük a pirrolidinilcsoportot, piperidinilcsoportot, piperazinilcsoportot, pirazolidinilcsoportot, imidazolidinilcsoportot, homopiperazinilcsoportot (hexahidrodiazepinilcsoportot), azokanilcsoportot, azabiciklo[2.2.2] oktilcsoportokat [így például a (XXVII) képletű kinuklidinilcsoportot vagy (XXVIII) képletű 2-aza-biciklo[2.2.2]oktilcsoportot], azabiciklo[2.2.2]heptilcsoportokat [például a (XXIX) vagy (XXX) képletű csoportot], azabiciklo[3.2.1]oktilcsoportokat [például a (XXXI) vagy (XXXII) képletű csoportot], azabiciklo[3.3.1]nonilcsoportokat [például a (XXXIII) vagy (XXXIV) képletű csoportot] és azabiciklo[3.2.2]nonilcsoportokat [például a (XXXV) képletű csoportot]. Ezeknél a gyűrűknél a "(H)" szimbólum azt a helyzetet jelöli, amelyhez hidrogénatom vagy egy szubsztituens vagy a későbbiekben ismertetésre kerülő kapcsoló csoport helyezkedik el.

R^7 és R^8 jelentésében az "adott esetben szubsztituált arilcsoport" arilrészeként megemlíthetünk 6-14 szénatomot tartalmazó arilcsoportokat, például a fenil-, bifenil-, naftil-, antril- vagy a fenantrilcsoportot.

R^7 és R^8 korábban megadott jelentésén belül az aromás 5- vagy 6-tagú heterociklusos csoportok, nitrogéntartalmú aromás 5- vagy 6-tagú heterociklusos csoportok vagy arilcsoportok szubsztituensei az aromás heterociklusos gyűrűk vagy arilgyűrűk szubsztituálására a szakirodalomból jól ismert szubsztituensek közül lehetnek megválasztva. Ezek a gyűrűk egy vagy kettő vagy több szubsztituenst hordozhatnak, ezek azonosak vagy eltérőek lehetnek.

Az ilyen szubsztituensekre előnyös példaként a következő csoportokat említhetjük:

a) rövid szénláncú alkil-, rövid szénláncú alkenil- vagy rövid szénláncú alkinilcsoportok, amelyek szubsztituálva lehetnek halogénatommal vagy hidroxilcsoporttal;

b) rövid szénláncú alkoxics csoportok, amelyek szubsztituálva lehetnek halogénatommal, cianocsoporttal, hidroxilcsoporttal, karboxilcsoporttal, rövid szénláncú alkoxi-karbonilcsoporttal, rövid szénláncú alkanoilcsoporttal, rövid

szénláncú alkanoil-oxicsoporttal, karbamoilcsoporttal, (rövid szénláncú)alkil-amino-karbonilcsoporttal vagy ftálimidocsoporttal; hidroxilcsoport; merkaptocsoport; vagy rövid szénláncú alkil-tiocsoport;

c) halogénatom, cianocsoport vagy nitrocsoport;

d) karboxilcsoport, rövid szénláncú alkoxi-karbonilcsoport, rövid szénláncú alkanoilcsoport, rövid szénláncú alkanoil-oxicsoport, karbamoilcsoport vagy rövid szénláncú alkil-amino-karbonilcsoport;

e) rövid szénláncú alkilcsoporttal adott esetben szubsztituált aminocsoport, rövid szénláncú alkanoil-aminocsoport, 1-pirrolidinilcsoport, piperidinocsoport, morfolinocsoport, vagy a gyűrűbeli nitrogénatomon adott esetben rövid szénláncú alkilcsoporttal szubsztituált piperazinil-, imidazolidinil- vagy homopiperazinilcsoport;

f) cikloalkilcsoport;

g) rövid szénláncú alkil-, rövid szénláncú alkenil-, rövid szénláncú alkinil-, rövid szénláncú alkoxi-, amino- (amely maga is szubsztituálva lehet rövid szénláncú alkilcsoporttal), hidroxil- vagy karboxilcsoporttal vagy halogénatommal adott esetben szubsztituált fenilcsoport; és

h) rövid szénláncú alkil-, cikloalkil- vagy fenilcsoporttal adott esetben szubsztituált imidazolil-, triazolil-, tetrazolil-, pirrolil-, piridil-, pirazinil- vagy pirimidinilcsoport.

R^8 jelentésében az aromás 5- vagy 6-tagú heterociklusos csoport, nitrogéntartalmú aromás 5- vagy 6-tagú heterociklusos csoport és arilcsoport helyettesítők szubsztituenseiként előnyös példaképpen megemlíthetjük a halogénatomokat, rövid szénláncú alkilcsoportokat, rövid szénláncú alkoxicsoportokat és rövid szénláncú alkilcsoporttal adott esetben szubsztituált aminocsoportokat.

R^7 jelentésében az arilcsoport szubsztituense a fentiekben említett csoportok bármelyike lehet mint előnyös szubsztituens, ha az arilcsoport fenilcsoport, illetve előnyös szubsztituensként rövid szénláncú alkilcsoportokat hasznosítunk, ha az arilcsoport például naftilcsoport.

Ha csak másképpen nem jelezzük, a “rövid szénláncú” kifejezés alatt a jelen leírásban egyenes vagy elágazó láncú, 1-6 szénatomot tartalmazó csoportokat értünk.

A “rövid szénláncú alkilcsoport” kifejezés alatt egyenes vagy elágazó láncú, 1-6 szénatomot tartalmazó csoportokat, például a következő csoportok valamelyikét értjük: metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil-, terc-butil-, pentil-, izopentil-, neopentil-, terc-pentil-, 1-metil-butil-, 2-metil-butil-, 1,2-dimetil-propil-, hexil-, izohexil-, 1-metil-pentil-, 2-metil-pentil-, 3-metil-pentil-, 1,1-dimetil-butil-, 1,2-dimetil-butil-, 2,2-dimetil-butil-, 1,3-dimetil-butil-, 2,3-dimetil-butil-, 3,3-dimetil-butil-, 1-etil-butil-, 2-etil-butil-, 1,1,2-trimetil-propil-, 1,2,2-trimetil-propil-, 1-etil-1-metil-propil- vagy 1-etil-2-metil-propilcsoport.

A “rövid szénláncú alkenilcsoport” kifejezés alatt 2-6 szénatomot tartalmazó, egyenes vagy elágazó láncú alkenilcsoportokat értünk, például a következő csoportok valamelyikét: vinil-, allil-, 1-propenil-, izopropenil-, 1-butenil-, 2-butenil-, 3-butenil-, 2-metil-1-propenil-, 2-metil-allil-, 1-metil-1-propenil-, 1-metil-allil-, 1-pentenil-, 2-pentenil-, 3-pentenil-, 4-pentenil-, 3-metil-1-butenil-, 3-metil-2-butenil-, 3-metil-3-butenil-, 2-metil-1-butenil-, 2-metil-2-butenil-, 2-metil-3-butenil-, 2-metil-1-butenil-, 1-metil-2-butenil-, 1-metil-3-butenil-, 1,1-dimetil-allil-, 1,2-dimetil-1-propenil-, 1,2-dimetil-2-propenil-, 1-etil-1-propenil-, 1-etil-2-propenil-, 1-hexenil-, 2-hexenil-, 3-hexenil-, 4-hexenil-, 5-hexenil-, 1,1-dimetil-1-butenil-, 1,1-dimetil-2-butenil-, 1,1-dimetil-3-butenil-, 3,3-dimetil-1-butenil-, 1-metil-1-pentenil-, 1-metil-2-pentenil-, 1-metil-3-pentenil-, 1-metil-4-pentenil-, 4-metil-1-pentenil-, 4-metil-2-pentenil- vagy 4-metil-3-pentenilcsoport.

A “rövid szénláncú alkinilcsoport” kifejezés alatt 2-6 szénatomot tartalmazó, egyenes vagy elágazó láncú alkinilcsoportokat értünk, amelyekre példaképpen a következőket említhetjük: etinil-, 1-propinil-, 2-propinil-, 1-butinil-, 2-butinil-, 3-butinil-, 1-metil-2-propinil-, 1-pentinil-, 2-pentinil-, 3-pentinil-, 4-penti-

nil-, 3-metil-1-butinil, 2-metil-3-butinil-, 1-metil-2-butinil-, 1-metil-3-butinil-, 1,1-dimetil-2-propinil-, 1-hexinil-, 2-hexinil-, 3-hexinil-, 4-hexinil- vagy 5-hexinilcsoport.

A "cikloalkilcsoport" kifejezés alatt előnyösen 3-8 szénatomot tartalmazó cikloalkilcsoportokat, például a ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil-, cikloheptil- vagy ciklooktilcsoportot értjük.

A "rövid szénláncú alkoxicsoport" kifejezés alatt az alkilrészükben az előzőekben említett rövid szénláncú alkilcsoportok valamelyikét tartalmazó rövid szénláncú alkoxicsoportokat értjük, példaképpen a következő csoportokat említhetjük: metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi-, butoxi-, izobutoxi-, szek-butoxi-, terc-butoxi-, pentil-oxi- (amiloxi-), izopentil-oxi-, terc-pentil-oxi-, neopentil-oxi-, 2-metil-butoxi-, 1,2-dimetil-propoxi-, 1-etil-propoxi- vagy hexil-oxicsoport.

A "rövid szénláncú alkil-tiocsoport" kifejezés alatt a korábbiakban említett rövid szénláncú alkilcsoportok valamelyikét tartalmazó rövid szénláncú alkil-tiocsoportokat értjük, példaképpen a következőket említhetjük: metil-tio-, etil-tio-, propil-tio-, izopropil-tio-, butil-tio-, izobutil-tio-, pentil-tio-, izopentil-tio-, hexil-tio- vagy izohexil-tiocsoport.

A "rövid szénláncú alkanoilcsoport" kifejezés alatt telített alifás szénsavakból lezármaztatható, 1-6 szénatomot tartalmazó acilcsoportokat értünk, például a formil-, acetyl-, propionil-, butiril-, izobutiril-, valeril-, izovaleril-, pivaloil- vagy hexanoilcsoportot.

A "rövid szénláncú alkanoil-oxicsoport" kifejezés alatt a fentiekben említett rövid szénláncú alkanoilcsoportok valamelyikét tartalmazó csoportokat értjük, így például az acetoxi- vagy propionil-oxicsoportot.

A "halogénatom" kifejezés alatt a fluor-, klór-, bróm- és jódatomot értjük.

A "rövid szénláncú alkilcsoporttal adott esetben szubsztituált aminocsoport" kifejezés alatt egy aminocsoportot vagy a fentiekben említett rövid szénláncú alkilcsoportokkal mono- vagy diszubsztituált aminocsoportot értünk. A rövid szénláncú alkilcsoporttal monoszubsztituált aminocsoportokra példaképpen a kö-

vetkezőket említhetjük: metil-amino-, etil-amino-, propil-amino-, izopropil-amino-, butil-amino-, izobutil-amino-, szek-butil-amino-, terc-butil-amino-, pentil-(amil-)amino-, izopentil-amino-, neopentil-amino-, terc-pentil-amino- vagy hexil-aminocsoport.

A rövid szénláncú alkilcsoportokkal szimmetrikusan vagy aszimmetrikusan szubsztituált dialkil-aminocsoportokra példaképpen a következő csoportokat említhetjük: dimetil-amino-, dietil-amino-, dipropil-amino-, diizopropil-amino-, dibutil-amino-, diizobutil-amino-, etil-metil-amino- vagy metil-propil-amino-csoport.

A "rövid szénláncú alkoxi-karbonilcsoport" kifejezés alatt olyan, az alkilrészükben a korábbiakban említett rövid szénláncú alkilcsoportokat tartalmazó alkoxi-karbonilcsoportokat értünk, amelyek egy 1-6 szénatomot tartalmazó, egyenes vagy elágazó láncú alkohol észterezése útján alakíthatók ki. Az ilyen csoportokra példaképpen a következőket említhetjük: metoxi-karbonil-, etoxi-karbonil-, propoxi-karbonil-, izopropoxi-karbonil-, butoxi-karbonil-, izobutoxi-karbonil-, szek-butoxi-karbonil-, terc-butoxi-karbonil-, pentil-oxi-karbonil-, izopentil-oxi-karbonil-, neopentil-oxi-karbonil-, terc-pentil-oxi-karbonil- vagy hexil-oxi-karbonilcsoport.

Ugyanígy, a "rövid szénláncú alkil-amino-karbonilcsoport" kifejezés alatt olyan alkil-amino-karbonil-csoportokat értünk, amelyeknél az aminocsoport alkil-amino-részében szubsztituálva van a korábbiakban említett rövid szénláncú alkilcsoportok valamelyikével.

A "rövid szénláncú alkilén-csoport" kifejezés alatt 1-6 szénatomot tartalmazó, egyenes vagy elágazó láncú kétvegyértékű szénláncokat értünk. Példaképpen az ilyen csoportokra a következőket említhetjük: metilén-, metil-metilén-, etilén-, trimetilén, tetrametilén-, 2-metil-trimetilén-, 1-etil-etilén-, pentametilén-, 1,2-dietil-etilén- vagy hexametiléncsoport.

A "rövid szénláncú alkeniléncsoport" kifejezés alatt egyenes vagy elágazó láncú, 2-6 szénatomot tartalmazó kétvegyértékű szénláncokat értünk. Jellegzetes

példaként a következő csoportok valamelyikét említhetjük: vinilén-, propenilén-, 2-propenilén-, 1-metil-vinilén-, 2-metil-vinilén-, butenilén-, 2-butenilén-, 3-butenilén-, 1-metil-propenilén-, 1-metil-2-propenilén-, 2-pentenilén-, 1-metil-1-butenilén- vagy 2-hexenilénecsoport.

Az "amino-védőcsoport" kifejezés alatt a szakirodalomból jól ismert amino-védőcsoportokat értünk, illusztratív példaképpen megemlíthetünk uretán-típusú védőcsoportokat, például rövid szénláncú alkil-, rövid szénláncú alkoxi-, nitro-, fenil-azo- vagy p-fenil-azocsoporttal adott esetben szubsztituált benzil-oxi-karbonil-, terc-butoxi-karbonil- vagy terc-amil-oxi-karbonilcsoportot; acil-típusú védőcsoportokat, például a formil-, acetil-, trifluor-acetil- vagy benzoilcsoportot; aralkil-típusú védőcsoportokat, például a benzil-, benzhidril- vagy tritilcsoportot; szerves szulfonil-típusú védőcsoportokat, például az alkán-szulfonil- (így például a metán-szulfonil-, etán-szulfonil- vagy trifluor-metán-szulfonil-) és aromás szulfonilcsoportokat [például a benzol-szulfonil- és toluol-szulfonilcsoportot (különösen a p-toluol-szulfonilcsoportot)]; és szilil-típusú védőcsoportokat, például a trimetil-szilil-, triizopropil-szilil- vagy a terc-butil-dimetil-szililcsoportot.

A találmány szerinti vegyületek sói szerves vagy szervetlen savakkal képzett savaddíciós sók, vagy pedig szervetlen vagy szerves bázisokkal készült sók lehetnek. Előnyösnek tartjuk a gyógyászatilag elfogadható sókat. Az ilyen sókra példaképpen megemlíthetünk ásványi savakkal, például hidrogén-kloriddal, hidrogén-bromiddal, hidrogén-jodiddal, kénsavval, salétromsavval vagy foszforsavval képzett addíciós sókat, szerves savakkal, például hangyasavval, ecetsavval, propionsavval, oxálsavval, malonsavval, borostyánkőssavval, fumársavval, maleinsavval, tejsavval, almasavval, borkőssavval, citromsavval, metán-szulfonsavval vagy etán-szulfonsavval, vagy pedig egy savas aminosavval, például aszparáginsavval vagy glutaminsavval képzett addíciós sókat; és szervetlen bázisokkal, például nátrium-, kálium-, magnézium-, kalcium- vagy alumínium-tartalmú bázisokkal, vagy pedig szerves bázisokkal, például metil-aminnal, etil-aminnal vagy etanol-aminnal, vagy egy bázikus aminosavval, például lizinnel

vagy ornitinnel képzett sókat. Hasznosíthatók továbbá a kvaterner ammóniumsók is. A kvaterner ammóniumsókra jellegzetes példaként megemlíthetünk rövid szénláncú alkil-halogenideket, rövid szénláncú alkil-trifurátokat, rövid szénláncú alkil-tozilátokat és benzil-halogenideket, különösen előnyösen metil-jodidokat és benzil-kloridokat.

Ha valamelyik találmány szerinti vegyület tercier-amin, az amin oxidálva lehet, és az összes ilyen oxid-származékot a találmány oltalmi körébe tartozónak tekintjük.

Az (I) általános képletű vegyületek optikai izomerek formájában lehetnek aszimmetrikus szénatomjukra tekintettel, továbbá geometriai izomerek formájában lehetnek a kettőskötésre vagy a ciklohexángyűrűre tekintettel, vagy pedig endo-exo-sztereoizomerek formájában lehetnek az áthidalást tartalmazó gyűrűre tekintettel. A különböző izomereket, beleértve az ilyen geometriai izomerek és optikai izomerek keverékeit és elkülönített formáit, egyaránt a találmány oltalmi körébe tartozóknak tekintjük. Ugyancsak a találmány oltalmi körébe tartozóknak tekintjük az (I) általános képletű vegyületek hidrátjait, különböző szolvátjait és tautomerjeit, továbbá - ha ilyen jelenség fellép - a polimorf formákat.

Az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik előnyös csoportját alkotják azok, amelyeknél a (XXXVI) általános képletű csoport jelentése

- 1) egyszeres kémiai kötés,
 - 2) $-C(=O)-$ képletű csoport,
 - 3) rövid szénláncú alkilén- vagy rövid szénláncú alkenilénecsoprot, vagy
 - 4) $-A^1-C(=O)-$ általános képletű csoport (ebben a képletben A^1 jelentése rövid szénláncú alkilén- vagy rövid szénláncú alkenilénecsoprot), és
- R^8 jelentése hidrogénatom, cianocsoport, karboxilcsoport, rövid szénláncú alkoxi-karbonilcsoport, rövid szénláncú alkilcsoport, rövid szénláncú alkenilcsoport, cikloalkilcsoport, hidroxilcsoport, rövid szénláncú alkoxicsoprot, rövid szénláncú alkil-, amino- (amely maga is szubsztituálva lehet rö-

vid szénláncú alkilcsoporttal) vagy rövid szénláncú alkoxicsoporttal vagy halogénatommal adott esetben szubsztituált fenil- vagy naftilcsoport, nitrogéntartalmú aromás 5- vagy 6-tagú heterociklusos csoport, és pedig rövid szénláncú alkil-, amino- (amely maga is szubsztituálva lehet adott esetben rövid szénláncú alkilcsoporttal) vagy rövid szénláncú alkoxicsoporttal vagy halogénatommal adott esetben szubsztituált piridil-, imidazolil-, pirazinil-, pirimidinil-, piridazinil-, pirazolil-, pirrolil-, tetrazolil-, triazolil-, tiazolil- vagy oxazolilcsoport, nitrogéntartalmú telített 5-8-tagú heterociklusos csoport, és pedig a gyűrű nitrogénatomján adott esetben rövid szénláncú alkilcsoporttal szubsztituált és adott esetben áthidalt heterociklusos csoportok, azaz pirrolidinil-, piperidil-, piperazinil-, imidazolidinil-, homopiperazinil-, pirazolidinil-, azabiciklo[2.2.2]oktil-, azabiciklo[2.2.1]heptil- és azabiciklo[3.2.1]oktilcsoport, vagy pedig (XXVI) általános képletű csoport [ennek nitrogénatomja adott esetben oxidálva lehet, továbbá q és r értéke 1, 2 vagy 3, azzal a megkötéssel, hogy q és r összege 3, 4 vagy 5, X jelentése oxigénatom vagy -S(O)_v- általános képletű csoport, és az utóbbiban v értéke 0, 1 vagy 2], és

R⁷ jelentése 1-5 szubsztituenssel adott esetben szubsztituált fenilcsoport; rövid szénláncú alkilcsoporttal adott esetben szubsztituált naftilcsoport; rövid szénláncú alkil-, amino- (amely maga is szubsztituálva lehet rövid szénláncú alkilcsoporttal) vagy rövid szénláncú alkoxicsoporttal vagy halogénatommal adott esetben szubsztituált aromás 5- vagy 6-tagú heterociklusos csoport, és pedig tienil-, furil-, pirrolil-, piridil-, imidazolil-, pirazinil-, pirimidinil-, piranil-, piridazinil-, pirazolil-, tetrazolil-, triazolil-, tiazolil-, izotiazolil-, oxazolil- vagy izoxazolilcsoport; továbbá R⁷ jelentésében a fenilcsoport adott esetben szubsztituálva lehet a következő csoportok valamelyikével:

- a) halogénatommal vagy hidroxilcsoporttal adott esetben szubsztituált rövid szénláncú alkil-, rövid szénláncú alkenil- vagy rövid szénláncú alkinil-

- csoport,
- b) halogénatommal vagy ciano-, hidroxil-, karboxil-, rövid szénláncú alkoxi-karbonil-, rövid szénláncú alkanoil-, rövid szénláncú alkanoil-oxi-, karbamoil-, rövid szénláncú alkil-amino-karbonil- vagy ftálimidocsoporttal adott esetben szubsztituált rövid szénláncú alkoxicsoport; hidroxilcsoport; merkaptocsoport; vagy rövid szénláncú alkil-tiocsoport,
 - c) halogénatom, cianocsoport vagy nitrocsoport,
 - d) karboxilcsoport, rövid szénláncú alkoxi-karbonilcsoport, rövid szénláncú alkanoilcsoport, rövid szénláncú alkanoil-oxi-csoport, karbamoilcsoport, vagy rövid szénláncú alkil-amino-karbonilcsoport,
 - e) rövid szénláncú alkilcsoporttal adott esetben szubsztituált aminocsoport; rövid szénláncú alkanoil-aminocsoport; 1-pirrolidinilcsoport; piperidinocsoport; morfolinocsoport; morfolinocsoport; vagy a gyűrű nitrogénatomján adott esetben rövid szénláncú alkilcsoporttal szubsztituált piperazinil-, imidazolidinil- vagy homopiperazinilcsoport,
 - f) cikloalkilcsoport,
 - g) halogénatommal vagy rövid szénláncú alkil-, rövid szénláncú alkenil-, rövid szénláncú alkinil-, rövid szénláncú alkoxi-, amino- (amely maga is szubsztituálva lehet rövid szénláncú alkilcsoporttal), hidroxil- vagy karboxilcsoporttal adott esetben szubsztituált fenilcsoport, és
 - h) rövid szénláncú alkil-, cikloalkil- vagy fenilcsoporttal adott esetben szubsztituált imidazolil-, triazolil-, tetrazolil-, pirrolil-, piridil-, pirazinil- vagy pirimidinilcsoport.

Az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik egy további előnyös csoportját alkotják azok, amelyek képletében a (XXXVI) általános képletű csoport jelentése

- 1) egyszeres kémiai kötés,
- 2) $-C(=O)-$ képletű csoport, vagy
- 3) rövid szénláncú alkilén- vagy rövid szénláncú alkeniléncsoport, és

R⁸ jelentése hidrogénatom; cianocsoport; karboxilcsoport; rövid szénláncú alkoxi-karbonilcsoport; rövid szénláncú alkilcsoport; rövid szénláncú alkenilcsoport; cikloalkilcsoport; hidroxilcsoport; rövid szénláncú alkoxics csoport; rövid szénláncú alkilcsoporttal vagy halogénatommal adott esetben szubsztituált fenilcsoport; rövid szénláncú alkil- vagy aminocsoporttal (amely maga is adott esetben szubsztituálva lehet adott esetben rövid szénláncú alkilcsoporttal) adott esetben szubsztituált nitrogéntartalmú aromás 5- vagy 6-tagú heterociklusos csoport, éspedig piridil-, imidazolil-, triazolil-, tiazolil- vagy oxazolilcsoport; a gyűrű nitrogénatomján adott esetben rövid szénláncú alkilcsoporttal szubsztituált, illetve adott esetben áthidalt nitrogéntartalmú telített 5-8-tagú heterociklusos csoport, éspedig pirrolidinil-, piperidil-, homopiperazinil-, azabiciklo[2.2.2]oktil- vagy azabiciklo[3.2.1]oktilcsoport; vagy (XXVI) általános képletű csoport [ebben a képletben a nitrogénatom adott esetben oxidálva lehet, továbbá q és r értéke 1, 2 vagy 3, azzal a megkötéssel, hogy q és r összege 3, 4 vagy 5, X jelentése oxigénatom vagy -S(O)_v- általános képletű csoport, és az utóbbiban v értéke 0, 1 vagy 2], és

R⁷ jelentése 1-5 szubsztituenssel adott esetben szubsztituált fenilcsoport; naftilcsoport; vagy rövid szénláncú alkilcsoporttal adott esetben szubsztituált aromás 5- vagy 6-tagú heterociklusos csoport, éspedig tienil-, furil-, pirrolil-, piridil-, imidazolil-, triazolil-, tiazolil- vagy oxazolilcsoport; és R⁷ jelentésében a fenilcsoport adott esetben szubsztituálva lehet a következő csoportok valamelyikével:

- a) halogénatommal vagy hidroxilcsoporttal adott esetben szubsztituált rövid szénláncú alkil-, rövid szénláncú alkenil- vagy rövid szénláncú alkinilcsoport,
- b) hidroxil-, karboxil- vagy karbamoilcsoporttal adott esetben szubsztituált rövid szénláncú alkoxics csoport; vagy rövid szénláncú alkil-tiocsoport,
- c) halogénatom vagy nitrocsoport,

- d) rövid szénláncú alkilcsoporttal adott esetben szubsztituált aminocsoport; 1-pirrolidinilcsoport; piperidinocsoport; morfolinocsoport; morfolinocsoport; vagy a gyűrű nitrogénatomján adott esetben rövid szénláncú alkilcsoporttal szubsztituált piperazinil- vagy homopiperazinilcsoport,
- e) rövid szénláncú alkil-, rövid szénláncú alkoxi-, amino- (amely maga is adott esetben rövid szénláncú alkilcsoporttal szubsztituált lehet) vagy hidroxilcsoporttal adott esetben szubsztituált fenilcsoport, és
- f) rövid szénláncú alkil-, cikloalkil- vagy fenilcsoporttal adott esetben szubsztituált imidazolil-, triazolil- vagy pirrolilcsoport.

Különösen előnyösek azok a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, amelyek képletében ha a (XXXVI) általános képletű csoport jelentése

- 1) egyszeres kémiai kötés, akkor p értéke 0 és R^8 jelentése ciano-, karboxil- vagy rövid szénláncú alkoxi-karbonilcsoport, vagy
 - 2) $-C(=O)-$ képletű csoport, vagy rövid szénláncú alkilén- vagy rövid szénláncú alkeniléncsoport, akkor p értéke 0, 1 vagy 2, és
- R^8 jelentése hidrogénatom; rövid szénláncú alkilcsoport; rövid szénláncú alkenilcsoport; hidroxilcsoport; rövid szénláncú alkoxics csoport; cikloalkilcsoport; halogénatommal vagy rövid szénláncú alkilcsoporttal adott esetben szubsztituált fenilcsoport; rövid szénláncú alkilcsoporttal vagy aminocsoporttal (amely maga is adott esetben szubsztituálva lehet rövid szénláncú alkilcsoporttal) adott esetben szubsztituált nitrogéntartalmú aromás 5- vagy 6-tagú heterociklusos csoport, éspedig piridil-, imidazolil-, triazolil-, tiazolil- vagy oxazolilcsoport; a gyűrű nitrogénatomján adott esetben rövid szénláncú alkilcsoporttal szubsztituált, illetve áthidalt nitrogéntartalmú telített 5-8-tagú heterociklusos csoport, éspedig pirrolidinil-, piperidil-, homopiperazinil-, azabicyclo[2.2.2]oktil- azabicyclo[3.2.1]oktilcsoport; vagy (XXVI) általános képletű csoport [ebben a képletben a nitrogénatom adott esetben oxidálva lehet, q és r értéke 1, 2 vagy 3, azzal a megkötéssel, hogy

q és r összege 3, 4 vagy 5, X jelentése oxigénatom vagy $-S(O)_v-$ általános képletű csoport, és az utóbbiban v értéke 0, 1 vagy 2]; azzal a megkötéssel, hogy ha a (XXXVI) általános képletű csoport jelentése $-C(=O)-$ képletű csoport és p értéke 0, akkor R^8 jelentése (XXVI) általános képletű csoport, továbbá ha a (XXXVI) általános képletű csoport jelentése rövid szénláncú alkilén-csoport és p értéke 0, akkor R^8 jelentése hidroxilcsoport.

Méginkább előnyösek azok a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, amelyek képletében

- 1) ha a (XXXVI) általános képletű csoport jelentése egyszeres kémiai kötés, akkor a (XXIII) általános képletű csoport jelentése
 - (1) $-R^{8a}$ csoport (R^{8a} jelentése ciano-, karboxil- vagy rövid szénláncú alkoxi-karbonilcsoport),
- 2) ha a (XXXVI) általános képletű csoport jelentése $-C(=O)-$ képletű csoport, akkor a (XXIII) általános képletű csoport jelentése
 - (2-1) (XXXVII) általános képletű csoport (ebben a képletben s^a és t^a értéke 1, 2 vagy 3, azzal a megkötéssel, hogy s^a és t^a összege 3, 4 vagy 5, A^{3a} jelentése egyszeres kémiai kötés vagy rövid szénláncú alkilén-csoport, és R^{8b} jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkil- vagy fenilcsoport),
 - (2-2) (XXXVIII) általános képletű csoport (ebben a képletben u^a és u^b értéke 4, 5 vagy 6, A^{4a} és A^{4b} mindegyike kémiai kötést jelent és R^{8c} jelentése hidrogénatom),
 - (2-3) (XXXIX) általános képletű csoport (ebben a képletben u^c értéke 4, 5 vagy 6, A^{4c} és A^{5a} jelentése egyszeres kémiai kötés, továbbá R^{9a} és R^{8d} egymástól függetlenül rövid szénláncú alkilcsoportot jelent)
 - (2-4) (XL) általános képletű csoport (ebben a képletben u^d értéke 4, 5 vagy 6, A^{4d} jelentése egyszeres kémiai kötés és R^{8e} jelentése hidrogénatom,
 - (2-5) (XLI) általános képletű csoport (ebben a képletben R^{9b} jelentése hid-

rogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport, A^{5b} jelentése egyszeres kémiai kötés vagy rövid szénláncú alkilénecsoprt, és R^{8f} jelentése hidrogénatom; cikloalkilcsoport; fenilcsoport; piridilcsoport; a gyűrű nitrogénatomján rövid szénláncú alkilcsoporttal adott esetben szubsztituált piperidilcsoport; kinuklidinilcsoport; hidroxilcsoport; rövid szénláncú alkoxicsoport vagy rövid szénláncú alkilcsoport),

(2-6) (XLII) általános képletű csoport (ebben a képletben A^{5c} jelentése rövid szénláncú alkilénecsoprt, A^{5d} jelentése egyszeres kémiai kötés, R^{9c} és R^{9d} egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy rövid szénláncú alkilcsoportot jelent, és R^{8g} jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport) vagy

(2-7) $-C(=O)-R^{8h}$ általános képletű csoport, és ebben a képletben R^{8h} jelentése (XXVI) általános képletű csoport [az utóbbi képletben q és r értéke 1, 2 vagy 3, azzal a megkötéssel, hogy q és r összege 3, 4 vagy 5, X jelentése oxigénatom vagy $-S(O)_w-$ általános képletű csoport és az utóbbiban w értéke 0, 1 vagy 2] vagy

3) ha a (XXXVI) általános képletű csoport jelentése rövid szénláncú alkilén- vagy rövid szénláncú alkenilénecsoprt, akkor a (XXIII) általános képletű csoport jelentése

(3-1) (XLIII) általános képletű csoport (ebben a képletben A^{1a} jelentése rövid szénláncú alkilénecsoprt, s^b és t^b értéke 1, 2 vagy 3, azzal a megkötéssel, hogy s^b és t^b összege 3, 4 vagy 5, A^{3b} jelentése egyszeres kémiai kötés és R^{8i} jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport),

(3-2) (XLIV) általános képletű csoport (ebben a képletben A^{1b} jelentése rövid szénláncú alkilénecsoprt, u^e értéke 4, 5 vagy 6, A^{4e} jelentése egyszeres kémiai kötés és R^{8j} jelentése hidrogénatom),

(3-3) (XLV) általános képletű csoport (ebben a képletben A^{1c} jelentése rövid szénláncú alkilénecsoprt, R^{8k} és R^{9e} egymástól függetlenül hid-

rogénatomot vagy rövid szénláncú alkilcsoportot jelent és A^{5e} jelentése egyszeres kémiai kötés), vagy

(3-4) -A^{1d}- R^{8l} általános képletű csoport (ebben a képletben A^{1d} jelentése rövid szénláncú alkilcsoport és R^{8l} jelentése hidroxilcsoport).

Különösen előnyösek azok a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, amelyek képletében R⁷ jelentése 1-3 szubsztituenssel adott esetben helyettesített fenilcsoport, és ezek a szubsztituensek halogénatommal adott esetben szubsztituált rövid szénláncú alkilcsoportok, karbamoilcsoporttal adott esetben szubsztituált rövid szénláncú alkoxics csoportok, halogénatomok, piperidincsoport, rövid szénláncú alkilcsoporttal adott esetben szubsztituált fenilcsoport, vagy rövid szénláncú alkilcsoporttal adott esetben szubsztituált imidazolil-, triazolil- vagy pirrolilcsoportok közül vannak megválasztva; vagy továbbá R⁷ jelentése naftilcsoport; vagy rövid szénláncú alkilcsoporttal adott esetben szubsztituált tienil-, furil- vagy pirrolilcsoport. Méginkább előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, amelyek képletében a (XXXVI) általános képletű csoport jelentése karbonilcsoport, és ezek közül is különösen előnyösek a Z-formájúak és ezek gyógyászatilag elfogadható sóik.

A leginkább előnyös találmány szerinti vegyületekre jellegzetes példaként a következő vegyületeket említhetjük:

- (1) 4'-[[4,4-difluor-5-(4-metil-1-piperazinil)-karbonil-metilén-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-fenil-benzanilid vagy gyógyászatilag elfogadható sói (különösen előnyös Z-formája);
- (2) 4'-[[4,4-difluor-5-[(1-piperazinil-karbonil)-metilén]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-fenil-benzanilid vagy gyógyászatilag elfogadható sói (különösen előnyös Z-formája);
- (3) 4'-[[4,4-difluor-5-[[4-dimetil-amino-piperidino)-karbonil-metilén]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-fenil-benzanilid vagy gyógyászatilag elfogadható sói (különösen előnyös Z-formája);

- (4) 4'-[[4,4-difluor-5-[[4-metil-hexahidro-1,4-diazepin-1-il]-karbonil]-metilén]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-fenil-benzanilid vagy gyógyászatilag elfogadható sói (különösen előnyös Z-formája);
- (5) 4'-[[5-[[hexahidro-1,4-diazepin-1-il]-karbonil]-metilén]-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-fenil-benzanilid vagy gyógyászatilag elfogadható sói (különösen előnyös Z-formája);
- (6) 4'-[[4,4-difluor-5-[[N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)-karbamoil]-metilén]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-fenil-benzanilid vagy gyógyászatilag elfogadható sói (különösen előnyös Z-formája);
- (7) 4'-[[4,4-difluor-5-[[N-(3-kinuklidinil)-karbamoil]-metilén]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-fenil-benzanilid vagy gyógyászatilag elfogadható sói (különösen előnyös Z-formája);
- (8) N-[4-[[4,4-difluor-5-[[4-dimetil-amino-piperidino)-karbonil]-metilén]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-fenil]-3-metil-tiofén-2-karboxamid vagy gyógyászatilag elfogadható sói (különösen előnyös Z-formája);
- (9) 4'-[[4,4-difluor-5-(N-izopropil-karbamoil-metilén)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-fenil-benzanilid vagy gyógyászatilag elfogadható sói (különösen előnyös Z-formája);
- (10) 4'-[[4,4-difluor-5-[N-(2-metoxi-etil)-karbamoil-metilén]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-fenil-benzanilid vagy gyógyászatilag elfogadható sói (különösen előnyös Z-formája); és
- (11) 4'-[[4,4-difluor-5-(N-izopropil-karbamoil-metilén)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-etoxi-benzanilid vagy gyógyászatilag elfogadható sói (különösen előnyös Z-formája).

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik az ilyen típusú vázat, illetve ilyen típusú szubsztituenseket tartalmazó vegyületek előállítására a szerves szintetikus kémiából jól ismert módszerekkel állíthatók elő. Az előállítási eljárások megvalósítása során célszerű lehet

valamelyik köztitermékben vagy valamelyik célvegyületben a karboxilcsoportot egy megfelelő védőcsoporttal helyettesíteni, azaz olyan csoporttal, amely könnyen átalakítható karboxilcsoporttá. Ilyen típusú védőcsoportokat ismertetnek például Geene és Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis" című könyvük 2. kiadásában. Az ebben a publikációban felsorolt csoportokon túlmenően a hidroxil-metiléncsoport is olyan funkciós csoport, amely könnyen átalakítható karboxilcsoporttá, így ez a csoport is felhasználható karboxi-védőcsoportként.

A következőkben a találmány szerinti vegyületek előállítására szolgáló módszerekre sorolunk fel néhány jellegzetes módszert.

1. előállítási módszer

Ezt a módszert az 1. reakcióvázlatban mutatjuk be. Ebben a reakcióvázlatban R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 és n jelentése a korábban megadott.

A módszer megvalósítása során a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy valamely (IV) általános képletű karbonsavszármazékot vagy reakcióképes származékát valamely (III-a) általános képletű szubsztituált anilin-származékkal vagy az utóbbi sójával amidálási reakcióba viszünk, majd kívánt esetben a védőcsoportot eltávolítjuk.

A (IV) általános képletű vegyületek reakcióképes származékaira megemlíthetünk például észtereket, így például a metil-, etil-, izobutil- vagy terc-butil-észtert; savhalogenideket, például savkloridot vagy savbromidot; savazidokat; fenol-típusú vegyülettel, például 2,4-dinitro-fenollal, vagy N-hidroxil-amin-típusú vegyülettel, például 1-hidroxil-szukcinimiddal vagy 1-hidroxil-benzotriazolal végzett reagáltatás útján kapott reakcióképes észtereket; szimmetrikus savanhidrideket; és vegyes savanhidrideket, beleértve a szerves sav bázisú vegyes savanhidrideket, amelyeket egy halogén-karbonsav-alkil-észterrel, például egy alkil-karbonsav-halogeniddal vagy pivaloil-halogeniddal végzett reagáltatás útján kapunk, vagy pedig a foszforsav-bázisú vegyes savanhidrideket, amelyeket difenil-foszforil-kloriddal vagy N-metil-morfolinnal végzett reagáltatás útján kapunk.

Hasznosíthatjuk azonban a (IV) általános képletű karbonsavakat szabad savként vagy a reakcióképes észter elkülönítése nélkül is, ilyen esetben célszerű egy kondenzálószer, például biciklohexil-karbodiimid, karbonil-diimidazol, difenil-foszfóril-azid, dietil-foszfóril-cianid vagy 1-etil-3-[3-(dimetil-amino)-propil]-karbodiimid-hidroklorid alkalmazása.

Közelebbről a találmány értelmében előnyösen hasznosíthatjuk az úgynevezett savkloridos módszert (amelynél a reagáltatást egy reakcióképes észterezőszer és egy kondenzálószer jelenlétében hajtjuk végre) vagy az olyan módszert, amelynél egy szokásos észtert egy aminnal reagáltatunk. Mindkét módszer egyszerűen és könnyen végrehajtható a célvegyületek előállítása céljából.

A reagáltatáshoz használt közömbös szerves oldószerek megválasztása függ például a konkrét esetben alkalmazott reakcióképes származéktól vagy kondenzálószertől, általában azonban ilyen közömbös szerves oldószerként hasznosíthatunk például halogénezett szénhidrogéneket (így például diklór-metánt, diklór-etánt vagy kloroformot), aromás szénhidrogéneket (például benzolt, toluolt vagy xilolt), étereket (például dietil-étert vagy tetrahidrofuránt), észtereket (például etil-acetátot) vagy pedig N,N-dimetil-formamidot vagy dimetil-szulfoxidot. A reagáltatást végrehajthatjuk hűtés közben vagy szobahőmérsékleten, vagy pedig szobahőmérséklet és forralás hőmérséklete közötti hőmérsékleteken, a konkrét esetben alkalmazott reakcióképes származék jellegétől függően.

A reakció sima lefutásának biztosítása céljából előnyös lehet a (III-a) általános képletű szubsztituált anilin-származékot főlegben használni, vagy pedig a reakciót egy bázis, például N-metil-morfolin, trimetil-amin, trietil-amin, N,N-dimetil-anilin, piridin, 4-(N,N-dimetil-amino)-piridin, pikolin vagy lutidin jelenlétében végrehajtani. A piridint használhatjuk oldószerként is.

2. előállítási módszer

Ezt a módszert a 2. reakcióvázlatban mutatjuk be. Ebben a reakcióvázlatban Ph jelentése fenilcsoport, Y jelentése halogénatom, R¹ jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, míg R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ és n jelentése a korábban mega-

dott.

E módszer értelmében tehát az (I) általános képletű vegyületek úgy állíthatók elő, hogy valamely (V) általános képletű vegyületet valamely (VIa) általános képletű foszfóniumsóval vagy (VIb) általános képletű foszfonát-származékkal reagáltatunk.

A (VIa) általános képletű foszfóniumsókkal végrehajtott reagáltatás nincs különösen korlátozva, feltéve, hogy az olefinek előállítására ismert Wittig-reakció körülményei között hajtjuk végre. A reagáltatást tehát egy közömbös oldószerben, például dietil-éterben, tetrahydrofuranban, benzolban, toluolban, diklór-metánban vagy kloroformban, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ és forralás hőmérséklete közötti hőmérsékleteken hajthatjuk végre. Ráadásul célszerű lehet a reakcióelegyhez egy bázist adagolni. Az ilyen bázisokra példaképpen megemlíthetünk szerves bázisokat, például a nátrium-hidroxidot vagy nátrium-karbonátot; alkoholátokat, például a nátrium-metilátot, nátrium-etilátot vagy kálium-terc-butilátot; szerves bázisokat, például trietil-amint vagy piridint; és fémtartalmú szerves vegyületeket, például n-butil-lítiumot. Y jelentésében a halogénatom például klór- vagy brómatom lehet.

A (VIb) általános képletű foszfonátokkal való reagáltatást is közömbös oldószerben, például metanolban, etanolban, benzolban, toluolban, tetrahydrofuranban, dietil-éterben, dimetil-formamidban vagy dimetil-szulfoxidban egy bázis, például nátrium-hidrid, nátrium-amid, nátrium-metilát vagy nátrium-etilát jelenlétében hajthatjuk végre.

3. előállítási módszer

Ezt a módszert a 3. reakcióvázlatban mutatjuk be. Ebben a reakcióvázlatban R^a jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, míg $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, n, B, R^8$ és p jelentése a korábban megadott.

E 3. módszer értelmében tehát valamelyik találmány szerinti vegyületet egy másik találmány szerinti vegyületté alakítunk. Így például az (a) szerinti reagáltatás során egy, R^1 vagy R^2 helyén észter-csoportot hordozó (Ia) általános képletű

vegyületet egy, R^1 vagy R^2 helyén karboxilcsoportot hordozó (Ib) általános képletű vegyületté hidrolizálunk. A (b) reakció értelmében egy (Ib) általános képletű vegyületet egy aminnal reagáltatunk amidkötés kialakítása céljából, amikor egy, R^1 vagy R^2 helyén amidocsoportot hordozó (Ic) általános képletű vegyületet kapunk. A (c) reakció értelmében egy (Ia) általános képletű vegyületet valamely $H(-B)_p-R^8$ általános képletű aminvegyülettel reagáltatunk, egy megfelelő, R^1 vagy R^2 helyén amidocsoportot hordozó (Ic) általános képletű célvegyületet kapva.

A (b) és (c) reakciókat ugyanolyan körülmények között hajtjuk végre, mint az 1. előállítási módszernél ismertetett amidálási reakciót. A (a) reakciónál a hidrolízist az 1. előállítási módszernél említett oldószerek valamelyikében vagy egy alkohol (például metanol vagy etanol) és víz elegyében hajtjuk végre, egy alkalmas savas vagy bázikus katalizátor jelenlétében hűtés és szobahőmérséklet vagy szobahőmérséklet és forralás hőmérséklete közötti hőmérsékleteken.

A találmány szerinti eljárásokban kiindulási anyagként használt (IIIa) és (V) általános képletű vegyületeket a 4. reakcióvázlatban bemutatott módszerekkel állíthatjuk elő. A 4. reakcióvázlatban R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{10} és n jelentése a korábban megadott, míg R^{12} rövid szénláncú alkil- vagy rövid szénláncú alkanoilcsoportot jelent.

A 4. reakcióvázlatban bemutatott reakciók közül például ha egy (VII) általános képletű benzazepin-5-on-származékot használunk kiindulási anyagként, akkor egy (II) általános képletű vegyületet állítunk elő úgy, hogy a (VII) általános képletű vegyületet lépésenkénti fluorozásnak vetjük alá egy fluorozószerrel, például N-fluor-benzolidinnel vagy N-fluor-piridinium-trifluor-metán-szulfonáttal [ekkor a (VII) általános képletű vegyületből először egy (VIII) általános képletű vegyület, majd egy (II) általános képletű vegyület képződik], vagy pedig egy (VII) általános képletű vegyületet először enol-éterezésnek vetünk alá bázikus vagy savas körülmények között, amikor így egy (IX) általános képletű vegyületet kapunk, amelyet azután közvetlenül difluorozásnak vetünk alá az emlí-

tett fluorozószerek valamelyikével [ekkor a (VII) általános képletű vegyületből először a (IX) általános képletű vegyület, majd ezután a (II) általános képletű vegyület képződik]. Ha kiindulási anyagként egy (X) általános képletű tetrahidrokinolin-4-on-származékot használunk, akkor a (II) általános képletű vegyületet a Chem. Pharm. Bull., 27 (12), 3123 (1979) szakirodalmi helyen ismertetett módszerrel állítjuk elő úgy, hogy először a (X) általános képletű vegyületet a fentiekben említett módon enol-éterezésnek vetjük alá nátrium-klór-difluoracetátból generált difluor-karbénnal 3-tagú gyűrű képzése céljából, majd ezt a gyűrűt bázis, például lítium-hidroxid jelenlétében vagy pedig savas körülmények között gyűrűtágítási reakciónak vetjük alá [így egy (X) általános képletű vegyületből először egy (XI) általános képletű vegyületet, majd egy (XII) általános képletű vegyületet és végül egy (II) általános képletű vegyületet állítunk elő].

A (V) általános képletű vegyületek előállíthatók egy, a korábbiakban ismertetett módon előállított (II) általános képletű vegyület R^{10} szubsztituensének hidrogénné való átalakítása, majd egy így kapott (XIII) általános képletű szubsztituált karbonil-amino-benzoészav vagy ennek reakcióképes származéka amidálása útján, az 1. előállítási módszernél ismertetett módon, vagy - alternatív módon - a (IIIa) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy először egy (II) általános képletű vegyületet védőcsoport lehasítására szolgáló műveletnek vetünk alá, és ezután p-nitro-benzoészavval vagy ennek reakcióképes származékával reagáltatunk az 1. előállítási módszernél ismertetett módon, ezt követően egy így kapott (XV) általános képletű 4,4-difluor-1-(4-nitro-benzoil)-benzodiazepinon-származékot redukálunk, és egy így kapott (XVI) általános képletű p-amino-benzoil-benzazepin-származékot valamely (VIa) vagy (VIb) általános képletű vegyülettel reagáltatunk a 2. előállítási módszernél ismertetett módon. A (III) általános képletű köztitermékek előállíthatók úgy, hogy a (III-a) általános képletű p-amino-benzoil-benzazepin-származékokba védőcsoportot viszünk be.

A (V) általános képletű vegyületek előállíthatók továbbá úgy is, hogy egy megfelelő (XVI) általános képletű vegyületet amidálásnak vetünk alá egy (IV)

általános képletű vegyülettel vagy az utóbbi reakcióképes származékával az 1. előállítási módszernél ismertetett módon.

Mindezeket az említett reagáltatásokat a szakirodalomból e célra jól ismert módszerekkel hajthatjuk végre.

Az (I) általános képletű vegyületek előállíthatók továbbá az előzőekben ismertetett módszereken túlmenően más, különböző szubsztituensek átalakítására szolgáló módszerekkel.

Így például az olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyeknél a (XXIII) általános képletű csoport nem amid-csoport és a $-(B)_p-R^8$ általános képletű molekularész amin-bázisú szubsztituens, előállíthatók szokásos N-alkilezési módszerekkel úgy, hogy egy megfelelő amint egy megfelelő halogenidvegyülettel vagy szulfonátvegyülettel reagáltatunk, vagy pedig úgy, hogy egy megfelelő amidot egy, amidcsoport redukálására alkalmas ágenssel redukálunk, vagy pedig azzal a jól ismert módszerrel, amelynek során egy 5-etilidén-5-hidroxi-benzazepin-származékot állítunk elő úgy, hogy egy (V) általános képletű vegyületet egy vinil-halogenidből előállított Grignard-reagenssel reagáltatunk, majd egy megfelelő aminnal végzünk reagáltatást egy katalizátor jelenlétében. Megjegyezzük, hogy ilyen halogenidek és szulfonátok állíthatók elő egy, a 2. előállítási módszer szerint előállított hidroxilvegyületet (ez előállítható továbbá egy, a 3. előállítási módszerrel előállított észter, karbonsav vagy aldehid redukálása útján is) szokásos módon egy halogénnel vagy szulfonsavval reagáltatva. Ezek az előállítási módszerek különösen jól hasznosíthatók olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyeknél A^1 vagy A^2 jelentése rövid szénláncú alkilén- vagy rövid szénláncú alkenilén-csoport (azaz például az allil-aminok esetében). A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeknek megfelelő N-oxid-származékok előállíthatók például egy megfelelő terciér amin és egy szerves persav vagy hidrogén-peroxid reagáltatása útján.

Egy megfelelő aromás aminovegyület előállítható például egy megfelelő nitrovegyületből szokásos módon végzett redukálással. Ugyancsak egy, rövid

szénláncú alkilcsoporttal szubsztituált vegyület előállítható a korábbiakban említett szokásos N-alkilezési módszerekkel, továbbá egy, telített gyűrűt tartalmazó vegyület előállítható egy megfelelő dihalogenidet használva és a korábbiakban említett hagyományos N-alkilezési módszert alkalmazva.

Az előzőekben ismertetett eljárásokkal előállítható találmány szerinti vegyületek elkülöníthetők és tisztíthatók szabad bázisok, vagy a megfelelő sók, hidrátok vagy különböző szolvátok, például etanollal alkotott szolvátok vagy polimorf módosulatok formájában. A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható sói szokásos módszerekkel állíthatók elő.

Az elkülönítést és tisztítást szokásos kémiai technológiai műveletekkel, így például extrahálással, frakcionált kristályosítással vagy különböző típusú frakcionált kromatografálással hajthatjuk végre.

A különböző típusú izomerek elkülöníthetők fiziko-kémiai tulajdonságaikban jelentkező különbségeik alapján.

Mindegyik optikai izomer sztereokémiaileg tiszta izomerré alakítható megfelelő kiindulási vegyületet használva vagy a racém vegyületek rezolválása útján, az utóbbi műveletet például úgy hajtva végre, hogy először egy szokásosan alkalmazott optikailag aktív savval vagy bázissal diasztereomer sópárt képzünk és ezután a sókat optikai rezolválásnak vetjük alá.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek és sóik kiváló antagónista hatásúak az arginin-vazopresszin V_1 és/vagy V_2 receptorok vonatkozásában. Ez más szavakkal annyit jelent, hogy a találmány szerinti vegyületek közé tartoznak olyan vegyületek, amelyek erős antagónista hatásúak mind a V_1 , mind a V_2 receptorok vonatkozásában, továbbá olyan vegyületek, amelyek kiváló antagónisták szelektív módon a V_1 receptorok vonatkozásában, végül olyan vegyületek, amelyek kiváló antagónisták szelektív módon a V_2 receptorok vonatkozásában.

Különösen előnyösek az olyan vegyületek, amelyek erős antagónisták mind a V_1 , mind a V_2 receptorok vonatkozásában.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeknek kiváló az orális abszorpciója, továbbá megfelelő nyújtott hatást mutatnak, minthogy az élő szervezetben metabolizmus ellen elegendően stabilak.

Következésképpen az említett képességeikre tekintettel a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek vízhajtó hatásúak, a karbamid kiválasztását serkentő hatásúak, a VIII faktor kiválasztását gátló hatásúak, értágító hatásúak, szívfunkciót gyorsító hatásúak, messangiális sejtek összehúzódását gátló hatásúak, messangiális sejtek szaporodását gátló hatásúak, a májban a cukor újraképződését gátló hatásúak, vérlemezkék aggregálódását gátló hatásúak, aldosteron kiválasztását gátló hatásúak, endothelin képződését gátló hatásúak, központi vérnyomást szabályozó hatásúak, renin kiválasztását szabályozó hatásúak, memóriát szabályozó hatásúak, hőszabályozó hatásúak és prosztaglandinok képződését szabályozó hatásúak, így felhasználhatók vízhajtókként, karbamid kiválasztását fokozó hatóanyagokként, értágítókként, vérnyomáscsökkentőként, szívelégtelenség és veseelégtelenség kezelésére alkalmas ágensekként, valamint a vér koagulálódását gátló ágensekként, továbbá hatékonyak szívelégtelenség, alacsony vérnátriumszint, nem kielégítő antidiuretikus hormonkiválasztás (angolszász rövidítéssel: SIADH) szindrómája, magas vérnyomás, vesebetegségek (nephrosis, vesegyulladás, diabetikus vesebaj, krónikus vagy akut veseelégtelenség), ödéma, agyi ödéma, hasvízkór, máj cirrhosis, csökkent vérkáliumszint, a víz metabolizálásával kapcsolatos rendellenességek, cukorbetegség, különböző ischémiás megbetegedések, agyi érrendszeri megbetegedések, cyclothymiás elégtelenség, gyomorfekély, hányinger, hányás, ájulás és vesefunkciós rendellenességek megelőzésére és/vagy kezelésére, tovább olyan szekunder megbetegedések kezelésére, mint például az agyi infarktus és az intracerebrális vérzés.

A (II) és (III) általános képletű vegyületek és sóik értékes köztitermékek a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik előállítására. A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik előállítását a (II) és (III) általános képletű vegyüle-

tekből, valamint sóikból az előzőekben már ismertettük.

A találmány szerinti vegyületek gyógyászati hatékonyságát a következő vizsgálatok igazolják.

(1) V₁ receptor megkötési vizsgálat

Nakamura és munkatársai által a J. Biol. Chem. 258, 9283 (1993) szakirodalmi helyen ismertetett módszerrel patkánymáj-membránból kísérleti mintát készítünk. 2 nanomól [³H]-Arg-vazopresszin (fajlagos aktivitása = 75,8 Ci/mmol), 70µg membrán-minta és mindegyik vizsgálandó hatóanyagból 10⁻⁸ és 10⁻⁴ mól közötti mennyiség keverékét 30 °C-on 30 percen át 250 µl 100 µmólos Tris-HCl pufferben (pH = 8,0) inkubálunk. A puffer tartalmaz még 5 mmól magnézium-kloridot, egy mmól etilén-diamin-tetraecetsavat (angolszász rövidítéssel: EDTA) és 0,1 % borjúsérum-albumint (angolszász rövidítéssel: BSA). Ezt követően az inkubációs oldatot leszivatjuk sejtelkülönítő berendezésben, majd a szabad ligandumot és a fölös puffert eltávolítjuk úgy, hogy a reakcióelegyet üvegszűrőn átbocsátjuk, miáltal az üvegszűrőn tartjuk a receptorhoz kötődött jelzett ligandumot. Ezután az üvegszűrőt a rendszerből eltávolítjuk, alaposan megszáritjuk és összekeverjük folyadékszintillációs koktéllal. Ezt követően a membrán-kötött [³H]-vazopresszin mennyiségét folyadékszintillációs számlálóban mérjük, hogy kiszámítsuk a gátlási arányt a következő képlet alapján:

$$\text{gátlási arány (\%)} = 100 - \frac{C_1 - B_1}{C_0 - B_1} \times 100$$

C₁: A [³H]-vazopresszin membránhoz kötött mennyisége ismert mennyiségű vizsgált hatóanyag és [³H]-vazopresszin egyidejű jelenlétében

C₀: [³H]-vazopresszin membránhoz kötött mennyisége kísérleti vegyület hozzáadása nélkül

B₁: [³H]-vazopresszin membránhoz kötött mennyisége fölös vazopresszin (10⁻⁶ mól) jelenlétében

A fenti képlet alapján meghatározzuk a kísérleti vegyületnek azt a koncent-

rációját, amely 50 %-os gátlási arányt ad, és ezt az értéket nevezzük a IC₅₀-értéknek. Az IC₅₀-érték segítségével meghatározzuk a nem-radioaktív ligandum kötési affinitását, azaz a disszociációs konstans (K_i) a következő képlet alapján:

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + [L]/KD} \times 100$$

[L]: a radioaktív ligandum koncentrációja

KD: Scatchard-görbéből számított disszociációs konstans

Az így kalkulált K_i érték negatív logaritmus a pK_i-érték. A kapott eredményeket az 1. táblázatban adjuk meg.

(2) V₂-receptor megkötési vizsgálat

Campbell és munkatársai által a J. Biol. Chem., 247, 6167 (1972) szakirodalmi helyen ismertetett módon nyúl vesevelő-membránjából mintát készítünk, majd 2 nanomól [³H]-Arg-vazopresszin (fajlagos aktivitása = 75,8 Ci/mmól), 100 µg membrán-preparátum és a vizsgálni kívánt vegyületekből 10⁻⁸ és 10⁻⁴ mól közötti mennyiség keverékét vizsgálatnak vetjük alá ugyanúgy, ahogy a V₁-receptor megkötési vizsgálatot végeztük, illetve a korábbiakban ismertetett módon leírtuk, és így a pK_i-értékeket ugyanolyan módon kiszámítjuk. A kapott eredményeket az 1. táblázatban adjuk meg.

A táblázat adataiból látható, hogy a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek kiváló arginin-vazopresszin antagonisták. Így például a 11., 13., 15., 24., 28. és 85. példa szerinti vegyületek kiváló antagonisták mind a V₁, mind a V₂-receptorok vonatkozásában, és hatásuk kifejezetten jobb, mint a V₂-receptor antagonistaként ismert OPC-31260 jelzésű vegyület, illetve mint a V₁-receptor antagonistaként ismert OPC-21268 jelzésű vegyület, amelyek egyébként kifejlesztés alatt állnak mint arginin-vazopresszin antagonisták. Megállapítható továbbá az is, hogy a 42., 103., 104., 105. és 113. példák szerinti vegyületek kifejezetten erősebb V₁-receptor antagonisták, mint az OPC-21268 jelzésű vegyület, és kiváló a V₁-szelektivitásuk (lásd az 1. táblázatot).

1. táblázat

Arginin-vazopresszin V₁ és V₂ receptorok vonatkozásában kifejtett antagonistahatás

A példa sorszám	Arginin-vazopresszin V ₁ receptor vonatkozásában megkö-tő aktivitás (pKi)	Arginin-vazopresszin V ₂ receptor vonatkozásában megkö-tő aktivitás (pKi)
11.	8,89	9,06
12.	9,66	9,71
13.	10,10	9,58
14.	8,91	9,39
15.	9,79	9,13
19.	8,58	8,84
22 (a)	8,02	8,36
24.	10,50	9,26
28.	10,08	9,37
42.	8,94	6,33
80.	9,44	8,50
81.	9,14	8,64
82.	8,58	8,13
83.	9,63	8,47
84.	9,99	-
85.	10,02	9,97
96.	8,70	8,13
103.	8,70	6,35
104.	9,01	6,68
105.	9,47	6,81
106.	8,95	8,24
109.	8,40	8,06
110.	9,40	7,75
111.	9,25	7,79

A példa sorszáma	Arginin-vazopresszin V ₁ receptor vonatkozásában megkö-tő aktivitás (pKi)	Arginin-vazopresszin V ₂ receptor vonatkozásában megkö-tő aktivitás (pKi)
113.	9,58	7,50
121.	9,53	8,59
122.	9,45	8,94
123.	9,70	9,16
125.	9,55	8,08
126.	9,54	8,22
127.	8,76	8,19
129.	9,32	8,24
131.	9,15	7,99
133.	9,44	8,28
134.	9,50	8,94
135.	9,71	8,11
(1)* összehasonlító vegyület	6,71	8,01
(2)** összehasonlító vegyület	7,85	4,29

* WO 91/05549 számú PCT-közrebocsátási irat 408. példája szerinti, (XLVI) képletű, OPC-31260 jelzésű vegyület

** a 382 185 számú európai szabadalmi leírás 141. példája szerinti, (XLVII) képletű, OPC-21258 jelzésű vegyület

Vízajtó hatás eszméletüknél lévő patkányoknál (orális beadás)

Mindegyik vizsgálni kívánt vegyületet 0,5 %-os metil-cellulóz-oldatban szuszpendálunk, majd a szuszpenziót 3 mg /testtömegkg dózisban orálisan beadjuk 270-300 g testtömegű hím Wister-patkányoknak, amelyekről előzetesen 16-20 órán át megtagadtuk a vízfelvételt. Metabolikus ketrecet alkalmazva vizeletmintákat gyűjtünk mindegyik kísérleti vegyület beadása után azonnal 4 órán át, hogy mérjük a vizelet mennyiségét.

Azokban a kísérleti csoportokban, amelyeknek a 11., 13., 15., 24. és 84.

példák szerinti vegyületeket adagoltuk, a gyűjtött vizelet mennyisége a beadás utáni első két órában 55-85-ször nagyobb volt, mint a csak oldószerrel kezelt csoportban, míg a 2-4. órákat magába foglaló időszakban a vizeletmennyiség 5-19-szer nagyobb volt, mint az oldószerrel kezelt csoportba, ami nyújtott vízhajtó- illetve vizelethajtó hatásra utal. Ugyanakkor az OPC-31 260 jelzésű vegyülettel kezelt csoportban a közvetlenül a beadás időpontjától számított első 2 órán belül gyűjtött vizeletmennyiség 11-szer nagyobb volt mint az oldószerrel kezelt csoportban, illetve a 2-4. órákban gyűjtött vizeletmennyiség csaknem azonos volt, mint az oldószerrel kezelt csoportban, vagyis a vizelethajtó hatás hamar lecsökken. A fenti eredmények igazolják, hogy a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek orális beadáskor mutatott vizelethajtó hatása eszméletüknél lévő patkányoknál erősebb és hosszabb időn át tartó, mint az összehasonlító vegyületként használt OPC-31260 jelzésű vegyület esetében.

V₁ antagonistá hatás eszméletüknél lévő patkányoknál (orális beadás)

V₁ antagonistá hatást vizsgálunk 300-320 g tömegű hím Wistar-patkányokon úgy, hogy a kísérletek megkezdése előtt 2-3 nappal mindegyik patkány baloldali nyaki verőérébe kanült vezetünk be a vérnyomás mérése céljából, illetve a baloldali nyaki vénába kanült vezetünk be az arginin-vazopresszin (AVP) beadása céljából. A vérnyomást elaltatás nélkül mérjük a nyaki verőérbe vezetett kanülon át, amelyet nyomásátvivő szerkezethez kapcsolunk. Mindegyik kísérleti vegyületet 0,5 %-os metil-cellulóz-oldatban szuszpendálunk, majd orálisan adunk be 1 mg/tesztömegkg vagy 10 mg/testtömegkg dózisban.

A kísérleti vegyület beadását megelőzően 30 ml/kg dózisban intravénásan beadott AVP által okozott diasztolés vérnyomásnövekedést 100-nak tekintjük, míg a kísérleti vegyület beadását követő 8 órán át 30 percenként periodikusan 30 mU/kg dózisban intravénásan beadott AVP által okozott vérnyomásnövekedést mérjük, hogy megállapítsuk a kísérleti vegyület által a vérnyomásnövekedésben kifejtett gátlást, azaz a kísérleti vegyület V₁ antagonizmusát.

Az AVP által okozott vérnyomásnövekedés 50 %-kal vagy ennél jobban

csökkenthető a kísérleti vegyület beadása után 30 perctől 6 órán át a 11., 13. és 24. példák szerinti vegyületekkel, ezeket 1 mg/kg dózisban beadva. Ezek tehát elnyújtott V₁ antagonistá hatást mutatnak. Másrészt az OPC 21268 jelzésű vegyület 10 mg/kg dózisban orálisan beadva (ami a találmány szerinti vegyület dózisához képest tízszer nagyobb dózis) mutatott az AVP által okozott nyomásnövekedésben 50 %-os csökkenést vagy ennél nagyobb csökkenést, azonban ez a csökkentő hatás a beadás utáni 30. perctől a 60. percig tart, továbbá a beadás után 4 órával az AVP által okozott nyomásnövekedés 100 %-os szintet ér el, ami a V₁ antagonistá hatás megszűnését mutatja.

A fenti eredmények alapján megállapítható, hogy a találmány szerinti vegyületek V₁ antagonistá hatása orális beadással eszméletüknél lévő patkányoknál erősebb és tartósabb, mint az összehasonlító vegyületeként használt OPC-21268 jelölésű vegyületé.

A találmány szerinti, hatóanyagként egy vagy több (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag elfogadható sóikat tartalmazó gyógyászati készítmény elkészíthetők a legkülönbözőbb beadási formákban, így például tabletták, porok, finomszemcsés granulák, granulák, kapszulák, pilulák, oldatok, injekciók, kúpok, kenőcsök vagy tapaszok formájában, ezekhez a készítményekhez a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy egyéb segédanyagokat hasznosítva. A találmány szerinti gyógyászati készítmények elsősorban orális vagy parenterális beadásra alkalmas formában állíthatók elő.

A humán gyógyászatban a találmány szerinti vegyületek klinikai dózisa számos tényezőtől, így például az egyes betegek szimptomáitól, testtömegétől, korától és nemétől függ, de általában azonban felnőttek esetében orális beadás esetén a napi dózis 0,1 mg és 500 mg közötti, egyszeri vagy többszöri beadással. Minthogy ez a dózis a különböző körülményektől függően változhat, egyes esetekben az említett dózistartományánál kisebb dózisokkal is megfelelő eredmények érthetők el.

Az orális beadásra alkalmas, szilárd halmazállapotú gyógyászati készítmény

ményre példaképpen megemlíthetünk tablettákat, porokat és granulákat. Az ilyen szilárd halmazállapotú gyógyászati készítmények egy vagy több hatóanyagot tartalmaznak legalább egy közömbös hígítóanyaggal, például laktózzal, mannittal, glükózzal, hidroxipropil-cellulózzal, finomkristályos cellulózzal, keményítővel, polivinil-pirrolidonnal vagy magnézium-aluminát-metaszilikáttal összekeverve. Ugyanakkor az ilyen készítmény tartalmazhat a közömbös hordozóanyagon túlmenően más adalékanyagokat, például csúsztatót, így például magnézium-sztearátot; szétesést elősegítő anyagot, például fibrin-kalcium-glikolátot; stabilizátort, például laktózt; és szolubilizálószer vagy szolubilizálási segédanyagot, például glutaminsavat vagy aszparáginsavat. Egyes esetekben a tabletták vagy pilulák be lehetnek vonva a gyomorban vagy a béltraktusban oldódó anyag, például szacharóz, zselatin, hidroxipropil-cellulóz vagy hidroxipropil-metil-cellulóz-ftalát alkotta filmmel.

Az orális beadásra alkalmas, folyékony halmazállapotú készítmények közé tartoznak például gyógyászatilag elfogadható emulziók, oldatok, szuszpenziók, szirupok és elixírek, amelyek a szokásosan hasznosított közömbös hígítóanyagokat, például tisztított vizet és etanolt tartalmazhatnak. A közömbös hígítóanyagon túlmenően ezek a készítmények tartalmazhatnak további szokásos segédanyagokat, így például szolubilizálószer vagy szolubilizálási segédanyagot, nedvesítőszer, szuszpendálószer, ízesítőszer, édesítőszer, színezéket és antiszeptikumot.

A parenterális beadásra alkalmas injekciók közé tartoznak aszeptikus vizes vagy nem-vizes oldatok, szuszpenziók és emulziók. A vizes oldatokhoz és szuszpenziókhöz használható hígítóanyagokra példaképpen megemlíthetjük az injektálásra alkalmas desztillált vizet és a fiziológiás sóoldatot. A nem-vizes oldatokhoz és szuszpenziókhöz használható hígítóanyagokra példaképpen megemlíthetjük a propilén-glikolt, polietilén-glikolt, növényi olajokat (például az olivaolajat), alkoholokat (például az etanolt) és a Polysorbate 80 márkanevű anyagot. Az ilyen készítmények tartalmazhatnak további adalékanyagokat, pél-

dául a tonicitás beállítására alkalmas anyagot, antiszeptikumot, nedvesítőszer, emulgeálószer, diszpergálószer, stabilizátort (például laktózt) és szolubilizációs segédanyagokat, valamint szolubilizálószereket. Ezek a készítmények sterilizálhatók bakteriális szűréssel baktériumot visszatartó szűrőn át, baktericid keveréssel vagy besugárzással. Alternatív módon egy aszeptikusan előállított szilárd halmazállapotú készítmény hasznosítható úgy, hogy ez steril vízben vagy injektlásra alkalmas más steril oldószerben közvetlenül felhasználás előtt kerül feloldásra.

A találmányt közelebbről a következő példákkal kívánjuk megvilágítani. A kiviteli példákat megelőzően a találmány szerinti eljárás során hasznosított közti-termékek és más kiindulási vegyületek előállítását referenciapéldákban mutatjuk be.

A példákban az IR, $^1\text{H-NMR}$ és MS rövidítések alatt rendre infravörös abszorpciós spektrumot, magmágneses rezonanciaspektrumot és tömegspektrumot értünk. Először a referenciapéldákat ismertetjük. Az első öt referenciapélda közötti összefüggést az 5. reakcióvázlatban mutatjuk be. Ebben a reakcióvázlatban "Ts" rövidítés alatt p-toluol-szulfonilcsoportot (tozilcsoport), "Me" alatt metilcsoportot és "Ac" alatt acetilcsoportot értünk.

1. referenciapélda - A-1. fluorozási módszer

(1) Jeges hűtés közben 165 mg 60 tömeg%-os nátrium-hidrid 10 ml dimetilformamiddal készült szuszpenziójához hozzáadunk 1,0 g 1-tozil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ont, majd egy órán át a jeges fürdőben keverést végzünk. Ezt követően cseppenként beadagolunk 0,90 ml dimetil-szulfátot, majd az így kapott reakcióelegyet 30 percen át keverjük. Ezt követően vizes ammónium-klorid-oldatot adagolunk, majd az oldószer elpárologtatjuk. Az így kapott maradékhoz kloroformot és vizet adunk, majd a szétvált fázisok közül a szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk és az oldószer elpárologtatjuk. A kapott maradékot oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként hexán és etil-acetát 4:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 621 mg mennyi-

ségben 5-metoxi-1-tozil-2,3-dihidro-1H-1-benzazepint kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (δ , p.p.m., CDCl_3 tetrametil-szilán - rövidítve: TMS - belső standard): 2,09 (2H, m), 2,38 (3H, s), 3,21 (3H, s), 4,02 (2H, m), 4,60 (1H, t), 7,20-7,60 (együtt 8H).

MS m/z (EI): 329 (M^+).

(2) 6 ml diklór-etánban 213 mg 5-metoxi-1-tozil-2,3-dihidro-1H-1-benzazepint és 480 mg N-fluor-piridinium-trifluor-metán-szulfonátot szuszpendálunk, majd a szuszpenziót visszafolyató hűtő alkalmazásával egy éjszakán át forraljuk. Ezt követően a vizet a szerves fázistól elválasztjuk, majd az utóbbit telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk és az oldószert elpárologtatjuk. A maradékot oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként hexán és etil-acetát 4:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 621 mg mennyiségben a 4,4-difluor-1-tozil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ont kapjuk.

2. referenciapélda - A-2. fluorozási módszer

(1) 3,55 ml diizopropil-amin 150 ml tetrahydrofuránnal készült oldatához argongáz-atmoszférában $-78\text{ }^\circ\text{C}$ -on keverés közben cseppenként hozzáadunk 14,9 ml n-butillítiumot, majd jeges hűtés közben 30 percen át tartó keverést követően a reakcióelegyet visszahűtjük $-768\text{ }^\circ\text{C}$ -ra és ezután cseppenként hozzáadjuk 6,39 g 1-tozil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-on 60 ml tetrahydrofuránnal készült oldatát. Az így kapott reakcióelegyet 30 percen át keverjük, majd cseppenként hozzáadjuk 8,94 g N-fluor-benzol-szulfonimid 90 ml tetrahydrofuránnal készült oldatát. Ezután egy órán át keverést végzünk, miközben a reakcióelegy hőmérsékletét fokozatosan $0\text{ }^\circ\text{C}$ -ra melegítjük. Ezt követően a reakcióelegyhez telített vizes ammónium-klorid-oldatot adunk, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. Ezután a maradékhoz etil-acetátot adunk a vizes fázis elválasztása céljából, majd a szerves fázis telített vizes nátrium-tioszulfát-oldattal, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és végül telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk és csökkentett nyomáson bepá-

roljuk. A kapott maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként kloroformot használva. Így 5,31 g mennyiségben 4-fluor-1-tozil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ont kapunk.

Elemzési eredmények a $C_{17}H_{16}N_3SF$ képlet alapján:

számított: C% = 61,25, H% = 4,84, N% = 4,20, S% = 9,62, F% = 5,70;

talált: C% = 61,07, H% = 4,80, N% = 4,16, S% = 10,01, F% = 5,87.

IR-spektrum (KBr, cm^{-1}): 1706

1H -NMR-spektrum (δ p.p.m., $CDCl_3$ TMS belső standard): 2,13 (1H, m), 2,44 (3H, s), 2,69 (1H, m), 3,64 (1H, m), 4,30 (1H, m), 5,06 (1H, ddd), 7,30 (2H, d), 7,36 (1H, m), 7,53 (1H, m), 7,56 (1H, m), 7,73 (2H, d), 7,82 (1H, m).

MS (EI): 333 (M^+).

(2) -78 °C-on 2,62 g diizopropil-amin és 2,91 g kálium-terc-butilát 300 ml tetrahydrofuránnal készült oldatához cseppenként hozzáadunk 16,2 ml, n-hexánnal készült 1,6 N n-butil-lítium-oldatot, majd 30 percen át ugyanezen a hőmérsékleten keverést végzünk. Ezt követően a reakcióelegyhez hozzáadjuk 7,2 g 4-fluor-1-tozil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-on 70 ml tetrahydrofuránnal készült oldatát, majd ugyanezen a hőmérsékleten egy órán át keverést végzünk. Ezután a reakcióelegyhez hozzáadjuk 10,22 g N-fluor-benzol-szulfonimid 70 ml tetrahydrofuránnal készült oldatát, majd -78 °C-on 2 órán át és ezután szobahőmérsékleten egy órán át keverést végzünk. Ezt követően a reakcióelegyhez 500 ml 0,1 N vizes sósavoldatot keverünk, majd etil-acetáttal extrahálást végzünk. A kapott szerves fázist 10 %-os nátrium-tioszulfát-oldattal, 1 N nátrium-hidroxid-oldattal és végül telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfát fölötte szárítjuk és bepároljuk. A kapott maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként n-hexán és etil-acetát 4:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 2,31 g mennyiségben 4,4-difluor-1-tozil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ont kapunk.

A-2. fluorozási módszer - alternatív megoldás

(3) Jeges hűtés közben 1,80 g 4-fluor-1-tozil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benz-

azepin-5-on és 4,52 ml trietil-amin metilén-kloriddal készült oldatához cseppenként hozzáadunk 5,22 ml trimetil-szilil-trifluor-metán-szulfonátot, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy órán át keverjük. Ezután a reakcióelegyet dietil-éterrel hígítjuk, majd telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, jéggel hűtött 1 N vizes sósavoldattal, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és végül telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk és az oldószert csökkentett nyomáson elpárologtatjuk. Az így kapott szilil-enol-éter-származékot és 2,67 g N-fluor-piridinium-trifluor-metán-szulfonátot feloldjuk 20 ml diklór-etánban, majd visszafolyató hűtő alkalmazásával 2 órán át forralást végzünk. Ezután a reakcióelegyhez kloroformot adunk, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mosást, ezután vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítást végzünk, végül pedig az oldószert csökkentett nyomáson elpárologtatjuk. A kapott maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként etil-acetát és hexán 3:7 térfogatarányú elegyét használva. Így 1,78 g mennyiségben 4,4-difluor-1-tozil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ont kapunk.

IR-spektrum (KBr, cm^{-1}): 1724.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (δ p.p.m., CDCl_3 TMS belső standard): 2,41 (2H, m), 2,43 (3H, s), 4,09 (2H, m), 7,25 (2H, d), 7,40 (1H, m), 7,48 (2H, d), 7,55 (3H, m).

MS (EI): 351 (M^+).

3. referenciapélda - B. fluorozási módszer

(1) 2,00 g 1,2,3,4-tetrahidro-kinolin-4-on és 114 mg p-toluol-szulfonsav 30 ml ecetsav-izopropenil-éterrel készült oldatát visszafolyató hűtő alkalmazásával 2 napon át forraljuk, egyidejűleg az ecetsavat elpárologtatva. Ezután telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adagolunk, majd a reakcióelegyet etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, majd az oldószert elpárologtatjuk. A kapott maradékot kloroform, dietil-éter és hexán elegyből kristályosítjuk, 518 mg mennyiségben 4-acetoxi-1-tozil-1,2-dihidro-kinolint kapva.

¹H-NMR-spektrum (δ p.p.m., CDCl₃ TMS belső standard): 2,16 (3H, s), 2,35 (3H, s), 4,60 (2H, d), 5,43 (1H, t), 7,05 (1H, d), 7,11 (2H, d), 7,19 (1H, t), 7,32 (1H, t), 7,39 (2H, d), 7,74 (1H, d).

MS m/z (EI): 343 (M⁺).

(2) 518 mg 4-acetoxi-1-tozil-1,2-dihidro-kinolin 5 ml diglyme-mel készült oldatát visszafolyató hűtő alkalmazásával forrásba hozzuk, majd ezután cseppenként hozzáadjuk 2,62 g nátrium-klór-difluor-acetát diglyme-mel készült oldatát. Lehűtés után etil-acetátot adagolunk, majd a reakcióelegyet vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk és az oldószert elpárologtatjuk. A kapott maradékot oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként hexán és etil-acetát 4:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 225 mg mennyiségben 7b-acetoxi-1,1-difluor-3-tozil-ciklopropa[c]-1,2,3,4-tetrahidro-kinolint kapunk.

¹H-NMR-spektrum (δ p.p.m., CDCl₃ TMS belső standard): 1,99 (3H, s), 2,10 (1H, m), 2,41 (3H, s), 4,04 (1H, dd), 4,25 (1H, dd), 7,21 (1H, d), 7,28 (2H, d), 7,33 (1H, t), 7,55 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,62 (2H, d).

MS m/z (EI): 393 (M⁺).

(3) 2 ml metanol és 2 ml tetrahydrofuran elegyében feloldunk 40 mg 7b-acetoxi-1,1-difluor-3-tozil-ciklopropa[c]-1,2,3,4-tetrahidro-kinolint, majd a kapott oldathoz cseppenként hozzáadjuk 7 mg lítium-hidroxid 1 ml vízzel készült oldatát. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 napon át keverjük, majd az oldószert elpárologtatjuk. A maradékhoz vizet adunk, majd a vizes elegyet etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. Az így kapott maradékot oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként hexán és etil-acetát 4:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 27 mg mennyiségben 1-tozil-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ont kapunk.

4. referenciapéllda

3,00 1-tozil-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-on 14 ml

ecetsavval készült oldatához hozzáadunk 7 ml tömény kénsavat, majd az így kapott reakcióelegyet 60 °C-on 10 órán át melegítjük. Ezután a reakcióelegyet jeges fürdőben lehűtjük, majd kálium-hidroxiddal meglugosítjuk. Ezt követően etil-acetáttal háromszor extrahálást végzünk, majd az egyesített extraktumot vízmentes kálium-karbonát fölött szárítjuk és az oldószert elpárologtatjuk. Az ekkor kapott 4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ont további tisztítás nélkül a következő reakcióban felhasználjuk.

Az előző bekezdésben ismertetett módon frissen előállított keton és 1,55 ml trietil-amin 20 ml metilén-kloriddal készült oldatához jeges hűtés közben 1,9 g 4-nitro-benzoil-kloridot adunk, majd szobahőmérsékleten 12 órán át keverést végzünk. Ezt követően a reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk, majd egymás után 1 n vizes sósavoldattal, 1 N vizes nátrium-hidroxid-oldattal és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves fázist ezt követően vízmentes magnézium-szulfát fölött megszáritjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson elpárologtatjuk. A kapott maradékot kloroform és dietil-éter elegyből átkristályosítjuk, amikor 1,65 g mennyiségben 4,4-difluor-1-(4-nitro-benzoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ont kapunk. Az anyalugot csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a kapott maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként kloroformot használva. Így további 649 mg mennyiségben 4,4-difluor-1-(4-nitro-benzoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ont kapunk. Olvadáspont: 192-195 °C.

Elemzési eredmények a $C_{17}H_{12}N_2O_4F_2$ képlet alapján:

számított: C% = 58,96, H% = 3,49, N% = 8,09, F % = 10,97;

talált: C% = 59,00, H% = 3,62, N% = 7,93, F % = 10,91.

IR-spektrum (KBr, cm^{-1}): 1716, 1656.

1H -NMR-spektrum (δ p.p.m., $CDCl_3$ TMS belső standard): 2,73 (2H, m), 4,35 (2H, m), 6,62 (1H, m), 7,25 (1H, m), 7,33 (1H, m), 7,48 (2H, m), 8,00 (1H, m), 8,10 (2H, m).

MS m/z (EI): 346 (M^+).

5. referenciapélda

Szobahőmérsékleten 940 mg 4,4-difluor-1-(4-nitro-benzoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-on 20 ml ecetsavval készült oldatához hozzáadunk 3,07 g ón(IV)-kloridot, majd az így kapott reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 5 órán át forraljuk. Ezután a reakcióelegyet jeges fürdőben lehűtjük, majd 1 N nátrium-hidroxid-oldattal meglugosítjuk. A szerves fázis elválasztása után a vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk, majd az egyesített szerves fázist vízmentes kálium-karbonát fölött szárítjuk és az oldószert elpárologtatjuk. A kapott maradékot kloroform és hexán elegyből átkristályosítjuk, amikor 711 mg mennyiségben 1-(4-amino-benzoil)-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ont kapunk.

IR-spektrum (KBr, cm^{-1}): 1712, 1628.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (δ p.p.m., CDCl_3 TMS belső standard): 1,59 (2H, m), 2,66 (2H, m), 3,88 (1H, m), 4,24 (1H, m), 6,45 (2H, m), 6,76 (1H, m), 7,17 (2H, d), 7,24 (2H, m), 7,95 (1H, m).

MS m/z (EI): 316 (M^+).

6. referenciapélda

Jeges hűtés közben 228 mg 60 %-os nátrium-hidrid 10 ml tetrahidrofuránnal készült szuszpenziójához cseppenként hozzáadunk 0,984 ml trimetil foszfono-acetátot, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 30 percen át keverjük. Ezután $-78\text{ }^\circ\text{C}$ -on cseppenként beadagoljuk 600 mg 1-(4-amino-benzoil)-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-on 20 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát, majd a reakcióelegy hőmérsékletét 10 óra leforgása alatt $0\text{ }^\circ\text{C}$ -ra emeljük. Ezután telített vizes ammónium-klorid-oldatot és vizet adagolunk, majd kloroformmal extrahálást végzünk. Az extraktumot vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson elpárologtatjuk. A kapott maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként etil-acetát és hexán 4,5:5,5 térfogatarányú elegyét használva. Így először 170 mg mennyiségben metil (E)-[1-(4-amino-benzoil)-

-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (δ p.p.m., CDCl_3 TMS belső standard): 2,40 (2H, m), 3,18 (1H, m), 3,71 (3H, s), 3,78 (2H, m), 5,08 (1H, m), 6,42 (2H, d), 6,59 (1H, s), 6,73 (1H, d), 7,14 (1H, m), 7,20 (1H, m), 7,29 (3H, m).

MS m/z (EI): 372 (M^+).

Az eluálást tovább folytatva 536 mg mennyiségben metil (Z)-[1-(4-amino-benzoil)-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (δ p.p.m., CDCl_3 TMS belső standard): 2,50 (2H, m), 3,20 (1H, m), 3,78 (2H, m), 3,82 (3H, s), 5,05 (1H, m), 6,18 (1H, s), 6,39 (2H, d), 6,73 (1H, d), 6,97 (2H, d), 7,12 (1H, m), 7,23 (1H, m), 7,37 (1H, m).

MS m/z (EI): 372 (M^+).

7. referenciapélda

Jeges hűtés közben 734 mg 60 %-os nátrium-hidrid 70 ml tetrahidrofuránnal készült szuszpenziójához hozzáadunk 4,12 g trietil foszfonoacetátot, majd az így kapott reakcióelegyet ugyancsak jeges hűtés közben 30 percen át keverjük. Ezután beadagolunk 1,16 g 1-(4-amino-benzoil)-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ont, majd szobahőmérsékleten 3 órán át keverést végzünk. Ezt követően a reakcióelegyet jeges vízbe öntjük, majd etil-acetáttal extrahálást végzünk. Az extraktumot telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk és az oldószert elpárologtatjuk. Így 1,41 g mennyiségben etil (E) és (Z)-[1-(4-amino-benzoil)-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot kapunk.

MS (FAB): 387 ($\text{M}^+ + 1$).

8. referenciapélda

163 mg 2-fenil-benzoésav 5 ml metilén-kloriddal készült oldatához cseppenként hozzáad N,N-dimetil-formamid katalitikusan hatásos mennyiségét, majd ugyancsak cseppenként 0,165 ml oxalil-kloridot. Szobahőmérsékleten 3 órán át végzett keverést követően benzolt adagolunk, majd az oldószert elpárologtatjuk,

2-fenil-benzoosavkloridot kapva.

200 mg 1-(4-amino-benzoil)-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-on és 5 ml piridin 10 ml metilén-kloriddal készült oldatához jeges hűtés közben cseppenként hozzáadunk 10 ml, az előzőekben ismertetett módon előállított 2-fenil-benzoosav-kloridot tartalmazó metilén-kloridos oldatot, majd szobahőmérsékleten egy órán át keverést végzünk. Ezután az oldószert csökkentett nyomáson elpárologtatjuk, majd a maradékot etil-acetátban feloldjuk. Az oldatot telített vizes nátrium-klorid-oldattal, 1 N vizes sósavoldattal és végül telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk és az oldószert csökkentett nyomáson elpárologtatjuk. A kapott maradék oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként etil-acetát és hexán 2:3 térfogatarányú elegyét használva. Így 283 mg mennyiségben 4,4-difluor-1-[4-(2-fenil-benzoil-amino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ont kapunk. Ezt a terméket etil-acetát és hexán elegyéből átkristályosítjuk.

Olvadáspont: 201-2034 °C.

¹H-NMR-spektrum (δ p.p.m., CDCl₃ TMS belső standard): 2,67 (2H, m), 3,30 (1H, m), 4,21 (1H, m), 6,65 (2H, m), 6,88 (1H, s), 6,97 (2H, m), 7,19 (2H, m), 7,24 (1H, m), 7,32 - 7,47 (együtt 7H), 7,55 (1H, m), 7,88 (1H, m), 7,96 (1H, m).

MS (EI): 496 (M⁺).

9. referenciapélda

A 8. referenciapéldában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, de 2-(4-metil-fenil)-benzoosavat és (Z)-1-(4-amino-benzoil)-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ont használva 4,4-difluor-1-[4-[2-(4-metil-fenil)-benzoil-amino]-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-on állítható elő.

¹H-NMR-spektrum (δ p.p.m., CDCl₃ TMS belső standard): 2,35 (3H, s), 2,67 (2H, m), 3,50 - 4,80 (együtt 2H), 6,66 (1H, m), 6,94 (1H, s), 6,99 (2H, m), 7,18 - 7,32 (együtt 8H), 7,40 (1H, d), 7,46 (1H, m), 7,53 (1H, m), 7,86 (1H, m), 7,95 (1H, m).

MS (EI): 511 (M⁺ + 1).

1. példa

A 8. referenciapéldában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, de 396 mg 2-fenil-benzoésavat, 0,290 ml oxalil-kloridot és 620 mg metil (Z)-[1-(4-amino-benzoil)-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot használva 878 mg mennyiségben metil (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(2-fenil-benzoil-amino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot kapunk.

¹H-NMR-spektrum (δ p.p.m., CDCl₃ TMS belső standard): 2,30 - 2,80 (együtt 2H), 3,21 (1H, m), 3,83 (3H, s), 5,03 (1H, m), 6,17 (1H, s), 6,66 (1H, m), 6,91 (3H, m), 7,01 (2H, m), 7,09 (1H, t), 7,24 (1H, t), 7,33 - 7,45 (együtt 7H), 7,52 (1H, t), 7,56 (1H, t), 7,83 (1H, d).

MS (EI): 552 (M⁺).

2. példa

A 8. referenciapéldában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, de 127 mg 2-fenil-benzoésavat, 0,141 ml oxalil-kloridot és 200 mg metil (E)-[1-(4-amino-benzoil)-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot használva 287 mg mennyiségben metil (E)-[4,4-difluor-1-[4-(2-fenil-benzoil-amino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot kapunk.

¹H-NMR-spektrum (δ p.p.m., CDCl₃ TMS belső standard): 2,20 - 2,70 (együtt 2H), 3,30 (1H, m), 3,67 (3H, s), 4,98 (1H, m), 6,55 - 6,74 (együtt 2H), 6,85 - 7,70 (együtt 15H), 7,84 (1H, m).

MS (EI): 553 (M⁺ + 1)

3. példa

A 8. referenciapéldában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, de 630 mg 2-(4-metil-fenil)-benzoésavat, 0,389 ml oxalil-kloridot és 670 mg metil (Z)-[1-(4-amino-benzoil)-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot használva 556 mg mennyiségben metil (Z)-[4,4-difluor-1-[4-[2-(4-metil-fenil)-benzoil-amino]-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot kapunk.

¹H-NMR-spektrum (δ p.p.m., CDCl₃ TMS belső standard): 2,36 (3H, s), 2,40

(1H, m), 2,62 (1H, m), 3,21 (1H, m), 3,83 (3H, s), 5,04 (1H, m), 6,17 (1H, s), 6,67 (1H, d), 6,90 (1H, s), 6,94 (2H, d), 7,02 (2H, d), 7,10 (1H, t), 7,18 (2H, d), 7,22 (1H, t), 7,29 (2H, d), 7,37 (2H, m), 7,44 (1H, m), 7,52 (1H, m), 7,82 (1 H, d).

MS (EI): 566 ($M^+ + 1$).

4. példa

A 8. referenciapéldában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, de 277 mg 2-(3-metil-fenil)-benzoesavat, 0,127 ml oxalil-kloridot és 180 mg metil (Z)-[1-(4-amino-benzoil)-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot használva 249 mg mennyiségben metil (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(3-fenil-benzoil-amino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (δ p.p.m., CDCl_3 TMS belső standard): 2,29 (3H, s), 2,41 (1H, m), 2,65 (1H, m), 3,21 (1H, m), 3,83 (3H, s), 5,03 (1H, m), 6,18 (1H, s), 6,66 (1H, m), 6,85 - 7,60 (együtt 15H), 7,85 (1H, d).

MS (EI): 566 (M^+).

5. példa

A 6. referenciapéldában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, de 230 mg 4,4-difluor-1-[4-(2-fenil-benzoil-amino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ont használva 100 mg mennyiségben metil (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(2-fenil-benzoil-amino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot kapunk.

6. példa

917 mg 2-(4-metil-fenil)-benzoesav 15 ml metilén-kloriddal készült, 1 csepp dimetil-formamidot tartalmazó oldatához jeges hűtés közben hozzáadunk 4,86 ml oxalil-kloridot, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük. Ezután a reakcióelegyhez cseppenként hozzáadjuk 1,4 g etil (E)- és (Z)-[1-(4-amino-benzoil)-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetát-keverék 10 ml piridin és 10 ml metilén-klorid elegyével készült

oldatát. Ezt követően szobahőmérsékleten 13 órán át keverést végzünk, majd a reakcióelegyhez vizet adunk. A vizes elegyet etil-acetáttal extraháljuk, majd az extraktumot 1 N vizes sósavoldattal, 1 n vizes nátrium-hidroxid-oldattal és végül telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk és az oldószert elpárologtatjuk. A kapott maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként n-hexán és etil-acetát 2:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 260 mg mennyiségben etil (Z)-[4,4-difluor-1-[4-[2-(4-metil-fenil)-benzoil-amino]-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot [6(a). vegyület], illetve 290 mg mennyiségben etil (E)-[4,4-difluor-1-[4-[2-(4-metil-fenil)-benzoil-amino]-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot [6.(b) vegyület] kapunk.

6(a). vegyület:

Z-forma

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (δ p.p.m., CDCl_3 TMS belső standard): 1,34 (3H, t), 2,39 (3H, s), 2,40 (2H, m), 3,10 - 3,30 (1H, m), 4,29 (2H, q), 4,90 - 5,10 (1H, m), 6,17 (1H, s), 6,66 (1H, d), 6,80 - 7,60 (együtt 14H), 7,82 (1H, d).

MS (FAB): 581 ($\text{M}^+ + 1$).

6(b). vegyület:

(E)-forma

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (δ p.p.m., CDCl_3 TMS belső standard): 1,23 (3H, t), 2,35 (3H, s), 2,40 (2H, m), 3,19 (1H, m), 4,13 (2H, m), 5,02 (1H, m), 6,59 (1H, s), 6,66 (1H, d), 6,80 - 7,60 (együtt 14H), 7,82 (1H, d).

MS (FAB): 581 ($\text{M}^+ + 1$).

7. példa

857 mg metil (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(2-fenil-benzoil-amino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetát 10 ml metanollal készült oldatához jeges hűtés közben cseppenként hozzáadjuk 195 mg lítium-hidroxid-monohidrát 2 ml vízzel készült oldatát, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 7 órán át keverjük. Ezután az oldószert csökkentett nyomáson elpá-

rologtatjuk, majd a maradékhoz 1 N vizes sósavoldatot adunk, ezt követően pedig kloroformmal extrahálást végzünk. Az extraktumot vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson elpárologtatjuk. A maradékot etil-acetát és hexán elegyéből átkristályosítjuk, 633 mg mennyiségben (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(2-fenil-benzoil-amino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavat kapva.

Olvadáspont: 224-225 °C.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (δ p.p.m., CDCl_3 TMS belső standard): 2,41 (1H, m), 2,67 (1H, m), 3,24 (1H, m), 3,68 (1H, m), 5,00 (1H, m), 6,19 (1H, s), 6,67 (1H, m); 6,92 (2H, m), 6,98 (3H, m), 7,10 (1H, m), 7,24 (1H, d), 7,30 - 7,50 (együtt 8H), 7,53 (1H, m), 7,80 (1H, m).

MS (EI): 538 (M^+).

8. példa

A 7. példában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, de kiindulási anyagként 280 mg mennyiségben metil (E)-[4,4-difluor-1-[4-(2-fenil-benzoil-amino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot használva 187 mg mennyiségben (E)-[4,4-difluor-1-[4-(2-fenil-benzoil-amino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavat kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (δ p.p.m., CDCl_3 TMS belső standard): 2,41 (2H, m), 3,10 - 3,50 (együtt 2H), 4,99 (1H, m), 6,59 (1H, s), 6,67 (1H, m), 6,89 (2H, m), 7,08 (2H, m), 7,17 (1H, m), 7,24 - 7,48 (együtt 8H), 7,52 (1H, m), 7,73 (1H, m).

MS (EI): 538 (M^+).

9. példa

A 7. példában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, de kiindulási anyagként 527 mg mennyiségben metil (Z)-[4,4-difluor-1-[4-[2-(4-metil-fenil)-benzoil-amino]-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot használva 460 mg mennyiségben (Z)-[4,4-difluor-1-[4-[2-(4-metil-fenil)-benzoil-amino]-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavat kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (δ p.p.m., CDCl_3 TMS belső standard): 2,35 (3H, s), 2,50 -

3,80 (együtt 4H), 5,02 (1H, m), 6,20 (1H, s), 6,69 (1H, m), 6,90 - 7,48 (együtt 14H), 7,52 (1H, m), 7,80 (1H, d).

MS (EI): 552 (M^+).

10. példa

A 7. példában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, de kiindulási anyagként 240 mg mennyiségben metil (Z)-[4,4-difluor-1-[4-[2-(3-metil-fenil)-benzoil-amino]-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot használva 210 mg mennyiségben (Z)-[4,4-difluor-1-[4-[2-(3-metil-fenil)-benzoil-amino]-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavat kapunk. $^1\text{H-NMR}$ -spektrum (δ p.p.m., CDCl_3 TMS belső standard): 2,35 (3H, s), 2,35 - 2,80 (együtt 3H), 3,20 (1H, m), 5,02 (1H, m), 6,19 (1H, s), 6,69 (1H, m), 6,85 - 7,60 (együtt 15H), 7,81 (1H, m).

MS (EI): 552 (M^+).

11. példa

Jeges hűtés közben 318 mg mennyiségben (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(2-fenil-benzoil-amino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsav és 96 mg 1-hidroxi-benzotriazol 10 ml metilén-klorid és 10 ml acetonitril elegyével készült oldatához cseppenként hozzáadjuk 136 mg 1-etil-3-[3-(dimetil-amino)-propil]-karbodiimid-hidroklorid 10 ml metilén-kloriddal készült oldatát, majd ezután 0,079 ml N-metil-piperazint adagolunk. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át keverjük, majd 1 N vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk hozzá. Ezután kloroformmal extrahálást végzünk, majd az extraktumot vízmentes kálium-karbonát fölött szárítjuk és az oldószert elpárologtatjuk. A kapott maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként kloroform és metanol 95:5 térfogatarányú elegyét használva. Így 308 mg mennyiségben a megfelelő szabad bázist kapjuk. Ezt azután feloldjuk metanolban, majd hidrokloridsóvá alakítjuk 4 N etil-acetátos sósavoldat adagolása útján. Ezután az oldószert csökkentett nyomáson elpárologtatjuk, majd a kapott maradékot metanol és dietil-éter elegyből átkristályosítjuk. Így 185 mg

mennyiségben (Z)-4'-[[4,4-difluor-5-(4-metil-1-piperazinil)-karbonil-metilén-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-fenil-benzanilid]-hidrokloridot kapunk.

Olvadáspont: 194-197 °C.

¹H-NMR-spektrum (δ p.p.m., DMSO-d₆ TMS belső standard): 2,42 (2H, m), 2,81 (3H, s), 2,82 - 3,28 (együtt 4H), 3,36 - 3,70 (együtt 3H), 4,09 (1H, m), 4,43 (1H, m), 4,86 (1H, m), 6,77 (1H, s), 6,82 (1H, m), 7,01 (2H, m), 7,20 (1H, t), 7,25 - 7,41 (együtt 8H), 7,47 (2H, m), 7,56 (3H, m), 10,35 (1H, m), 11,13 (1H, m).

MS (EI): 621 (M⁺ +1)

12. példa

A 11. példában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, de kiindulási anyagként 94 mg mennyiségben (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(2-fenil-benzoil-amino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavat és 90 mg piperazint használva 70 mg mennyiségben színtelen amorf csapadék formájában (Z)-4'-[[4,4-difluor-5-[(1-piperazinil-karbonil)-metilén]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-fenil-benzanilid-hidrokloridot kapunk.

¹H-NMR-spektrum (δ p.p.m., DMSO-d₆ TMS belső standard): 2,42 (2H, m), 3,02 - 3,22 (együtt 5H), 3,60 - 3,92 (együtt 4H), 4,87 (1H, m), 6,77 (1H, s), 6,82 (1H, m), 7,01 (2H, m), 7,20 (1H, m), 7,25 - 7,41 (együtt 8H), 7,47 (2H, m), 7,51 - 7,62 (együtt 3H), 9,30 (1H, m), 10,34 (1H, s).

MS (EI): 606 (M⁺)

13. példa

A 11. példában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, de kiindulási anyagként 196 mg mennyiségben (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(2-fenil-benzoil-amino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavat és 56 mg 4-(dimetil-amino)-piperidint használva, majd a kapott nyers terméket kloroform és dietil-éter elegyéből átkristályosítva 160 mg mennyiségben (Z)-4'-[[4,4-difluor-5-[[4-(dimetil-amino)-piperidino]-karbonil]-metilén]-2,3,4,5-tetrahidro-

-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-fenil-benzanilid-hidrokloridot kapunk.

Olvadáspont: 230 °C hőmérsékleten vagy ennél magasabb értéken bomlás.

¹H-NMR-spektrum (δ p.p.m., DMSO-d₆ TMS belső standard): 1,39 - 1,80 (együtt 2H), 2,07 (2H, m), 2,41 (2H, m), 2,66 (1H, m), 2,72 (6H, s), 2,95 - 3,20 (együtt 2H), 3,43 (1H, m), 4,04 (1H, m), 4,52 (1H, m), 4,86 (1H, m), 6,78 (1H, s), 6,81 (1H, m), 7,01 (2H, m), 7,19 (1H, m), 7,26 - 7,43 (együtt 8H), 7,44 - 7,60 (együtt 5H), 10,35 (1H, s), 10,41 (1H, m).

MS (EI): 649 (M⁺ +1).

14. példa

A 11. példában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, de 275 mg mennyiségben (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(2-fenil-benzoil-amino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavat és 0,063 ml 2-(amino-metil)-piridint használva 190 mg mennyiségben színtelen amorf csapadék formájában (Z)-4'-[[4,4-difluor-5-[N-(2-piridil-metil)-karbonil]-metilén]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-fenil-benzanilid-hidrokloridot kapunk.

¹H-NMR-spektrum (δ p.p.m., CDCl₃ TMS belső standard): 2,32 (1H, m), 2,73 (1H, m), 3,20 (1H, m), 4,89 (3H, m), 6,41 (1H, m), 6,59 (1H, m), 6,85 - 7,10 (együtt 6H), 7,23 (1H, m), 7,30 - 7,50 (együtt 7H), 7,53 (1H, m), 7,70 (1H, m), 7,80 (1H, m), 7,89 (1H, m), 8,23 (1H, m), 8,45 (1H, m), 8,58 (1H, m).

MS (EI): 629 (M⁺ +1).

15. példa

A 11. példában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, de 250 mg mennyiségben (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(2-fenil-benzoil-amino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavat és 76 mg N,N,N'-trimetil-etilén-diamint használva, majd a kapott nyers terméket etanol és dietil-éter elegyéből átkristályosítva 190 mg mennyiségben (Z)-4'-[4,4-difluor-5-[N-(2-dimetil-amino-etil)-N-metil-karbonil-metilén]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-fenil-benzanilid-hidrokloridot kapunk.

Olvadáspont: 157-160 °C.

¹H-NMR-spektrum (δ p.p.m., DMSO-d₆ TMS belső standard): 2,41 (2H, m), 2,80 (6H, m), 3,08 (3H, s), 3,25 (2H, m), 3,55 - 4,00 (együtt 3H), 4,86 (1H, m), 6,79 (2H, m), 7,00 (2H, m), 7,19 (1H, m), 7,24 - 7,41 (együtt 8H), 7,46 (3H, m), 7,54 (5H, m), 10,34 (1H, s), 10,64 (1H, m).

MS (EI): 622 (M⁺)

16. példa

A 11. példában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, de 160 mg (E)-[4,4-difluor-1-[4-(2-fenil-benzoil-amino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavat és 0,043 ml N-metil-piperazint használva 90 mg mennyiségben szintelen amorf csapadék formájában (E)-4'-[[4,4-difluor-5-(4-metil-1-piperazinil)-karbonil-metilén-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-fenil-benzanilid-hidrokloridot kapunk.

¹H-NMR-spektrum (δ p.p.m., DMSO-d₆ TMS belső standard): 2,23 - 2,45 (együtt 2H), 2,70 - 3,25 (együtt 7H), 3,35 - 3,80 (együtt 3H), 4,08 (1H, m), 4,36 (1H, m), 4,91 (1H, m), 6,72 (1H, m), 6,97 - 7,59 (együtt 17H), 10,36 (1H, m), 10,72 (1H, m).

MS (EI): 620 (M⁺ +1).

17. példa

A 11. példában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, de 226 mg (Z)-[4,4-difluor-1-[4-[2-(4-metil-fenil)-benzoil-amino]-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavat és 0,054 ml N-metil-1-piperazint használva 160 mg mennyiségben szintelen amorf csapadék formájában (Z)-4'-[[4,4-difluor-5-(4-metil-piperazinil)-karbonil-metilén-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-(4-metil-fenil)-benzanilid-hidrokloridot kapunk.

¹H-NMR-spektrum (δ p.p.m., DMSO-d₆ TMS belső standard): 2,28 (3H, s), 2,45 (2H, m), 2,82 (3H, m), 2,83 - 3,25 (együtt 4H), 3,36 - 3,65 (együtt 3H), 4,09 (1H, m), 4,45 (1H, m), 4,86 (1H, m), 6,77 (1H, s), 6,83 (1H, m), 7,02 (2H, m), 7,13 (2H, d), 7,20 (1H, t), 7,27 (2H, d), 7,32 (1H, t), 7,36 - 7,47 (4H, m), 7,48 - 7,59 (3H, m), 10,36 (1H, m), 10,90 (1H, m).

MS (EI): 634 (M^+)

18. példa

A 11. példában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, de 203 mg (Z)-[4,4-difluor-1-[4-[2-(4-metil-fenil)-benzoil-amino]-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavat és 0,045 ml 2-(amino-metil)-piridint használva 150 mg mennyiségben szintelen amorf csapadék formájában (Z)-4'-[[4,4-difluor-5-[N-(2-piridil-metil)-karbonil-metilén]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-(3-metil-fenil)-benzanilid-hidrokloridot kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (δ p.p.m., DMSO- d_6 TMS belső standard): 2,27 (3H, s), 2,38 (1H, m), 2,67 (1H, m), 3,07 (1H, m), 4,65 (2H, m), 4,87 (1H, m), 6,63 (1H, s), 6,77 (1H, m), 7,03 (2H, m), 7,10 - 7,20 (együtt 3H), 7,24 - 7,34 (együtt 3H), 7,35 - 7,59 (együtt 7H), 7,75 (2H, m), 8,30 (1H, m), 8,75 (1H, m), 9,17 (1H, m), 10,33 (1H, s).

MS (EI): 642 (M^+)

19. példa

A 11. példában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, de 210 mg mennyiségben (Z)-[4,4-difluor-1-[4-[3-metil-fenil)-benzoil-amino]-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavat és 0,055 ml N-metil-1-piperazint használva 140 mg mennyiségben szintelen amorf csapadék formájában (Z)-4'-[[4,4-difluor-5-(4-metil-piperazinil)-karbonil-metilén]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-(3-metil-fenil)-benzanilid-hidrokloridot kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (δ p.p.m., DMSO- d_6 TMS belső standard): 2,21 (3H, s), 2,45 (2H, m), 2,83 (3H, s), 2,84 - 3,20 (együtt 4H), 3,38 - 3,69 (együtt 3H), 4,10 (1H, m), 4,44 (1H, m), 4,86 (1H, m), 6,77 (1H, s), 6,82 (1H, m), 7,01 (2H, m), 7,09 (1H, m), 7,19 (4H, m), 7,26 - 7,41 (3H, m), 7,45 (2H, m), 7,50 - 7,60 (3H, m), 10,34 (1H, m), 10,71 (1H, m).

MS (EI): 634 (M^+).

20. példa

200 mg etil (Z)-[1-[4-[2-(4-metil-fenil)-benzoil-amino]-benzoil]-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetát metil-amin és metanol 4:6 térfogatarányú elegyéből 5 ml-rel készült oldatát 50 °C-on lezárt csőben 2 órán át keverjük, majd az oldószert elpárologtatjuk. Az így kapott maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként kloroform és metanol 40:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 150 mg mennyiségben (Z)-4'-[[4,4-difluor-5-(N-metil-karbamoil-metilén)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-(4-metil-fenil)-benzanilidet kapunk.

¹H-NMR-spektrum (δ p.p.m., DMSO-d₆ TMS belső standard): 2,27 (3H, s), 2,35 (2H, m), 2,64 (3H, d), 3,00 (1H, m), 4,90 (1H, m), 6,48 (1H, s), 6,75 (1H, d), 7,03 (1H, d), 7,12 (2H, d), 7,20 - 7,60 (együtt 11H), 8,23 (1H, d), 10,30 (1H, s).

MS (FAB): 566 (M⁺ + 1).

21. példa

A 20. példában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, de 200 mg mennyiségben kiindulási anyagként etil (E)-[1-[4-[2-(4-metil-fenil)-benzoil-amino]-benzoil]-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavat használva 180 mg mennyiségben (E)-4'-[[4,4-difluor-5-(N-metil-karbamoil-metil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-(4-metil-fenil)-benzanilidet kapunk.

Olvadáspont: 256-258 °C.

¹H-NMR-spektrum (δ p.p.m., DMSO-d₆ TMS belső standard): 2,28 (3H, s), 2,40 (2H, m), 2,62 (3H, d), 3,06 (1H, m), 4,82 (1H, m), 6,68 (1H, s), 6,71 (1H, d), 7,10 - 7,60 (együtt 15H), 8,41 (1H, d), 10,29 (1H, s).

MS (FAB): 566 (M⁺ + 1).

22. példa

Jeges hűtés közben 70 mg 60 %-os nátrium-hidrid 20 ml tetrahydrofuranal készült szuszpenziójához hozzáadunk 0,28 ml dietil ciano-metil-foszfónátot,

majd az így kapott elegyet 30 percen át keverjük. Ezután a reakcióelegyhez hozzáadunk 220 mg 4'-[(4,4-difluor-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-(4-metil-fenil)-benzanilidet, majd jeges hűtés közben 3 órán át és ezután szobahőmérsékleten egy órán át keverést végzünk. Ezt követően a reakcióelegyet jeges vízbe öntjük, majd a vizes elegyet etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumot telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk és az oldószert elpárologtatjuk. A kapott maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, n-hexán és etil-acetát 4:1 és 3:1 közötti térfogatarányú elegyeit használva eluálószerként. Az eluátumból kapott maradékot végül kloroform és n-hexán elegyből átkristályosítjuk, amikor 100 mg mennyiségben (Z)- és (E)-4'-[(5-ciano-metilén-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-(4-metil-fenil)-benzanilidet kapunk.

22(a) vegyület:

(Z) forma

Olvadáspont: 113-135 °C.

¹H-NMR-spektrum (δ p.p.m., CDCl₃ TMS belső standard): 2,36 (3H, s), 2,50 (2H, m), 3,25 (1H, m), 5,05 (1H, m), 5,79 (1H, s), 6,72 (1H, d), 6,90 - 7,60 (együtt 14H), 7,74 (1H, d).

MS (FAB): 534 (M⁺ + 1)

22(b)vegyület:

(E) forma

Olvadáspont: 202-205 °C.

¹H-NMR-spektrum (δ p.p.m., CDCl₃ TMS belső standard): 2,34 (3H, s), 2,50 (2H, m), 3,25 (1H, m), 5,05 (1H, m), 6,20 (1H, s), 6,75 (1H, d), 7,0 - 7,6 (együtt 14H), 7,74 (1H, d).

MS (FAB): 534 (M⁺ + 1).

23. példa

250 mg (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(2-fenil-benzoil-amino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsav és 75 mg 1-hidroxi-benzotriazol 10 ml

metilén-klorid és 5 ml acetonitril elegyével készült oldatához jeges hűtés közben hozzáadunk 107 mg 1-etil-3-[3-(dimetil-amino)-propil]-karbodiimid-hidrokloridot, majd ezután 0,088 ml N-etil-piperazint adagolunk. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át keverjük, majd 1 N vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk hozzá. Ezután kloroformmal extrahálást végzünk, majd az extraktumot vízmentes kálium-karbonát fölött szárítjuk és az oldószert elpárologtatjuk. A kapott maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként kloroform és metanol 97:3 térfogatarányú elegyét használva. Az ekkor 293 mg mennyiségben kapott szabad bázist metanolban feloldjuk, majd hidrokloridsót képzünk 4 N etil-acetátos sósavoldat adagolása útján. Végül az oldószert csökkentett nyomáson elpárologtatjuk, majd a kapott maradékot etil-acetát és dietil-éter elegyből átkristályosítjuk. Így 221 mg mennyiségben (Z)-4'-[[5-[(4-etil-1-piperazinil)-karbonil-metilén]-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-fenil-benzanilid-hidrokloridot kapunk.

Olvadáspont: 189-191 °C.

¹H-NMR-spektrum (δ p.p.m., DMSO-d₆ TMS belső standard): 1,27 (3H, t), 2,41 (2H, m), 2,78 - 3,30 (együtt 6H), 3,52 (2H, m), 3,64 (1H, m), 4,10 (1H, m), 4,46 (1H, m), 4,86 (1H, m), 6,77 (1H, s), 6,82 (1H, m), 7,01 (2H, m), 7,20 (1H, m), 7,24 - 7,41 (együtt 8H), 7,43 - 7,51 (együtt 2H), 7,52 - 7,58 (együtt 3H), 10,34 (1H, s), 11,15 (1H, m).

MS (FAB): 635 (M⁺ + 1).

24. példa

250 mg (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(2-fenil-benzoil-amino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsav és 75 mg 1-hidroxi-benzotriazol 10 ml metilén-klorid és 5 ml acetonitril elegyével készült oldatához jeges hűtés közben hozzáadunk 107 mg 1-etil-3-[3-(dimetil-amino)-propil]-karbodiimid-hidrokloridot, majd ezután 0,088 ml N-metil-homopiperazint adagolunk. Az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át keverjük, majd 1 N vizes

nátrium-hidroxid-oldatot adunk hozzá. Ezután kloroformmal extrahálást végzünk, majd az extaktumot vízmentes kálium-karbonát fölött szárítjuk és az oldószert elpárologtatjuk. A kapott maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként kloroform és metanol 90:10 térfogatarányú elegyét használva. Az ekkor 240 mg mennyiségben kapott szabad bázist metanolban feloldjuk, majd hidrokloridsóvá alakítjuk 4 N etil-acetátos sósavoldat adagolása útján. Az oldószert csökkentett nyomáson elpárologtatjuk, majd a kapott maradékot etanol és dietil-éter elegyével összekeverjük. Így 222 mg mennyiségben színtelen amorf csapadék formájában (Z)-4'-[[4,4-difluor-5-[[[(4-metil-hexahidro-1,4-diazepin-1-il)-karbonil]-metilén-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-fenil-benzanilid]-hidrokloridot kapunk.

Elemzési eredmények a $C_{38}H_{36}N_4O_3F_2 \cdot HCl \cdot 0,4H_2O$ képlet alapján:

számított: C% = 67,28, H% = 5,62, N% = 8,26, Cl% = 5,23, F% = 5,60;

talált: C% = 67,27, H% = 5,55, N% = 8,32, Cl% = 5,36, F% = 5,59.

1H -NMR-spektrum (δ p.p.m., DMSO- d_6 TMS belső standard): 2,05 - 2,34 (együtt 2H), 2,35 - 2,55 (együtt 2H), 2,79 (3H, s), 2,92 - 4,08 (együtt 9H), 4,86 (1H, m), 6,74 - 6,89 (együtt 2H), 7,01 (2H, m), 7,19 (1H, m), 7,25 - 7,41 (együtt 8H), 7,42 - 7,52 (együtt 2H), 7,53 - 7,60 (együtt 3H), 10,35 (1H, s), 10,84 (1H,m).

MS (FAB): 635 ($M^+ + 1$).

25. példa

250 mg (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(2-fenil-benzoil-amino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsav és 75 mg 1-hidroxi-benzotriazol 10 ml metilén-klorid és 5 ml acetonitril elegyével készült oldatához jeges hűtés közben hozzáadunk 107 mg 1-etil-3-[3-(dimetil-amino)-propil]-karbodiimid-hidrokloridot, majd 0,074 ml N,N-dimetil-etilén-diamint adagolunk. Az így kapott reakcióelegyet ezután szobahőmérsékleten egy éjszakán át keverjük, majd 1 N vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk hozzá. Ezt követően kloroformmal extrahálást végzünk, majd az extraktumot vízmentes kálium-karbonát fölött szárítjuk és az

oldószerrel elpárologtatjuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként kloroform és metanol 94:6 térfogatarányú elegyét használva. Az így 261 mg mennyiségben kapott szabad bázist ezután metanolban feloldjuk, majd hidrokloridsót képzünk 4 N etil-acetátos sósavoldat adagolása útján. Ezután az oldószerrel csökkentett nyomáson elpárologtatjuk, majd a kapott maradékhoz kloroform és dietil-éter elegyét adjuk. Így 200 mg mennyiségben színtelen amorf csapadék formájában (Z)-4'-[[4,4-difluor-5-[[N-(2-dimetil-amino)-etil]-karbamoil]-metilén]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-fenil-benzanilid]-hidrokloridot kapunk.

¹H-NMR-spektrum (δ p.p.m., DMSO-d₆ TMS belső standard): 2,39 (1H, m), 2,65 (1H, m), 2,81 (6H, s), 3,09 (1H, m), 3,16 (2H, m), 3,49 (2H, m), 4,88 (1H, m), 6,53 (1H, s), 6,77 (1H, m), 7,02 (2H, m), 7,17 (1H, m), 7,24 - 7,41 (együtt 9H), 7,42 - 7,51 (együtt 2H), 7,52 - 7,60 (együtt 2H), 8,60 (1H, t), 9,99 (1H, m), 10,31 (1 H, s).

MS (FAB): 609 (M⁺ + 1).

26. példa

A 23. példában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, de 250 mg (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(3-fenil-benzoil-amino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavat és 0,097 ml N-benzil-piperazint használva és a terméket acetonitril és dietil-éter elegyéből átkristályosítva 200 mg mennyiségben (Z)-4'-[[5-[(4-benzil-1-piperazinil)-karbonil-metilén]-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-fenil-benzanilid]-hidrokloridot kapunk. Olvadáspont: 164-169 °C.

¹H-NMR-spektrum (δ p.p.m., DMSO-d₆ TMS belső standard): 2,41 (2H, m), 2,84 - 3,25 (együtt 4H), 3,30 - 3,46 (együtt 2H), 3,63 (1H, m), 4,02 (1H, m), 4,33 - 4,51 (3H, m), 4,87 (1H, m), 6,76 (1H, s), 6,81 (1H, m), 7,00 (2H, m), 7,19 (1H, m), 7,24 - 7,41 (együtt 8H), 7,42 - 7,77 (együtt 10H), 10,33 (1H, s), 11,19 (1H, m).

MS (FAB): 697 (M⁺ + 1).

27. példa

A 24. példában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, de 250 mg (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(2-fenil-benzoil-amino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavat és 0,089 ml N,N-dimetil-1,3-propán-diamint használva 245 mg mennyiségben színtelen amorf csapadék formájában (Z)-4'-[[4,4-difluor-5-[[N-(3-dimetil-amino-propil)-karbamoil]-metilén]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-fenil-benzanilid-hidrokloridot kapunk.

¹H-NMR-spektrum (δ p.p.m., DMSO-d₆ TMS belső standard): 1,81 - 1,92 (együtt 2H), 2,39 (1H, m), 2,67 (1H, m), 2,73 (6H, s), 2,96 - 3,30 (együtt 5H), 4,88 (1H, m), 6,52 (1H, s), 6,76 (1H, m), 7,02 (2H, m), 7,12 - 7,41 (együtt 9H), 7,42 - 7,51 (együtt 3H), 7,52 - 7,60 (együtt 2H), 8,51 (1H, t), 10,32 (1H, s), 10,59 (1H, m).

MS (FAB): 623 (M⁺ + 1).

28. példa

A 24. példában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, de 220 mg (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(2-fenil-benzoil-amino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavat és 205mg homopiperazint használva 220 mg mennyiségben színtelen amorf csapadék formájában (Z)-4'-[[5-[hexahidro-[(1,4-diazepin-1-il-karbonil]-metilén]-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-fenil-benzanilid-hidrokloridot kapunk.

¹H-NMR-spektrum (δ p.p.m., DMSO-d₆ TMS belső standard): 1,97 - 2,10 (együtt 2H), 2,41 (2H, m), 3,16 (5H, m), 3,50 - 3,92 (együtt 5H); 4,87 (1H, m), 6,76 - 6,86 (együtt 2H), 7,01 (2H, m), 7,20 (1H, m), 7,24 - 7,41 (együtt 8H), 7,43 - 7,61 (együtt 5H), 8,96 (1H, m), 10,34 (1H, s).

MS (FAB): 621 (M⁺ + 1)

29. példa

A 8. referenciapéldában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, de 427 mg 2-(2-metil-fenil)-benzoesavat, 0,233 ml oxalil-kloridot és 500 mg (Z)-[1-(4-amino-benzoil)-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ace-

tátot használva 603 mg mennyiségben metil (Z)-4,4-difluor-1-[4-[2-(2-metil-fenil)-benzoil]-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot kapunk.

¹H-NMR-spektrum (δ p.p.m., CDCl₃ TMS belső standard): 2,06 (3H, s), 2,27 - 2,75 (együtt 2H), 3,24 (1H, m), 3,83 (3H, s), 5,01 (1H, m), 6,17 (1H, s), 6,65 (1H, m), 6,84 (2H, d), 6,99 (2H, d), 7,07 (1H, t), 7,09 (1H, s), 7,20 - 7,39 (együtt 7H), 7,50 (1H, t), 7,56 (1H, t), 8,07 (1H, d).

MS (FAB): 567 (M⁺ + 1).

30. példa

500 mg metil (Z)-[1-(4-amino-benzoil)-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetát és 0,373 ml trietil-amin 5 ml metilén-kloriddal készült oldatához jeges hűtés közben cseppenként hozzáadunk 0,210 ml 2-metil-benzoil-kloridot, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük. Ezután a reakcióelegyhez telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk, majd metilén-kloriddal extrahálást végzünk. Az extraktumot vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson elpárologtatjuk. A kapott maradékot oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként etil-acetát és hexán 1:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 651 mg mennyiségben metil (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(2-metil-benzoil)-amino]-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot kapunk.

Elemzési eredmények a C₂₈H₂₄N₂O₄F₂ képlet alapján:

számított: C% = 68,56, H% = 4,93, N% = 5,71, F% = 7,75;

talált: C% = 68,33, H% = 4,95, N% = 5,71, F% = 7,73.

¹H-NMR-spektrum (δ p.p.m., CDCl₃ TMS belső standard): 2,02 - 2,82 (együtt 2H), 2,47 (3H, s), 3,21 (1H, m), 3,83 (3H, s), 5,06 (1H, m), 6,21 (1H, s), 6,73 (1H, d), 7,12 - 7,50 (együtt 12H).

MS (EI): 490 (M⁺).

31. példa

A 30. példában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, de 500 mg

metil (Z)-[1-(4-amino-benzoil)-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot és 0,210 ml 2-metox-benzoil-kloridot használva 644 mg mennyiségben metil (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(2-metoxi-benzoil)-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (δ p.p.m., CDCl_3 TMS belső standard): 2,26 - 2,84 (együtt 2H), 3,26 (1H, m), 3,83 (3H, s), 4,03 (3H, s), 5,03 (1H, m), 6,21 (1H, s), 6,73 (1H, m), 7,02 (1H, d), 7,09 - 7,28 (együtt 5H), 7,37 (1H, d), 7,50 (3H, m), 8,23 (1H, m), 9,84 (1H, m).

MS (EI): 506 ($\text{M}^+ + 1$).

32. példa

A 8. referenciapéldában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, de 500 mg metil (Z)-[1-(4-amino-benzoil)-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot és 245 mg 2-etoxi-benzooesavat használva 697 mg mennyiségben metil (Z)-[1-[4-(2-etoxi-benzoil)-amino]-benzoil-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (δ p.p.m., CDCl_3 TMS belső standard): 1,61 (3H, t), 2,32 - 2,82 (együtt 2H), 3,24 (1H, m), 3,84 (3H, s), 4,26 (2H, q), 5,03 (1H, m), 6,22 (1H, s), 6,73 (1H, m), 7,02 (1H, d), 7,06 - 7,18 (együtt 4H), 7,24 (1H, t), 7,37 (1H, d), 7,47 (3H, m), 8,24 (1H, m), 10,12 (1H, m).

MS (EI): 521 ($\text{M}^+ + 1$).

33. példa

A 8. referenciapéldában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, de 500 mg metil (Z)-[1-(4-amino-benzoil)-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot és 264 mg 2-izopropoxi-benzooesavat használva 693 mg mennyiségben metil (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(2-izopropoxi-benzoil)amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (δ p.p.m., CDCl_3 TMS belső standard): 1,50 (6H, d), 2,35 - 2,82 (együtt 2H), 3,23 (1H, m), 3,84 (3H, s), 4,82 (1H, m), 5,07 (1H, m), 6,22 (1H, s), 6,73 (1H, m), 7,00 (1H, d), 7,08 - 7,18 (együtt 4H), 7,24 (1H, t), 7,38

(1H, d), 7,47 (3H, m), 8,24 (1H, m), 10,25 (1H, m).

MS (FAB): 521 ($M^+ + 1$).

34. példa

A 30. példában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, de 600 mg metil (Z)-[1-(4-amino-benzoil)-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot és 0,238 ml 3-metoxi-benzoil-kloridot használva 787 mg mennyiségben metil (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(3-metoxi-benzoil)-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (δ p.p.m., CDCl_3 TMS belső standard): 2,30 - 2,82 (együtt 2H), 3,26 (1H, m), 3,84 (3H, s), 3,85 (3H, s), 5,05 (1H, m), 6,21 (1H, s), 6,72 (1H, m), 7,02 (1H, d), 7,06 - 7,19 (együtt 4H), 7,24 (1H, t), 7,31 - 7,40 (együtt 4H), 7,46 (2H, d), 8,85 (1H, s).

MS (FAB): 506 ($M^+ + 1$).

35. példa

A 30. példában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, de 600 mg metil (Z)-[1-(4-amino-benzoil)-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot és 0,214 ml 2-klór-benzoil-kloridot használva 820 mg mennyiségben metil (Z)-[1-[4-(2-klór-benzoil)-amino]-benzoil-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (δ p.p.m., CDCl_3 TMS belső standard): 2,27 - 2,82 (együtt 2H), 3,26 (1H, m), 3,83 (3H, s), 5,04 (1H, m), 6,21 (1H, s), 6,73 (1H, m), 7,10 - 7,20 (együtt 3H), 7,26 (1H, t), 7,34 - 7,50 (együtt 6H), 7,72 (1H, d), 7,98 (1H, s).

MS (EI): 510, 512 (M^+).

36. példa

A 30. példában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, de 600 mg metil (Z)-[1-(4-amino-benzoil)-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot 0,214 ml 3-klór-benzoil-kloridot használva 820 mg mennyiségben metil (Z)-[1-[4-(3-klór-benzoil)-amino]-benzoil-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (δ p.p.m., CDCl_3 TMS belső standard): 2,27 - 2,82 (együtt 2H), 3,26 (1H, m), 3,84 (3H, s), 5,06 (1H, m), 6,21 (1H, s), 6,71 (1H, m), 7,07 - 7,17 (együtt 3H), 7,24 (1H, t), 7,36 - 7,47 (együtt 4H), 7,71 (1H, d), 7,82 (1H, s), 7,94 (1H, s).

MS (EI): 510, 512 (M^+).

37. példa

A 8. referenciapéldában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, de 300 mg metil (Z)-[1-(4-amino-benzoil)-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot és 0,214 ml 2-nitro-benzooesavat használva 3,75 g mennyiségben metil (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(2-nitro-benzoil)-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (δ p.p.m., CDCl_3 -DMSO- d_6 TMS belső standard): 2,25 - 2,82 (együtt 2H), 3,24 (1H, m), 3,83 (3H, s), 5,04 (1H, m), 6,24 (1H, s), 6,75 (1H, m), 7,10 - 7,20 (együtt 3H), 7,14 (1H, t), 7,38 (1H, m), 7,52 (2H, d), 7,57 - 7,67 (együtt 2H), 7,72 (1H, t), 8,08 (1H, d), 10,09 (1H, s).

MS (FAB): 522 ($\text{M}^+ + 1$).

38. példa

4,00 g metil (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(2-nitro-benzoil)-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetát 100 ml etil-acetáttal készült szuszpenziójához hozzáadunk 10,4 g ón(II)-klorid-monohidrátot, majd az így kapott reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 3 órán át forraljuk. Ezt követően a reakcióelegyhez jeges hűtés közben telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk, majd a kicsapódott oldhatatlan anyagot Celite márkanevű szűrőanyagot alkalmazva kiszűrjük. A szűrletet vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, majd az oldószert elpárologtatjuk. A maradék etanol és dietil-éter elegyből végzett kristályosításakor szintelen amorf csapadékként 1,79 g mennyiségben metil (Z)-[1-[4-(2-amino-benzoil)-amino]-benzoil-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (δ p.p.m., DMSO- d_6 TMS belső standard): 2,39 - 2,56

(együtt 2H), 3,12 (1H, m), 3,76 (3H, s), 4,87 (1H, m), 6,28 (2H, s), 6,56 (1H, t), 6,73 (1H, d), 6,76 (1H, s), 6,85 (1H, m), 7,05 (2H, d), 7,17 - 7,23 (együtt 2H), 7,31 (1H, t), 7,41 (1H, d), 7,53 - 7,62 (együtt 3H), 10,09 (1H, s).

MS (FAB): 492 ($M^+ + 1$).

39. példa

1,10 g metil (Z)-[1-[4-(2-amino-benzoil)-amino]-benzoil-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetát 10 ml ecetsavval készült oldatához hozzákeverünk 511 mg acetoni-acetont, majd az így kapott reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 2 órán át forraljuk. Ezt követően az oldószert elpárologtatjuk, majd a maradékhoz vizet adunk. A kapott vizes elegyet kloroform és metanol elegyével extraháljuk. A kapott szerves fázist bepároljuk, majd a maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként kloroform és metanol 97:3 térfogatarányú elegyét használva. Az így kapott vegyületete végül etil-acetát és hexán elegyből kristályosítjuk, amikor 500 mg mennyiségben metil (Z)-[4,4-difluor-1-[4-[2-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-benzoil-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (δ p.p.m., CDCl_3 TMS belső standard): 2,28 - 2,80 (együtt 2H), 3,22 (1H, m), 3,83 (3H, s), 5,02 (1H, m), 6,20 (1H, s), 6,70 (1H, m), 7,08 - 7,16 (együtt 3H), 7,24 - 7,31 (együtt 3H), 7,38 (1H, d), 7,44 (1H, d), 7,57 - 7,66 (együtt 2H), 7,82 (1H, m), 8,09 (1H, s), 8,20 (1H, s), 8,34 (1H, s).

MS (EI): 569 (M^+).

40. példa

A 8. referenciapéldában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, de 948 mg metil (Z)-[1-(4-amino-benzoil)-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot és 530 mg 2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-benzoesavat használva 1,23 g mennyiségben metil (Z)-[4,4-difluor-1-[4-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-benzoil]-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (δ p.p.m., CDCl_3 TMS belső standard): 1,97 (6H, m), 2,28 - 2,80 (együtt 2H), 3,22 (1H, m), 3,83 (3H, s), 5,04 (1H, m), 6,08 (2H, s), 6,20 (1H, s), 6,64 - 6,74 (együtt 2H), 6,96 - 7,30 (együtt 7H), 7,37 (1H, d), 7,56 - 7,68 (együtt 2H), 8,37 (1H, d).

MS (FAB): 544 ($\text{M}^+ + 1$).

41. példa

222 mg 2-(1H-imidazol-1-il)-benzoesav és 160 mg 1-hidroxi-benzotriazol 10 ml metilén-kloriddal készült oldatához jeges hűtés közben cseppenként hozzáadjuk 227 mg 1-etil-3-[3-(dimetil-amino)-propil]-karbodiimid-hidroklorid 10 ml metilén-kloriddal készült oldatát. Ezt követően 400 mg metil (Z)-[1-(4-amino-benzoil)-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot adagolunk, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 napon át keverjük. Ezután a reakcióelegyhez 1 N nátrium-hidroxid-oldatot adunk, majd kloroformmal extrahálást végzünk. Az extraktumot vízmentes kálium-karbonát fölött szárítjuk, majd az oldószert elpárologtatjuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként kloroform és metanol 95:5 térfogatarányú elegyét használva. Így 270 mg mennyiségben (Z)-[4,4-difluor-1-[4-[2-(1H-imidazol-1-il)-benzoil]-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (δ p.p.m., CDCl_3 TMS belső standard): 2,28 - 2,82 (együtt 2H), 3,22 (1H, m), 3,83 (3H, s), 5,03 (1H, m), 6,20 (1 H, s), 6,69 (1H, m), 7,03 - 7,41 (együtt 11H), 7,53 - 7,64 (együtt 2H), 7,66 (1H, s), 7,83 (1H, d).

MS (FAB): 543 ($\text{M}^+ + 1$).

42. példa

A 8. referenciapéldában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, de 4.31 g metil (Z)-[1-(4-amino-benzoil)-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot és 3,0 g 2-(2-etil-1H-imidazol-1-il)-benzoesavat használva 5,0 g mennyiségben metil (Z)-[1-[4-[2-(2-etil-1H-imidazol-1-il)-benzoil]-amino]-benzoil-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ace-

tátot kapunk.

Olvadáspont: 230-231 °C.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (δ p.p.m., DMSO- d_6 TMS belső standard): 1,04 (2H, t), 2,40 (2H, q), 3,11 (1H, széles), 3,74 (3H, s), 4,86 (1H, széles), 6,70 - 6,85 (együtt 3H), 10,4 (1H, s).

MS (FAB): 571 ($M^+ + 1$).

43. példa

A 8. referenciapéldában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, de 600 mg metil (Z)-[1-(4-amino-benzoil)-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot és 266 mg o-tolul-ecetsava használva 683 mg mennyiségben metil (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(2-metil-fenil)-acetil-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (δ p.p.m., CDCl_3 TMS belső standard): 2,29 (3H, s), 2,35 - 2,80 (együtt 2H), 3,23 (1H, m), 3,70 (2H, s), 3,82 (3H, s), 5,04 (1H, m), 6,15 (1H, s), 6,67 (1H, m), 6,93 (1H, s), 7,06 - 7,14 (együtt 3H), 7,17 - 7,29 (együtt 6H), 7,36 (1H, d).

MS (FAB): 505 ($M^+ + 1$).

44. példa

A 8. referenciapéldában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, de 500 mg metil (Z)-[1-(4-amino-benzoil)-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot és 245 mg 2-metoxi-fenil-ecetsavat használva 665 mg mennyiségben metil (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(2-metoxi-fenil)-acetil-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (δ p.p.m., CDCl_3 TMS belső standard): 2,26 - 2,80 (együtt 2H), 3,23 (1H, m), 3,67 (2H, s), 3,82 (3H, s), 3,91 (3H, s), 5,04 (1H, m), 6,17 (1H, s), 6,67 (1H, m), 6,93 - 7,01 (együtt 2H), 7,04 - 7,13 (együtt 3H), 7,19 - 7,38 (együtt 6H), 7,76 (1H, s).

MS (FAB): 521 ($M^+ + 1$).

45. példa

A 30. példában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, de 600 mg metil (Z)-[1-(4-amino-benzoil)-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot és 0,261 ml 2-(trifluor-metil)-benzoil-kloridot használva 861 mg mennyiségben metil (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(2-(trifluor-metil)-benzoil-amino)-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot kapunk.

¹H-NMR-spektrum (δ p.p.m., CDCl₃ TMS belső standard): 2,30 - 2,82 (együtt 2H), 3,24 (1H, m), 3,83 (3H, s), 5,04 (1H, m), 6,21 (1H, s), 6,73 (1H, m), 7,09 - 7,19 (együtt 3H), 7,26 (1H, t), 7,36 - 7,44 (együtt 3H), 7,53 - 7,66 (együtt 4H), 7,74 (1H, d).

MS (EI): 544 (M⁺).

46. példa

A 30. példában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, de 600 mg metil (Z)-[1-(4-amino-benzoil)-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot és 0,337 ml 1-naftoil-kloridot használva 860 mg mennyiségben metil (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(1-naftil-karbonil)-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot kapunk.

¹H-NMR-spektrum (δ p.p.m., CDCl₃ TMS belső standard): 2,25 - 2,81 (együtt 2H), 3,29 (1H, m), 3,84 (3H, s), 5,03 (1H, m), 6,22 (1H, s), 6,74 (1H, m), 7,13 - 7,21 (együtt 3H), 7,27 (1H, t), 7,39 (1H, d), 7,44 - 7,57 (együtt 4H), 7,69 (1H, d), 7,72 (1H, s), 7,89 (1H, m), 7,97 (1H, d), 8,29 (1H, m).

MS (FAB): 527 (M⁺ + 1).

47. példa

A 8. referenciapéldában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, de 600 mg metil (Z)-[1-(4-amino-benzoil)-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot és 222 mg 1-metil-2-pirrol-karbonsavat használva 480 mg mennyiségben metil (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(1-metil-2-pirrolil)-karbonil-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot kapunk.

¹H-NMR-spektrum (δ p.p.m., CDCl₃ TMS belső standard): 2,28 - 2,82 (együtt

2H), 3,24 (1H, m), 3,83 (3H, s), 3,93 (3H, s), 5,04 (1H, m), 6,11 (1H, m), 6,19 (1H, s), 6,66 (1H, m), 6,72 (1H, m), 6,77 (1H, m), 7,08 - 7,18 (együtt 3H), 7,23 (1H, t), 7,36 - 7,40 (együtt 3H), 7,65 (1H, s).

MS (EI): 479 (M^+).

48. példa

A 8. referenciapéldában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, de 600 mg metil (Z)-[1-(4-amino-benzoil)-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot és 252 mg 3-metil-2-tiofén-karbonsavat használva 722 mg mennyiségben metil (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(3-metil-2-tienil)-karbonil-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (δ p.p.m., CDCl_3 TMS belső standard): 2,42 (1H, m), 2,55 (3H, s), 2,68 (1H, m), 3,26 (1H, m), 3,83 (3H, s), 5,05 (1H, m), 6,19 (1H, s), 6,72 (1H, m), 6,93 (1H, d), 7,11 (1H, t), 7,16 (2H, d), 7,24 (1H, t), 7,32 (1H, d), 7,36 (1H, d), 7,40 (2H, d), 7,49 (1H, d).

MS (FAB): 497 ($M^+ + 1$).

49. példa

A 8. referenciapéldában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, de 500 mg metil (Z)-[1-(4-amino-benzoil)-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot és 169 mg 3-metil-2-furán-karbonsavat használva 414 mg mennyiségben metil (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(3-metil-2-furil)-karbonil-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (δ p.p.m., CDCl_3 TMS belső standard): 2,22 - 2,20 (együtt 2H), 2,41 (3H, s), 3,23 (1H, m), 3,83 (3H, s), 5,05 (1H, m), 6,19 (1H, s), 6,38 (1H, s), 6,71 (1H, m), 7,10 (1H, t), 7,15 (2H, d), 7,23 (1H, t), 7,32 - 7,40 (együtt 2H), 7,45 (1H, d), 8,02 (1H, s).

MS (FAB): 481 ($M^+ + 1$).

50. példa

A 8. referenciapéldában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, de 269 mg 2,3-dimetoxi-benzoésavat és 500 mg metil (Z)-[1-(4-amino-benzoil)-4,4-

-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot használva 711 mg mennyiségben metil (Z)-[1-[4-(2,3-dimetoxi-benzoil)-amino]-benzoil-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (δ p.p.m., CDCl_3 TMS belső standard): 2,27 - 2,20 (együtt 2H), 3,27 (1H, m), 3,84 (3H, s), 3,92 (3H, s), 3,96 (3H, s), 5,07 (1H, m), 6,22 (1H, s), 6,73 (1H, m), 7,08 - 7,26 (együtt 6H), 7,38 (1H, d), 7,49 (2H, d), 7,74 (1H, d), 10,07 (1H, s).

MS (FAB): 537 ($\text{M}^+ + 1$).

51. példa

A 30. példában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, de 296 mg 2,6-dimetoxi-benzoészav-kloridot és 500 mg metil (Z)-[1-(4-amino-benzoil)-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot használva 677 mg mennyiségben metil (Z)-[1-[4-(2,6-dimetoxi-benzoil)-amino]-benzoil-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (δ p.p.m., CDCl_3 TMS belső standard): 2,30 - 2,80 (együtt 2H), 3,24 (1H, m), 3,81 (6H, s), 3,83 (3H, s), 5,07 (1H, m), 6,20 (1H, s), 6,58 (2H, d), 6,74 (1H, d), 7,11 - 7,18 (együtt 3H), 7,26 (1H, d), 7,31 (1H, t), 7,38 (1H, d), 7,40 - 7,52 (együtt 4H).

MS (FAB): 537 ($\text{M}^+ + 1$).

52. példa

A 8. referenciapéldában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, de 280 mg 1-fenil-ciklopentil-karbonsavat és 500 mg metil (Z)-[1-(4-amino-benzoil)-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot használva 533 mg mennyiségben metil (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(1-fenil-ciklopentil-karbonil)-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (δ p.p.m., CDCl_3 TMS belső standard): 1,71 (2H, m), 1,85 (2H, m), 2,07 (2H, m), 2,20 - 2,80 (együtt 4H), 3,21 (1H, m), 3,81 (3H, s), 5,03 (1H, m), 6,13 (1H, s), 6,67 (1H, d), 6,78 (1H, s), 7,05 (2H, d), 7,09 (1H, t), 7,14

(2H, d), 7,22 (1H, t), 7,26 - 7,41 (együtt 6H).

MS (FAB): 545 ($M^+ + 1$).

53. példa

A 8. referenciapéldában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, de 302 mg 2-piperidino-benzoosavat és 500 mg metil (Z)-[1-(4-amino-benzoil)-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot használva 711 mg mennyiségben metil (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(2-piperidino-benzoil)-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (δ p.p.m., CDCl_3 TMS belső standard): 1,65 (2H, m), 1,77 (4H, m), 2,24 - 2,80 (együtt 2H), 2,97 (4H, m), 3,25 (1H, m), 3,84 (3H, s), 5,07 (1H, m), 6,23 (1H, s), 6,74 (1H, d), 7,11 (1H, t), 7,17 (2H, d), 7,21 - 7,31 (együtt 3H), 7,38 (1H, d), 7,47 (1H, t), 7,57 (2H, d), 8,23 (1H, d), 12,67 (1 H, s).

MS (FAB): 560 ($M^+ + 1$).

54. példa

A 7. példában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, de 600 mg metil (Z)-[4,4-difluor-1-[4-[2-(2-metil-fenil)-benzoil]-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot használva 500 mg mennyiségben metil (Z)-[4,4-difluor-1-[4-[2-(2-metil-fenil)-benzoil]-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavat kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (δ p.p.m., CDCl_3 -DMSO- d_6 , TMS belső standard): 2,07 (3H, s), 2,23 - 2,84 (együtt 2H), 3,21 (1H, m), 5,00 (1H, m), 6,20 (1H, s), 6,64 (1 H, m), 6,88 (2H, d), 7,00 (2H, d), 7,15 - 7,39 (együtt 9H), 7,47 - 7,59 (együtt 2H), 8,02 (1H, d).

MS (FAB): 553 ($M^+ + 1$).

55. példa

A 7. példában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, de 650 mg metil (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(2-metil-benzoil)-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot használva 566 mg mennyiségben metil (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(2-metil-benzoil)-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-

-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavat kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (δ p.p.m., CDCl_3 TMS belső standard): 2,15 - 3,00 (együtt 2H), 2,43 (3H, s), 3,35 (1H, m), 5,02 (1H, m), 6,20 (1H, s), 6,75 (1H, m), 7,08 - 7,49 (együtt 12H), 7,67 (1H, széles).

MS (EI): 476 (M^+).

56. példa

A 7. példában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, de 600 mg metil (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(2-metoxi-benzoil)-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot használva 566 mg mennyiségben metil (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(2-metoxi-benzoil)-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavat kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (δ p.p.m., CDCl_3 TMS belső standard): 2,2 - 2,8 (együtt 2H), 3,26 (1H, m), 4,03 (3H, s), 5,03 (1H, m), 6,21 (1H, s), 6,73 (1H, m), 7,02 (1H, d), 7,09 7,28 (együtt 5H), 7,37 (1H, d), 7,50 (3H, m), 8,23 (1H, m), 9,84 (1H, m).

MS (EI): 493 ($\text{M}^+ + 1$).

57. példa

A 7. példában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, de 695 mg metil (Z)-[1-[4-(2-etoxi-benzoil)-amino]-benzoil-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot használva 670 mg mennyiségben (Z)-[1-[4-(2-etoxi-benzoil)-amino]-benzoil-4,4-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavat kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (δ p.p.m., CDCl_3 TMS belső standard): 1,59 (3H, t), 2,28 - 2,90 (együtt 2H), 3,28 (1H, m), 4,22 (2H, q), 5,03 (1H, m), 6,27 (1H, s), 6,73 (1H, m), 6,93 (1H, d), 7,06 - 7,18 (együtt 4H), 7,24 (1H, t), 7,26 - 7,30 (együtt 4H), 8,22 (1H, d), 10,16 (1H, m).

MS (FAB): 507 ($\text{M}^+ + 1$).

58. példa

A 7. példában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, de 683 mg

metil (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(2-izopropoxi-benzoil)-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot használva 499 mg mennyiségben (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(2-izopropoxi-benzoil)-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavat kapunk.

¹H-NMR-spektrum (δ p.p.m., CDCl₃ TMS belső standard): 1,47 (6H, d), 2,28 - 2,86 (együtt 2H), 3,28 (1H, m), 4,79 (1H, m), 5,07 (1H, m), 6,27 (1H, s), 6,73 (1H, m), 6,98 (1H, d), 7,06 - 7,20 (együtt 4H), 7,24 (1H, t), 7,39 (1H, d), 7,41 - 7,50 (együtt 4H), 8,21 (1H, m), 10,26 (1H, m).

MS (FAB): 521 (M⁺ + 1).

59. példa

A 7. példában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, de 787 mg metil (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(3-metoxi-benzoil)-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot használva 673 mg mennyiségben (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(3-metoxi-benzoil)-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavat kapunk.

¹H-NMR-spektrum (δ p.p.m., CDCl₃-DMSO-d₆, TMS belső standard): 2,25 - 2,92 (együtt 2H), 3,22 (1H, m), 3,86 (3H, s), 5,04 (1H, m), 6,24 (1H, s), 6,71 (1H, m), 7,03 - 7,13 (együtt 2H), 7,15 (1H, d), 7,22 (1H, t), 7,34 - 7,40 (együtt 2H), 7,44-7,48 (együtt 2H), 7,60 (2H, d), 9,34 (1H, s).

MS (FAB): 493 (M⁺ + 1).

60. példa

A 7. példában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, de 787 mg metil (Z)-[1-[4-(2-klór-benzoil)-amino]-benzoil-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot használva 688 mg mennyiségben (Z)-[1-[4-(2-klór-benzoil)-amino]-benzoil-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavat kapunk.

¹H-NMR-spektrum (δ p.p.m., CDCl₃-DMSO-d₆, TMS belső standard): 2,15 - 2,82 (együtt 2H), 3,22 (1H, m), 5,03 (1H, m), 6,24 (1H, s), 6,72 (1H, m), 7,09 - 7,20 (együtt 3H), 7,25 (1H, t), 7,32 - 7,48 (együtt 4H), 7,50 - 7,65 (együtt 3H),

9,85 (1H, s).

MS (FAB): 497, 499 ($M^+ + 1$).

61. példa

A 7. példában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, de 782 mg metil (Z)-[1-[4-(3-klór-benzoil)-amino]benzoil-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot használva 631 mg mennyiségben (Z)-[1-[4-(3-klór-benzoil)-amino]benzoil-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavat kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (δ p.p.m., CDCl_3 -DMSO- d_6 , TMS belső standard): 2,43 (1H, m), 2,69 (1H, m), 3,24 (1H, m), 5,03 (1H, m), 6,24 (1H, s), 6,71 (1H, m), 7,09 (1H, t), 7,14 (2H, d), 7,22 (1H, t), 7,34 - 7,43 (együtt 2H), 7,48 (1H, d), 7,59 (2H, d), 7,81 (1H, d), 7,93 (1H, s), 9,53, (1H, s).

MS (FAB): 497, 499 ($M^+ + 1$).

62. példa

A 7. példában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, de 730 mg metil (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(2-nitro-benzoil)-amino]benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot használva 389 mg mennyiségben (Z)-4,4-difluor-1-[4-(2-nitro-benzoil)-amino]benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavat kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (δ p.p.m., DMSO- d_6 TMS belső standard): 2,46 (2H, m), 3,11 (1H, m), 4,88 (1H, m), 6,68 (1H, s), 6,84 (1H, m), 7,09 (2H, d), 7,21 (1H, t), 7,31 (1H, t), 7,38 (1H, d), 7,50 (2H, d), 7,74 - 7,80 (együtt 2H), 7,86 (1H, t), 8,14 (1H, d), 10,74 (1H, s), 13,18 (1H, széles).

MS (FAB): 478 ($M^+ + 1$).

63. példa

A 7. példában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, de 600 mg metil (Z)-[1-[4-(2-amino-benzoil)-amino]benzoil-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot használva 370 mg mennyiségben (Z)-[1-[4-(2-amino-benzoil)-amino]benzoil-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzaze-

pin-5-ilidén]-ecetsavat kapunk.

¹H-NMR-spektrum (δ p.p.m., DMSO-d₆ TMS belső standard): 2,46 (2H, m), 3,11 (1H, m), 3,33 (2H, széles), 4,87 (1H, m), 6,56 (1H, t), 6,65 (1H, s), 6,76 (1H, d), 6,83 (1H, m), 7,06 (2H, d), 7,14 - 7,24 (együtt 2H), 7,30 (1H, t), 7,38 (1H, d), 7,56 (2H, d), 10,04 (1H, s), 13,20 (1H, széles).

MS (FAB): 478 (M⁺ + 1).

64. példa

A 7. példában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, de 500 mg metil (Z)-4,4-difluor-1-[4-[2-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-benzoil]-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot használva 500 mg mennyiségben metil (Z)-4,4-difluor-[1-[4-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavat kapunk.

¹H-NMR-spektrum (δ p.p.m., CDCl₃ TMS belső standard): 1,95 (6H, m), 2,24 - 2,84 (együtt 2H), 3,24 (1H, m), 5,04 (1H, m), 6,08 (2H, s), 6,25 (1H, s), 6,68 - 6,80 (együtt 2H), 7,03 - 7,30 (együtt 7H), 7,38 (1H, d), 7,57 - 7,67 (együtt 2H), 8,35 (1H, d).

MS (FAB): 555 (M⁺).

65. példa

A 7. példában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, de 767 mg metil (Z)-4,4-difluor-1-[4-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-benzoil]-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot használva 767 mg mennyiségben (Z)-[4,4-difluor-1-[4-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavat kapunk.

¹H-NMR-spektrum (δ p.p.m., DMSO-d₆ TMS belső standard): 2,44 (1H, m), 3,10 (1H, m), 4,86 (1H, m), 6,66 (1H, s), 6,82 (1H, m), 7,03 (2H, d), 7,19 (1H, t), 7,30 (1H, t), 7,34 - 7,46 (együtt 3H), 7,58 - 7,74 (együtt 4H), 8,07 (1H, s), 8,88 (1H, s), 10,47 (1H, s), 10,19 (1H, m).

MS (FAB): 530 (M⁺ + 1).

66. példa

A 7. példában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, de 270 mg metil (Z)-[4,4-difluor-1-[4-[2-(1H-imidazol-1-il)-benzoil]-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot használva 115 mg mennyiségben (Z)-[4,4-difluor-1-[4-[2-(1H-imidazol-1-il)-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavat kapunk.

¹H-NMR-spektrum (δ p.p.m., CDCl₃ TMS belső standard): 2,44 (2H, m), 3,09 (1H, m), 4,86 (1H, m), 6,66 (1H, s), 6,82 (1H, m), 6,97 (1H, s), 7,04 (2H, d), 7,19 (1H, t), 7,23 - 7,43 (együtt 5H), 7,52 - 7,70 (együtt 4H), 7,78 (1H, s), 10,49 (1H, s), 13,18 (1H, széles).

MS (FAB): 529 (M⁺ + 1).

67. példa

A 7. példában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, de 4,50 g metil (Z)-[4,4-difluor-1-[4-[2-(2-etil-1H-imidazol-1-il)-benzoil]-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot használva 4,50 g mennyiségben (Z)-[4,4-difluor-1-[4-[2-(2-etil-1H-imidazol-1-il)-benzoil]-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavat kapunk.

¹H-NMR-spektrum (δ p.p.m., CDCl₃ TMS belső standard): 1,04 (3H, t), 2,41 (2H, q), 3,08 (1H, széles), 4,86 (1H, széles), 6,03 (1H, s), 10,42 (1H, s).

MS (FAB): 529 (M⁺ + 1).

68. példa

A 7. példában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, de 647 mg metil (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(2-metil-fenil)-acetil-amino]-benzoil]-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot használva 517 mg mennyiségben (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(2-metil-fenil)-acetil-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavat kapunk.

¹H-NMR-spektrum (δ p.p.m., CDCl₃-DMSO-d₆, TMS belső standard): 2,32 (3H, s), 2,35 - 2,82 (együtt 2H), 3,22 (1H, m), 3,68 (2H, s), 5,02 (1H, m), 6,20 (1H, s), 6,67 (1H, m), 7,05 - 7,13 (együtt 3H), 7,14 - 7,26 (együtt 5H), 7,34 -

7,39 (együtt 3H), 8,53 (1H, s).

MS (FAB): 491 ($M^+ + 1$).

69. példa

A 7. példában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, de 660 mg metil (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(2-metoxi-fenil)-acetil-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot használva 596 mg mennyiségben (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(2-metoxi-fenil)-acetil-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavat kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (δ p.p.m., DMSO- d_6 TMS belső standard): 2,44 (2H, m), 3,10 (1H, m), 3,60 (2H, s), 3,73 (3H, s), 4,86 (1H, m), 6,63 (1H, s), 6,80 (1H, m), 6,88 (1H, t), 6,95 (1H, d), 7,02 (1H, d), 7,12 - 7,50 (együtt 8H), 10,16 (1H, s), 13,20 (1H, széles).

MS (FAB): 507 ($M^+ + 1$)

70. példa

A 7. példában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, de 830 mg metil (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(2-(trifluor-metil-benzoil)-amino)-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot használva 751 mg mennyiségben (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(2-(trifluor-metil-benzoil)-amino)-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavat kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (δ p.p.m., DMSO- d_6 TMS belső standard): 2,46 (2H, m), 3,11 (1H, m), 4,89 (1H, m), 6,68 (1H, s), 6,85 (1H, m), 7,09 (2H, m), 7,20 (1H, t), 7,31 (1H, t), 7,47 - 7,59 (együtt 2H), 7,67 - 7,74 (együtt 2H), 7,78 (1H, t), 7,84 (1H, d), 10,63 (1H, s), 13,17 (1H, széles).

MS (FAB): 531 ($M^+ + 1$).

71. példa

A 7. példában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, de 760 mg metil (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(1-naftil-karbonil)-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot használva 555 mg mennyiségben (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(1-naftil-karbonil)-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzaze-

pin-5-ilidén]-ecetsavat kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (δ p.p.m., CDCl_3 -DMSO- d_6 , TMS belső standard): 2,24 - 2,90 (együtt 2H), 3,23 (1H, m), 5,04 (1H, m), 6,25 (1H, s), 6,74 (1H, m), 7,13 - 7,21 (együtt 3H), 7,25 (1H, t), 7,39 (1H, d), 7,47 - 7,57 (együtt 3H), 7,62 - 7,71 (együtt 3H), 7,89 (1H, m), 7,94 (1H, d), 8,29 (1H, m), 9,95 (1H, s).

MS (FAB): 513 ($\text{M}^+ + 1$).

72. példa

A 7. példában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, de 445 mg metil (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(1-metil-2-pirrolil)-karbonil-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot használva 332 mg mennyiségben (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(1-metil-2-pirrolil)-karbonil-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavat kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (δ p.p.m., CDCl_3 -DMSO- d_6 , TMS belső standard): 2,35 - 2,82 (együtt 2H), 3,21 (1H, m), 3,94 (3H, s), 5,04 (1H, m), 6,10 (1H, t), 6,23 (1H, s), 6,70 (1H, m), 6,76 (1H, br), 6,87 (1H, m), 7,07 - 7,17 (együtt 3H), 7,22 (1H, t), 7,37 (2H, d), 7,50 (2H, d), 8,72 (1H, s).

MS (FAB): 466 ($\text{M}^+ + 1$).

73. példa

A 7. példában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, de 700 mg metil (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(3-metil-2-tienil)-karbonil-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot használva 656 mg mennyiségben (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(3-metil-2-tienil)-karbonil-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavat kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (δ p.p.m., CDCl_3 -DMSO- d_6 , TMS belső standard): 2,25 - 2,89 (együtt 2H), 2,53 (3H, s), 3,24 (1H, m), 5,04 (1H, m), 6,23 (1H, s), 6,71 (1H, m), 6,92 (1H, d), 7,12 (1H, t), 7,15 (2H, d), 7,23 (1H, t), 7,33 (1H, d), 7,38 (1H, d), 7,47 (2H, d), 8,40 (1H, s).

MS (FAB): 483 ($\text{M}^+ + 1$).

74. példa

A 7. példában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, de 404 mg metil (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(3-metil-2-furil-karbonil)-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot használva 316 mg mennyiségben (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(3-metil-2-furil)-karbonil-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavat kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (δ p.p.m., CDCl_3 -DMSO- d_6 , TMS belső standard): 2,28 - 2,84 (együtt 2H), 2,41 (3H, s), 3,23 (1H, m), 5,06 (1H, m), 6,23 (1H, s), 6,39 (1H, s), 6,70 (1H, m), 7,07 (1H, t), 7,15 (2H, d), 7,22 (1H, t), 7,37 (2H, m), 7,49 (1H, d), 8,33 (1H, s).

MS (FAB): 467 ($M^+ + 1$).

75. példa

A 7. példában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, de 770 mg metil (Z)-[1-[4-(2,3-dimetoxi-benzoil)-amino]-benzoil-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot használva 770 mg mennyiségben (Z)-[1-[4-(2,3-dimetoxi-benzoil)-amino]-benzoil-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavat kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (δ p.p.m., DMSO- d_6 TMS belső standard): 2,45 (2H, m), 3,11 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,84 (3H, s), 4,87 (1H, m), 6,66 (1H, s), 6,84 (1H, m), 7,03 - 7,23 (együtt 6H), 7,30 (1H, t), 7,38 (1H, d), 7,55 (2H, d), 10,31 (1H, s), 13,17 (1H, s).

MS (FAB): 523 ($M^+ + 1$).

76. példa

A 7. példában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, de 660 mg metil (Z)-[1-[4-(2,6-dimetoxi-benzoil)-amino]-benzoil-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot használva 512 mg mennyiségben (Z)-[1-[4-(2,6-dimetoxi-benzoil)-amino]-benzoil-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavat kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (δ p.p.m., DMSO- d_6 TMS belső standard): 2,50 (2H, m),

3,10 (1H, m), 3,73 (6H, s), 4,89 (1H, m), 6,66 (1H, s), 6,71 (2H, d), 6,83 (1H, m), 7,04 (2H, d), 7,20 (1H, t), 7,26 - 7,41 (együtt 3H), 7,52 (2H, d), 10,30 (1H, s), 13,21 (1H, m).

MS (FAB): 523 ($M^+ + 1$).

77. példa

A 7. példában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, de 525 mg metil (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(1-fenil-ciklopentil-karbonil)-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot használva 459 mg mennyiségben (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(1-fenil-ciklopentil-karbonil)-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavat kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (δ p.p.m., DMSO- d_6 TMS belső standard): 1,53 - 1,73 (együtt 4H), 1,88 (2H, m), 2,43 (2H, m), 2,60 (2H, m), 3,08 (1H, m), 4,84 (1H, m), 6,56 (1H, s), 6,77 (1H, d), 6,98 (2H, d), 7,14 (1H, t), 7,16 - 7,50 (együtt 9H), 9,23 (1H, s), 13,24 (1H, m).

MS (FAB): 531 ($M^+ + 1$).

78. példa

A 7. példában ismertetett módszerhez hasonló módon eljárva, de 700 mg metil (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(2-piperidino-benzoil)-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot használva 403 mg mennyiségben (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(2-piperidino-benzoil)-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavat kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (δ p.p.m., CDCl_3 TMS belső standard): 1,64 (2H, m), 1,77 (4H, m), 2,24 - 2,85 (együtt 2H), 2,96 (4H, m), 3,25 (1H, m), 5,06 (1H, m), 6,28 (1H, s), 6,74 (1H, m), 7,11 - 7,34 (együtt 6H), 7,39 (1H, d), 7,47 (1H, t), 7,57 (2H, m), 8,22 (1H, d), 12,73 (1H, s).

MS (FAB): 546 ($M^+ + 1$).

79. példa

1,153 g (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(2-fenil-benzoil-amino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavat 10 ml metilén-klorid és 10 ml

acetonitril elegyével készült oldatához jéges hűtés közben cseppenként hozzáadjuk 493 mg 1-etil-3-[3-(dimetil-amino)-propil]-karbodiimid-hidroklorid 10 ml metilén-kloriddal készült oldatát, majd ezután 296 mg N-hidroxi-szukcinimidet adagolunk és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyhez vizet adunk, majd a vizes elegyet kloroformmal extraháljuk. Az extraktumot vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, majd az oldószert elpárologtatjuk. A kapott maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként etil-acetát és hexán 1:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 1,27 g mennyiségben a megfelelő reakcióképes észtert kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (δ p.p.m., CDCl_3 TMS belső standard): 2,56 (2H, m), 2,88 (4H, széles), 3,29 (1H, m), 4,98 (1H, m), 6,38 (1H, s), 6,69 (1 H, m), 6,81 - 7,06 (együtt 5H), 7,15 (1H, m), 7,25 - 7,58 (együtt 1 OH), 7,85 (1H, m).

MS m/z (FAB): 636 ($\text{M}^+ + 1$).

Az előző bekezdésben ismertetett módjára előállított reakcióképes észterből 835 mg 20 ml tetrahidrofuránnal készült oldatához hozzáadjuk 99 mg nátrium-bór-hidridet, majd az így kapott reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 napon át keverjük. Ezt követően vizet adagolunk, majd a vizes elegyet kloroformmal extraháljuk. Az extraktumot vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, majd az oldószert elpárologtatjuk. A kapott maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként etil-acetát és hexán 1:1 térfogatarányú elegyét használva. Így 538 mg mennyiségben (Z)-2-[1-[4-(2-bifenil-karbonil-amino)-benzoil]-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-etanolt kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (δ p.p.m., CDCl_3 TMS belső standard): 1,83 (1H, m), 2,12 - 2,50 (együtt 2H), 3,31 (1H, m), 4,60 - 4,80 (együtt 3H), 6,14 (1H, m), 6,62 (1H, m), 6,82 - 7,16 (együtt 6H), 7,20 - 7,58 (együtt 8H), 7,83 (1H, m).

MS m/z (FAB): 525 ($\text{M}^+ + 1$).

80. példa

215 mg (Z)-2-[1-[4-(2-bifenil-karbonil-amino)-benzoil]-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-etanol és 0,114 ml trietil-amin 20 ml metilén-kloriddal készült oldatához jeges hűtés közben cseppenként hozzáadunk 0,0349 ml metán-szulfonil-kloridot, majd 30 perc elteltével 10 ml N,N-dimetil-formamidot. Ezt követően az alacsony forráspontú oldószert elpárologtatjuk, majd a maradékhoz 0,455 ml N-metil-piperazint adunk. Ezután 90 °C-on egy éjszakán át keverést végzünk, majd az oldószert elpárologtatjuk. A kapott maradékot összekeverjük 1 N vizes nátrium-hidroxid-oldattal, majd kloroformmal extrahálást végzünk. Az extraktumot vízmentes kálium-karbonát fölött szárítjuk, majd az oldószert elpárologtatjuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként kloroform és metanol 95:5 térfogatarányú elegyét használva. Az ekkor 176 mg mennyiségben kapott szabad bázist ezután metanolban feloldjuk, majd hidrokloridsóvá alakítjuk 4 N etil-acetátos sósavoldattal. Az oldószert csökkentett nyomáson elpárologtatjuk, majd a kapott maradékot benzol és dietil-éter elegyből átkristályosítjuk. Így 143 mg mennyiségben (Z)-4'-[[4,4-difluor-5-[2-(4-metil-1-piperazinil)-etilidén]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-fenil-benzanilid]-dihidrokloridot kapunk.

Olvadáspont: 159-162 °C.

¹H-NMR-spektrum (δ p.p.m., DMSO-d₆ TMS belső standard): 2,15 - 2,65 (együtt 2H), 2,83 (3H, s), 3,10 - 3,95 (együtt 8H), 4,17 (1H, m), 4,56 (1H, m), 6,40 (1H, m), 6,82 (1H, m), 7,01 (2H, m), 7,21 (1H, m), 7,24 - 7,60 (együtt 13H), 10,34 (1H, s), 11,55 (1H, m).

MS m/z (FAB): 607 (M⁺ + 1).

81. példa

220 mg (Z)-2-[1-[4-(2-bifenil-karbonil-amino)-benzoil]-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-etanol és 0,117 ml trietil-amin 10 ml metilén-kloriddal készült oldatához jeges hűtés közben cseppenként hozzáadunk

0,036 ml metán-szulfonil-kloridot, majd 30 perc elteltével 10 ml N,N-dimetil-formamidot. Ezután az alacsony forráspontú oldószert elpárologtatjuk, majd 0,350 ml pirrolidint adagolunk. Az így kapott reakcióelegyet 90 °C-on egy éjszakan át keverjük, majd az oldószert elpárologtatjuk. A maradékhoz 1 N vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk, majd kloroformmal extrahálást végzünk. Az extraktumot vízmentes kálium-karbonát fölött szárítjuk, majd az oldószert elpárologtatjuk. A kapott maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás tisztításnak vetjük alá, eluálószerként kloroform és metanol 95:5 térfogatarányú elegyét használva. Az ekkor 158 mg mennyiségben kapott szabad bázist feloldjuk metanolban, majd hidrokloridsóvá alakítjuk 4 N etil-acetátos sósavoldattal. Az oldószert csökkentett nyomáson elpárologtatjuk, majd a kapott maradékot acetonitril és dietil-éter elegyéből átkristályosítjuk. Így 61 mg mennyiségben szintelen amorf csapadék formájában (Z)-4'-[[4,4-difluor-5-[2-(1-pirrolidinil)-etilidén]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-fenil-benzanilid-hidrokloridot kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (δ p.p.m., DMSO- d_6 TMS belső standard): 1,82 - 2,12 (együtt 4H), 2,15 - 2,70 (2H, s), 3,05 - 3,75 (együtt 7H), 4,25 - 4,70 (1H, m), 6,27 (1H, m), 6,70 - 6,90 (1H, m), 6,97 - 7,60 (együtt 14H), 10,20 - 10,50 (együtt 2H).

MS m/z (FAB): 578 ($M^+ + 1$).

10. referenciapélda

2,11 g [3-(dimetil-amino)-propil]-trifenil-foszfónium-bromid 30 ml toluollal készült szuszpenziójához cseppenként hozzáadunk 9,85 ml, toluollal készült 0,5 N kálium-hexametil-diszilazid-oldatot, majd szobahőmérsékleten egy órán át keverést végzünk. Ezután cseppenként beadagoljuk 624 mg 1-(4-amino-benzoil)-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-on toluol és dimetoxi-etán elegyéből 30 ml-rel készült oldatát, majd 10 órán át keverést végzünk. Ezt követően a reakcióelegyhez vizet adunk, majd etil-acetáttal extrahálást végzünk. Az extraktumot vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk és az oldószert elpárologtatjuk. A kapott maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiás

tisztításnak vetjük alá, eluálószerként kloroform és metanol 97:3 térfogatarányú elegyét használva. Így 697 mg mennyiségben (E)-4'-[5-[3-(dimetil-amino)-propilidén]]-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepint kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (δ p.p.m., CDCl_3 TMS belső standard): 1,89 - 2,50 (együtt 6H), 2,16 (3H, s), 2,24 (3H, s), 3,24 (1H, m), 3,78 (1H, m), 5,01 (1H, m), 6,34 (1H, m), 6,38 (2H, d), 6,75 (1H, d), 7,01 (2H, d), 7,09 (1H, t), 7,22 (1H, t), 7,26 (1H, d).

MS m/z (EI): 385 (M^+).

82. példa

A 8. referenciapéldában ismertetett módon 690 (E)-1-(4-amino-benzoil)-5-[3-(dimetil-amino)-propilidén]-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepinből és 430 mg o-fenil-benzoésavból 520 mg mennyiségű szabad bázist állítunk elő. Ebből a szabad bázisból 340 mg-ot feloldunk kloroformban, majd a kapott oldathoz 4 N etil-acetátos sósavoldatot keverjük. Ezután az oldószert elpárologtatjuk, majd a kapott maradékot hexánnal keverjük, amikor 111 mg mennyiségben színtelen amorf csapadékként (Z)-4'-[[4,4-difluor-5-(3-(dimetil-amino)-propilidén)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-fenil-benzanilid-hidrokloridot kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (δ p.p.m., CDCl_3 TMS belső standard): 2,29 - 3,28 (együtt 12H), 4,93 (1H, m), 6,19 (1H, m), 6,79 - 7,58 (együtt 17H), 7,78 (1H, m), 12,82 (1H, m).

MS m/z (FAB): 566 ($\text{M}^+ + 1$).

83. példa

A 11. példában ismertetett módszerhez hasonló módon 300 mg metil (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(2-fenil-benzoil-amino)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavból és 79 mg 4-piperidino-piperidinből hidrokloridsót állítunk elő. Ez azután etanol és etil-acetát elegyből átkristályosítjuk, amikor 212 mg mennyiségben színtelen kristályok alakjában (Z)-4'-[[4,4-difluor-5-[(4-piperidino-piperidino)-karbonil]-metilén]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-

-il]-karbonil]-2-fenil-benzanilid]-hidrokloridot kapunk.

Olvadáspont: 230 °C vagy több

Elemzési eredmények a $C_{42}H_{42}N_4O_3F_2 \cdot HCl \cdot 1,5H_2O$ képlet alapján:

számított: C% = 67,06, H% = 6,16, N% = 7,45, Cl% = 4,17, F% = 5,05;

talált: C% = 67,14, H% = 6,15, N% = 7,41, Cl% = 4,65, F% = 4,84.

1H -NMR-spektrum (δ p.p.m., DMSO- d_6 TMS belső standard): 1,32 - 1,94 (együtt 7H), 2,16 (2H, m), 2,41 (2H, m), 2,66 (1H, m), 2,91 (2H, m), 2,98 - 3,46 (együtt 6H), 4,03 (1H, m), 4,52 (1H, m), 4,84 (1H, m), 6,77 (1H, s), 6,81 (1H, m), 7,01 (2H, m), 7,16 - 7,59 (együtt 14H), 10,34 (1H, s), 10,53 (1H, m).

MS m/z (FAB): 689 ($M^+ + 1$).

84. példa

A 11. példában ismertetett módszerhez hasonló módon 193 mg (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(2-fenil-benzoil)-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavból és 0,078 ml 1-metil-(4-metil-amino)-piperidinből hidrokloridsót állítunk elő. Ezt azután etanol és dietil-éter elegyéből átkristályosítjuk, amikor 80 mg mennyiségben színtelen amorf csapadékként (Z)-4'-[[4,4-difluor-5-[[N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)-karbamoil]-metilén]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-fenil-benzanilid]-hidrokloridot kapunk.

1H -NMR-spektrum (δ p.p.m., DMSO- d_6 TMS belső standard): 2,65 - 3,54 (együtt 11H), 2,65 (1,2H, br), 2,74 (1,8H, széles), 2,75 (1,2H, s), 2,91 (1,8H, s), 3,94 (0,4H, m), 4,49 (0,6H, m), 4,83 (1H, m), 6,77 - 6,90 (együtt 2H), 7,02 (2H, m), 7,16 - 7,62 (együtt 14H), 10,19 (0,4H, s), 10,30 - 10,42 (1,6H, m).

MS m/z (FAB): 648 ($M^+ + 1$).

85. példa

A 11. példában ismertetett módszerhez hasonló módon 220 mg (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(2-fenil-benzoil)-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavból és 77 ml 3-amino-kinuklidinből hidrokloridsót állítunk elő. Ezt azután etanol és dietil-éter elegyéből átkristályosítjuk, amikor 108 mg mennyiségben színtelen amorf csapadékként (\pm)-(Z)-4'-[[4,4-difluor-5-[[N-metil-

-N-(3-kinuklidinil)-karbamoil]-metilén]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-fenil-benzanilid]-hidrokloridot kapunk.

¹H-NMR-spektrum (δ p.p.m., DMSO-d₆ TMS belső standard): 1,75 (1H, m), 1,89 (1H, m), 1,98 - 2,15 (együtt 2H), 2,27 - 2,70 (együtt 2H), 2,95 - 3,45 (együtt 6H), 3,64 (1H, m), 4,18 (1H, m), 4,86 (1H, m), 6,58 (1H, s), 6,77 (1H, m), 7,01 (2H, m), 7,17 (1H, m), 7,25 - 7,60 (együtt 13H), 8,70 (1H, m), 10,12 (1H, m), 10,31 (1H, m).

MS m/z (FAB): 647 (M⁺ + 1).

86. példa

A 11. példában ismertetett módszerhez hasonló módon 300 mg (Z)-[4,4-difluor-1-[4-[2-(2-metil-fenil)-benzoil]-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavból hidrokloridsót állítunk elő. Ezt azután etanol és dietil-éter elegyéből átkristályosítjuk, amikor 264 mg mennyiségben színtelen kristályok formájában (Z)-4'-[[4,4-difluor-5-[4-(dimetil-amino)-piperidino-karbamoil]-metilén]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-(2-metil-fenil)-benzanilid]-hidrokloridot kapunk.

Olvadáspont: 210 °C vagy több.

¹H-NMR-spektrum (δ p.p.m., DMSO-d₆ TMS belső standard): 1,38 - 1,78 (együtt 2H), 2,06 (3H, s), 2,10 (2H, m), 2,66 (1H, m), 2,71 (6H, s), 2,95 - 3,22 (együtt 2H), 3,43 (1H, m), 4,03 (1H, m), 4,51 (1H, m), 4,83 (1H, m), 6,78 (1H, s), 6,80 (1H, m), 6,99 (2H, m), 7,06 - 7,41 (együtt 9H), 7,43 - 7,62 (együtt 4H), 10,23 (1H, s), 10,66 (1H, m).

MS (FAB): 663 (M⁺ + 1).

87. példa

A 11. példában ismertetett módszerhez hasonló módon 230 mg (Z)-[4,4-difluor-1-[4-[2-(2-metil-fenil)-benzoil]-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavból és 0,083 ml 4-dimetil-amino-piperidinből hidrokloridsót állítunk elő. Ezt azután etanol és diizopropil-éter elegyéből átkristályosítjuk, amikor 187 mg mennyiségben színtelen kristályok formájában (Z)-4'-

-[[4,4-difluor-5-[[4-(dimetil-amino)-piperidino-karbonil]-metilén]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-metil-benzanilid]-hidrokloridot kapunk.

Olvadáspont: 204-206 °C.

Elemzési eredmények a $C_{34}H_{36}N_4O_3F_2 \cdot HCl \cdot 2H_2O$ képlet alapján:

számított: C% = 61,95, H% = 6,27, N% = 8,50, Cl% = 5,38, F% = 5,76;

talált: C% = 61,99, H% = 6,34, N% = 8,21, Cl% = 5,40, F% = 5,68.

1H -NMR-spektrum (δ p.p.m., DMSO- d_6 TMS belső standard): 1,40 - 1,80 (együtt 2H), 2,09 (2H, m), 2,42 (2H, m), 2,67 (1H, m), 2,71 (6H, s), 2,98 - 3,21 (együtt 2H), 4,06 (1H, d), 4,53 (1H, d), 4,89 (1H, m), 6,81 (1H, s), 6,85 (1H, d), 7,09 (2H, d), 7,20 (1H, t), 7,25 - 7,44 (együtt 5H), 7,52 (1H, d), 7,58 (2H, d), 10,39 (1H, s), 10,72 (1H, m).

MS m/z (EI): 587 ($M^+ + 1$).

88. példa

A 11. példában ismertetett módszerhez hasonló módon 230 mg (Z)-[4,4-difluor-1-[4-[2-(2-metil-fenil)-benzoil]-amino]-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavból és 97,5 ml 4-piperidino-piperidinből hidrokloridsót állítunk elő. Ezt azután etanol, etil-acetát és dietil-éter elegyből átkristályosítjuk, amikor 166 mg mennyiségben színtelen kristályok formjában (Z)-4'-[[4,4-difluor-5-[[4-(4-piperidino-piperidino)-karbonil]-metilén]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-metil-benzanilid]-hidrokloridot kapunk.

Olvadáspont: 194-196 °C.

Elemzési eredmények a $C_{37}H_{40}N_4O_3F_2 \cdot HCl \cdot 1,8H_2O$ képlet alapján:

számított: C% = 63,89, H% = 6,46, N% = 8,05, Cl% = 5,10, F% = 5,46;

talált: C% = 63,82, H% = 6,53, N% = 7,87, Cl% = 5,26, F% = 5,37.

1H -NMR-spektrum (δ p.p.m., DMSO- d_6 TMS belső standard): 1,32 - 1,94 (együtt 7H), 2,15 (2H, m), 2,34 (3H, s), 2,43 (2H, m), 2,67 (1H, m), 2,92 (2H, m), 3,02 - 3,49 (együtt 6H), 4,05 (1H, m), 4,53 (1H, m), 4,87 (1H, m), 6,80 (1H, s), 6,85 (1H, m), 7,09 (2H, m), 7,20 (1H, m), 7,25 - 7,34 (együtt 3H), 7,35 (1H, d), 7,42 (1H, d), 7,52 (1H, d), 7,58 (2H, d), 10,39 (2H, m).

MS m/z (FAB): 627 ($M^+ + 1$).

89. példa

A 11. példában ismertetett módszerhez hasonló módon 300 mg (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(2-metoxi-benzoil)-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavból hidrokloridsót állítunk elő. Ezt azután etanol és diizopropil-éter elegyéből átkristályosítjuk, amikor 270 mg mennyiségben színtelen amorf csapadék formájában (Z)-4'-[[4,4-difluor-5-[[4-(dimetil-amino)-piperidino-karbonil]-metilén]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-metoxi-benzanilid]-hidrokloridot kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (δ p.p.m., DMSO- d_6 TMS belső standard): 1,42 - 1,78 (együtt 2H), 2,08 (2H, m), 2,42 (2H, m), 2,67 (1H, m), 2,72 (6H, s), 2,99 - 3,22 (együtt 2H), 3,43 (1H, m), 3,85 (3H, s), 4,04 (1H, m), 4,52 (1H, m), 4,83 (1H, m), 6,79 (1H, s), 6,83 (1H, m), 7,02 - 7,21 (együtt 5H), 7,31 (1H, t), 7,44 - 7,62 (együtt 5H), 10,19 (1H, s), 10,56 (1H, m).

MS (FAB): 603 ($M^+ + 1$).

90. példa

A 11. példában ismertetett módszerhez hasonló módon 300 mg (Z)-[1-[4-(2-etoxi-benzoil)-amino]-benzoil-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavból hidrokloridsót állítunk elő. Ezt azután etanol és dietil-éter elegyéből átkristályosítjuk, amikor 199 mg mennyiségben színtelen amorf csapadék formájában (Z)-4'-[[4,4-difluor-5-[[4-(dimetil-amino)-piperidino-karbonil]-metilén]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-etoxi-benzanilid]-hidrokloridot kapunk.

Olvadáspont: 181-186 °C.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (δ p.p.m., DMSO- d_6 TMS belső standard): 1,35 (3H, s), 1,40 - 1,80 (együtt 2H), 2,09 (2H, m), 2,47 (2H, m), 2,68 (1H, m), 2,70 (3H, s), 2,71 (3H, s), 2,95 - 3,54 (együtt 3H), 4,06 (1H, m), 4,15 (2H, q), 4,53 (1H, m), 4,86 (1H, m), 6,81 (1H, s), 6,84 (1H, m), 7,02 - 7,21 (együtt 4H), 7,31 (1H, t), 7,44 - 7,62 (együtt 4H), 10,20 (1H, s), 10,76 (1H, m).

MS (FAB): 617 ($M^+ + 1$).

91. példa

A 11. példában ismertetett módszerhez hasonló módon 300 mg (Z)-[1-[4-(2-etoxi-benzoil)-amino]-benzoil-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavból hidrokloridsót állítunk elő. Ezt azután etanol és dietil-éter elegyéből átkristályosítjuk, amikor 157 mg mennyiségben színtelen amorf csapadék formájában (Z)-4'-[[4,4-difluor-5-[[N-(2-(dimetil-amino-etil)-karbamoil]-metilén]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-etoxi-benzanilid-hidrokloridot kapunk.

Olvadáspont: 140-144 °C.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (δ p.p.m., DMSO- d_6 TMS belső standard): 1,36 (3H, s), 2,29 - 2,80 (együtt 2H), 2,80 (6H, s), 2,97 - 3,24 (3H, s), 3,53 (2H, m), 4,15 (2H, q), 4,89 (1H, m), 6,56 (1H, s), 6,80 (1H, m), 7,02 - 7,21 (együtt 5H), 7,29 (1H, t), 7,37 (1H, d), 7,48 (1H, t), 7,55 (2H, d), 7,63 (1H, d), 8,69 (1H, t), 10,19 (1H, s), 10,61 (1H, m).

MS (FAB): 577 ($M^+ + 1$).

92. példa

A 11. példában ismertetett módszerhez hasonló módon 240 mg metil (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(2-izopropoxi-benzoil)-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátból hidrokloridsót állítunk elő. Ezt azután etanol és diizopropil-éter elegyéből átkristályosítjuk, amikor 191 mg mennyiségben színtelen amorf csapadék formájában (Z)-4'-[[4,4-difluor-[[dimetil-amino-piperidino]-karbonil]-metilén]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-izopropoxi-benzanilid-hidrokloridot kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (δ p.p.m., DMSO- d_6 TMS belső standard): 1,31 (6H, d), 1,40 - 1,80 (együtt 2H), 2,08 (2H, m), 2,42 (2H, m), 2,67 (1H, m), 2,72 (6H, s), 2,99 - 3,22 (együtt 2H), 3,43 (1H, m), 3,85 (3H, s), 4,04 (1H, m), 4,53 (1H, m), 4,73 (1H, m), 4,86 (1H, m), 6,81 (1H, s), 6,84 (1H, m), 6,98 - 7,36 (együtt 5H), 7,31 (1H, m), 7,42 - 7,70 (együtt 5H), 10,19 (1H, s), 10,77 (1H, m).

MS (FAB): 631 ($M^+ + 1$).

93. példa

A 11. példában ismertetett módszerhez hasonló módon 240 mg (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(2-izopropoxi-benzoil)-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavból hidrokloridsót állítunk elő. Ezt azután etanol és diizopropil-éter elegyéből átkristályosítjuk, amikor 157 mg mennyiségben színtelen amorf csapadék formájában (Z)-4'-[[4,4-difluor-5-[[N-(2-(dimetil-amino)-etil)-karbamoil]-metilén]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-izopropoxi-benzanilid-hidrokloridot kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (δ p.p.m., DMSO- d_6 TMS belső standard): 1,32 (6H, d), 2,24 - 2,80 (együtt 2H), 2,80 (3H, s), 2,81 (3H, s), 2,95 - 3,24 (együtt 3H), 3,52 (2H, m), 4,73 (1H, m), 4,91 (1H, m), 6,58 (1H, s), 6,80 (1H, m), 7,01 - 7,41 (együtt 7H), 7,42 - 7,58 (együtt 3H), 7,65 (1H, d), 8,66 (1H, t), 10,18 (1 H, s), 10,36 (1 H, m).

MS (FAB): 591 ($M^+ + 1$).

94. példa

A 11. példában ismertetett módszerhez hasonló módon 300 mg (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(3-metoxi-benzoil)-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavból és 0,134 ml 4-dimetil-amino-piperidinből hidrokloridsót állítunk elő. Ezt azután etanol, diizopropanol és diizopropil-éter elegyéből átkristályosítjuk, amikor 270 mg mennyiségben (Z)-4'-[[4,4-difluor-5-[[4-(dimetil-amino)-piperidino]-karbonil]-metilén]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-3-metoxi-benzanilid-hidrokloridot kapunk.

Olvadáspont: 178-182 °C.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (δ p.p.m., DMSO- d_6 TMS belső standard): 1,38 - 1,80 (együtt 2H), 2,10 (2H, m), 2,43 (2H, m), 2,68 (1H, m), 2,71 (6H, s), 2,98 - 3,23 (együtt 2H), 3,44 (1H, m), 3,88 (3H, s), 4,06 (1H, m), 4,53 (1H, m), 4,88 (1H, m), 6,80 (1H, s), 6,84 (1H, m), 7,06 - 7,24 (együtt 4H), 7,31 (1H, t), 7,38 - 7,56 (együtt 4H), 7,63 (2H, m), 10,33 (1H, s), 10,81 (1H, m).

MS (FAB): 603 ($M^+ + 1$).

95. példa

A 11. példában ismertetett módszerhez hasonló módon 788 mg (Z)-[1-[4-(2-klór-benzoil)-amino]-benzoil-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavból és 0,134 ml 4-dimetil-amino-piperidinből hidrokloridsót állítunk elő. Ezt azután etanol és dietil-éter elegyéből átkristályosítjuk, amikor 172 mg mennyiségben (Z)-2-klór-4'-[[4,4-difluor-5-[[4-(dimetil-amino)-piperidino]-karbonil]-metilén]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-benzanilid-hidrokloridot kapunk.

Olvadáspont: 181-186 °C.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (δ p.p.m., DMSO- d_6 TMS belső standard): 1,40 - 1,80 (együtt 2H), 2,09 (2H, m), 2,43 (2H, m), 2,67 (1H, m), 2,71 (6H, s), 2,95 - 3,22 (együtt 2H), 3,43 (1H, m), 4,06 (1H, m), 4,53 (1H, m), 4,87 (1H, m), 6,82 (1H, s), 6,85 (1H, m), 7,10 (2H, m), 7,20 (1H, t), 7,31 (1H, t), 7,41 - 7,63 (együtt 7H), 10,61 (1H, m).

MS (FAB): 607, 609 ($M^+ + 1$).

96. példa

A 11. példában ismertetett módszerhez hasonló módon 300 mg (Z)-[1-[4-(3-klór-benzoil)-amino]-benzoil-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavból és 0,134 ml 4-(dimetil-amino)-piperidinből hidrokloridsót állítunk elő. Ezt azután izopropanol és dietil-éter elegyéből átkristályosítjuk, amikor 140 mg mennyiségben színtelen amorf csapadék formájában (Z)-3-klór-4'-[[4,4-difluor-5-[[4-(dimetil-amino)-piperidino]-karbonil]-metilén]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-benzanilid-hidrokloridot kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (δ p.p.m., DMSO- d_6 TMS belső standard): 1,40 - 1,80 (együtt 2H), 2,08 (2H, m), 2,43 (2H, m), 2,67 (1H, m), 2,73 (3H, s), 2,74 (3H, s), 3,02 - 3,22 (együtt 2H), 3,44 (1H, m), 4,06 (1H, m), 4,54 (1H, m), 4,87 (1H, m), 6,80 (1H, s), 6,84 (1H, m), 7,06 - 7,22 (együtt 3H), 7,31 (1H, t), 7,48 - 7,69 (együtt 5H), 7,86 (1H, d), 7,95 (1H, s), 10,22 (1H, m), 10,43 (1H, s).

MS (FAB): 607, 609 ($M^+ + 1$).

97. példa

A 11. példában ismertetett módszerhez hasonló módon 350 mg (Z)-4,4-difluor-[1-[4-(2-nitro-benzoil)-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavból hidrokloridsót állítunk elő. Ezt azután etanol és dietil-éter elegyéből átkristályosítjuk, amikor 188 mg mennyiségben színtelen amorf csapadék formájában (Z)-4'-[[4,4-difluor-5-[[4-(dimetil-amino)-piperidino)-karbonil]-metilén]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-nitro-benzanilid-hidrokloridot kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (δ p.p.m., DMSO- d_6 TMS belső standard): 1,40 - 1,80 (együtt 2H), 2,10 (2H, m), 2,43 (2H, m), 2,67 (1H, m), 2,70 (3H, s), 2,71 (3H, s), 3,02 - 3,24 (együtt 2H), 3,40 (1H, m), 4,05 (2H, m), 4,53 (1H, m), 4,88 (1H, m), 6,83 (1H, s), 6,86 (1H, m), 7,11 (2H, m), 7,22 (1H, m), 7,32 (1H, t), 7,52 (2H, m), 7,74 - 7,78 (együtt 2H), 7,86 (1H, t), 8,14 (1H, dd), 10,76 (1H, m), 10,80 (1H, s).

MS (FAB): 618 ($M^+ + 1$).

98. példa

A 11. példában ismertetett módszerhez hasonló módon 340 mg (Z)-[1-[4-(2-amino-benzoil)-amino]-benzoil-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavból 372 mg mennyiségben (Z)-2-amino-4'-[[4,4-difluor-5-[[4-(dimetil-amino)-piperidino)-karbonil]-metilén]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-benzanilidet kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (δ p.p.m., DMSO- d_6 TMS belső standard): 1,39 - 1,57 (együtt 2H), 1,86 (2H, m), 2,29 (6H, s), 2,10 - 2,80 (együtt 4H), 3,00 - 3,42 (együtt 2H), 3,97 (1H, m), 5,01 (1H, m), 5,47 (1H, s), 6,32 (1H, s), 6,66 - 6,77 (együtt 3H), 7,06 - 7,70 (együtt 5H), 7,35 - 7,50 (együtt 4H), 8,01 (1H, m).

MS (FAB): 588 ($M^+ + 1$).

99. példa

A 11. példában ismertetett módszerhez hasonló módon 380 mg (Z)-[4,4-

-difluor-1-[4-(2-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-benzoil)-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavból 309 mg mennyiségben (Z)-4'-[[4,4-difluor-5-[[4-(dimetil-amino)-piperidino)-karbonil]-metilén]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-benzanilidet kapunk. ¹H-NMR-spektrum (δ p.p.m., CDCl₃ TMS belső standard): 1,42 - 1,59 (együtt 2H), 1,91 (2H, m), 2,18 - 2,80 (együtt 2H), 2,29 (6H, s), 2,39 (1 H, m), 2,74 (1H, m), 3,97 (1H, m), 4,62 (1H, m), 6,08 (1H, s), 6,34 (1H, s), 6,70 (2H, m), 7,06 - 7,18 (együtt 4H), 7,22 (1H, t), 7,38 (1H, d), 7,55 - 7,66 (együtt 2H), 8,35 (1 H, dd).

MS (FAB): 666 (M⁺ + 1).

100. példa

A 11. példában ismertetett módszerhez hasonló módon 340 mg (Z)-[4,4-difluor-1-[4-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-benzoil]-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavból és 0,156 ml 4-(dimetil-amino)-piperidinből hidrokloridsót állítunk elő. Ezt azután etanol és dietil-éter elegyből át-kristályosítjuk, amikor 243 mg (Z)-4'-[[4,4-difluor-5-[[4-(dimetil-amino)-piperidino)-karbonil]-metilén]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-benzanilid-hidrokloridot kapunk.

Olvadáspont: 190-193 °C.

¹H-NMR-spektrum (δ p.p.m., DMSO-d₆ TMS belső standard): 1,38 - 1,80 (együtt 2H), 2,09 (2H, m), 2,42 (2H, m), 2,67 (1H, m), 2,70 (3H, s), 2,71 (3H, s), 2,96 - 3,21 (együtt 2H), 3,44 (1H, m), 4,04 (1H, m), 4,52, (1H, m), 4,86 (1H, m), 6,75 (1H, s), 6,83 (1H, m), 7,05 (2H, m), 7,20 (1H, t), 7,29 (1H, t), 7,42 (2H, m), 7,51 (1H, d), 7,59 - 7,74 (együtt 4H), 8,07 (1H, s), 8,90 (1H, s), 10,51 (1H, s), 10,81 (1H, m).

MS (FAB): 640 (M⁺ + 1).

101. példa

A 11. példában ismertetett módszerhez hasonló módon 300 mg (Z)-[4,4-difluor-1-[4-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-benzoil]-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetra-

hidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavból és 115 mg metil-amin-hidrokloridból hidrokloridsót állítunk elő. Ezt azután etanol és dietil-éter elegyéből átkristályosítjuk, amikor 190 mg (Z)-4'-[[4,4-difluor-5-(N-metil-karbamoil-metilén)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-benzanilidet kapunk.

Olvadáspont: 210 °C vagy több.

¹H-NMR-spektrum (δ p.p.m., CDCl₃ TMS belső standard): 2,41 (1H, m), 2,94 and 2,95 (együtt 3H, mindegyik s), 2,96 (1H, m), 3,23 (1H, m), 4,96 (1H, m), 6,36 (1H, s), 6,57 (1H, d), 6,70 (2H, m), 7,00 - 7,16 (együtt 4H), 7,22 - 7,32 (együtt 2H), 7,35 - 7,70 (együtt 4H), 8,02 (1 H, s), 8,31 (1H, s), 9,78 (1H, m).

MS (FAB): 543 (M⁺ + 1).

102. példa

A 11. példában ismertetett módszerhez hasonló módon 100 mg (Z)-[4,4-difluor-1-[4-[2-(1H-imidazol-1-il)-benzoil]-amino]-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavból és 56 mg izopropil-aminból 233 mg (Z)-4'-[[4,4-difluor-5-(n-izopropil-karbamoil-metilén)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-(1H-imidazol-1-il)-benzanilidot kapunk.

¹H-NMR-spektrum (δ p.p.m., CDCl₃ TMS belső standard): 1,22 (6H, d), 2,15 - 2,70 (együtt 2H), 3,29 (1H, m), 4,17 (1H, m), 4,80 (1H, m), 6,01 (1H, m), 6,30 (1H, s), 6,66 (1H, m), 7,00 - 7,38 (együtt 10H), 7,40 - 7,62 (együtt 3H), 7,69 (1H, s), 7,79 (1H, d).

MS (FAB): 570 (M⁺ + 1).

103. példa

A 11. példában ismertetett módszerhez hasonló módon 1,0 g (Z)-[1-[4-[2-(2-etil-1H-imidazol-1-il)-benzoil]-amino]-benzoil]-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavból és 5 ml vizes ammónium-hidroxid-oldatból 683 mg (Z)-4'-[5-(karbamoil-metilén)-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-(2-etil-1H-imidazol-1-il)-benzanilidet kapunk.

Olvadáspont: 290 °C vagy több.

Elemzési eredmények a $C_{31}H_{27}N_5O_3F_2 \cdot 0,3H_2O$ képlet alapján:

számított: C% = 66,37, H% = 4,96, N% = 12,48, F% = 6,77;

talált: C% = 66,35, H% = 4,97, N% = 12,53, F% = 6,70.

1H -NMR-spektrum (δ p.p.m., DMSO- d_6 TMS belső standard): 1,04 (3H, t), 2,40 (2H, q), 3,06 (1H, széles), 4,87 (1H, széles), 6,48 (1H, s), 10,39 (1H, d).

MS (FAB): 556 ($M^+ + 1$).

104. példa

A 11. példában ismertetett módszerhez hasonló módon 0.5 g (Z)-[1-[4-[2-(2-etil-1H-imidazol-1-il)-benzoil]-amino]-benzoil]-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavból és 40 %-os vizes metil-amin-oldatból 425 mg (Z)-2-(2-etil-1H-imidazol-1-il)-4'-[[4,4-difluor-5-[(N-metil-karbamoil)-metilén]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-benzanilidet kapunk.

Olvadáspont: 290 °C vagy több.

Elemzési eredmények a $C_{32}H_{29}N_5O_3F_2$ képlet alapján:

számított: C% = 67,48, H% = 5,13, N% = 12,310, F% = 6,67;

talált: C% = 67,19, H% = 5,30, N% = 12,32, F% = 6,61.

1H -NMR-spektrum (δ p.p.m., DMSO- d_6 TMS belső standard): 1,04 (3H, s), 2,38 (2H, q), 2,65 (1H, br), 3,04 (1H, br), 4,88 (1H, br), 6,50 (1H, s), 8,20 (1H, m), 10,38 (1H, s).

MS (FAB): 570 ($M^+ + 1$).

105. példa

A 11. példában ismertetett módszerhez hasonló módon 0.5 g (Z)-[1-[4-[2-(2-etil-1H-imidazol-1-il)-benzoil]-amino]-benzoil]-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavból és 0,074 ml ciklopropil-aminból 325 mg (Z)-4'-[[5-[(N-ciklopropil-karbamoil)-metilén]-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-(2-etil-1H-imidazol-1-il)-benzanilidet kapunk.

Olvadáspont: 260 °C vagy több.

Elemzési eredmények a $C_{34}H_{31}N_5O_3F_2$ képlet alapján:

számított: C% = 68,56, H% = 5,25, N% = 11,76, F% = 6,38;

talált: C% = 68,48, H% = 5,35, N% = 11,80, F% = 6,35.

1H -NMR-spektrum (δ p.p.m., DMSO- d_6 TMS belső standard): 0,46 (2H, m), 0,67 (2H, m), 1,04 (3H, t), 2,40 (2H, q), 3,04 (1H, br), 4,87 (1H, br), 6,48 (1H, s), 8,35 (1H, d), 10,38 (1H, s).

MS (FAB): 570 ($M^+ + 1$).

106. példa

A 11. példában ismertetett módszerhez hasonló módon 280 mg (Z)-[4,4-difluor-1-[4-[2-(metil-fenil)-acetil-amino]-benzoil]-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavból és 0,152 ml 4-(dimetil-amino)-piperidinből hidrokloridsót állítunk elő. Ezt azután etanol és dietil-éter elegyéből átkristályosítjuk, amikor 173 mg (Z)-N-[4'-[[4,4-difluor-5-[[4-(dimetil-amino)-piperidino]-karbonil]-metilén]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-fenil-2-metoxi-fenil-acetamid-hidrokloridot kapunk.

Olvadáspont: 186-191 °C.

1H -NMR-spektrum (δ p.p.m., DMSO- d_6 TMS belső standard): 1,39 - 1,77 (együtt 2H), 2,07 (2H, m), 2,26 (3H, s), 2,41 (1H, m), 2,66 (1H, m), 2,70 (3H, s), 2,72 (3H, s), 2,97 - 3,21 (együtt 2H), 3,42 (1H, m), 3,66 (2H, s), 4,04 (1H, m), 4,52 (1H, m), 4,87 (1H, m), 6,76 (1H, s), 6,80 (1H, s), 7,04 (2H, m), 7,08 - 7,25 (együtt 5H), 7,28 (1H, t), 7,44 (2H, m), 7,50 (1H, m), 10,33 (1H, s), 10,48 (1H, m).

MS (FAB): 601 ($M^+ + 1$).

107. példa

A 11. példában ismertetett módszerhez hasonló módon 280 mg (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(2-metoxi-fenil)-acetil-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavból és 0,152 ml 4-(dimetil-amino)-piperidinből hidrokloridsót állítunk elő. Ezt azután etanol és dietil-éter elegyéből átkristályosít-

juk, amikor 230 mg (Z)-4'-[[4,4-difluor-5-[[4-(dimetil-amino)-piperidino]-karbonil]-metilén]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-3-metil-pirrol-2-karboxamid-hidrokloridot kapunk.

Olvadáspont: 183-188 °C.

¹H-NMR-spektrum (δ p.p.m., DMSO-d₆ TMS belső standard): 1,40 - 1,80 (együtt 2H), 2,09 (2H, m), 2,41 (2H, m), 2,66 (1H, m), 2,70 (6H, s), 2,98 - 3,21 (együtt 2H), 3,43 (1H, m), 3,60 (2H, s), 3,73 (3H, s), 4,05 (1H, m), 4,52 (1H, m), 4,87 (1H, m), 6,77 (1H, s), 6,81 (1H, m), 6,88 (1H, t), 6,96 (1H, d), 7,03 (2H, m), 7,13 - 7,32 (együtt SH), 7,42 - 7,51 (együtt 3H), 10,21 (1H, s), 10,73 (1H, m).

MS (FAB): 617 (M⁺ + 1).

108. példa

A 11. példában ismertetett módszerhez hasonló módon 300 mg (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(2-trifluor-metil-benzoil)-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavból és 0,124 ml 4-(dimetil-amino)-piperidinből hidrokloridsót állítunk elő. Ezt azután izopropanol és diizopropil-éter elegyéből átkristályosítjuk, amikor színtelen amorf csapadék formájában 270 mg (Z)-4'-[[4,4-difluor-5-[[4-(dimetil-amino)-piperidino]-karbonil]-metilén]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-(trifluor-metil)-benzanilid-hidrokloridot kapunk.

¹H-NMR-spektrum (δ p.p.m., DMSO-d₆ TMS belső standard): 1,40 - 1,85 (együtt 2H), 2,10 (2H, m), 2,43 (2H, m), 2,66 (1H, m), 2,70 (6H, s), 2,95 - 3,22 (együtt 2H), 3,43 (1H, m), 4,06 (1H, m), 4,53 (1H, m), 4,88 (1H, m), 6,82 (1H, s), 6,86 (1H, m), 7,11 (2H, m), 7,21 (1H, t), 7,32 (1H, t), 7,53 (3H, m), 7,66 - 7,80 (együtt 3H), 7,83 (1H, d); 10,68 (1H, s), 10,85 (1H, m).

MS (FAB): 641 (M⁺ + 1).

109. példa

A 11. példában ismertetett módszerhez hasonló módon 260 mg (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(1-naftil-karbonil)-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzaze-

pin-5-ilidén]-ecetsavból és 0,112 ml 4-(dimetil-amino)-piperidinből hidrokloridsót állítunk elő. Ezt azután etanol és éter elegyéből átkristályosítjuk, amikor 180 mg (Z)-N-[4'-[[4,4-difluor-5-[[4-(dimetil-amino-piperidino)-karbonil]-metilén]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-fenil-naftalin-1-karboxamid-hidrokloridot kapunk.

Olvadáspont: 196-201 °C.

¹H-NMR-spektrum (δ p.p.m., DMSO-d₆ TMS belső standard): 1,36 - 1,81 (együtt 2H), 2,10 (2H, m), 2,44 (2H, m), 2,68 (1H, m), 2,71 (6H, s), 3,04 - 3,22 (együtt 2H), 3,44 (1H, m), 4,07 (1H, s), 4,54 (1H, m), 4,89 (1H, m), 6,83 (1H, s), 6,88 (1H, m), 7,13 (2H, m), 7,22 (1H, t), 7,33 (1H, t), 7,50 - 7,76 (együtt 7H), 8,00 - 8,16 (együtt 3H), 10,68 (1H, s), 10,76 (1H, m).

MS (FAB): 623 (M⁺ + 1).

110. példa

A 11. példában ismertetett módszerhez hasonló módon 300 mg (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(1-metil-pirrolil)-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavból és 0,142 ml 4-(dimetil-amino)-piperidinből hidrokloridsót állítunk elő. Ezt azután etanol és dietil-éter elegyéből átkristályosítjuk, amikor 233 mg (Z)-N-[4-[[4,4-difluor-5-[[4-(dimetil-amino-piperidino)-karbonil]-metilén]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-fenil]-1-metil-pirrol-2-karboxamid-hidrokloridot kapunk.

Olvadáspont: 195-198 °C.

¹H-NMR-spektrum (δ p.p.m., DMSO-d₆ TMS belső standard): 1,40 - 1,80 (együtt 2H), 2,42 (2H, m), 2,67 (1H, m), 2,72 (6H, s), 2,96 - 3,23 (együtt 2H), 3,43 (1H, m), 3,83 (3H, s), 4,06 (1H, m), 4,53 (1H, m), 4,87 (1H, m), 6,07 (1H, t), 6,79 (1H, s), 6,83 (1H, m), 7,00 (2H, d), 7,06 (2H, m), 7,18 (1H, t), 7,30 (1H, t), 7,51 (1H, d), 7,55 (2H, m), 9,82 (1H, s), 10,42 (1H, m).

MS (FAB): 576 (M⁺ + 1).

111. példa

A 11. példában ismertetett módszerhez hasonló módon 300 mg (Z)-[4,4-

-difluor-1-[4-[2-(3-metil-2-tienil)-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavból és 0,137 ml 4-(dimetil-amino)-piperidinből hidrokloridsót állítunk elő. Ezt azután etanol és dietil-éter elegyéből átkristályosítjuk, amikor színtelen amorf csapadék formájában 237 mg (Z)-N-[4-[[4,4-difluor-5-[[4-(dimetil-amino-piperidino)-karbonil]-metilén]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-fenil]-3-metil-tiofén-2-karboxamid-hidrokloridot kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (δ p.p.m., DMSO- d_6 TMS belső standard): 1,38 - 1,79 (együtt 2H), 2,10 (2H, m), 2,40 (3H, s), 2,42 (2H, m), 2,68 (1H, m), 2,70 (3H, s), 2,71 (3H, s), 2,98 - 3,23 (együtt 2H), 3,43 (1H, m), 4,06 (1H, m), 4,53 (1H, m), 4,87 (1H, m), 6,80 (1H, s), 6,85 (1H, m), 7,01 (1H, s), 7,08 (2H, m), 7,19 (1H, t), 7,31 (1H, t), 7,53 (3H, m), 7,66 (1H, d), 10,07 (1H, s), 10,81 (1H, m).

MS (FAB): 593 ($M^+ + 1$).

112. példa

250 mg (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(3-metil-2-tienil)-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-acetátot és 175 mg metil-amin-hidrokloridot reagáltatva a reakció során kristályok válnak ki, amelyeket kiszűrünk, először vízzel, majd diklór-metánnal mosunk. Így 113 mg mennyiségben (Z)-N-[4-[4,4-difluor-5-(N-metil-karbamoil-metilén)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-fenil]-3-metil-tiofén-2-karboxamid-hidrokloridot kapunk.

Olvadáspont: 227-279 °C.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (δ p.p.m., DMSO- d_6 TMS belső standard): 2,37 (1H, m), 2,46 (3H, s), 2,66 (3H, d), 2,75 (1H, m), 3,07 (1H, m), 4,89 (1H, m), 6,48 (1H, s), 6,76 (1H, m), 7,01 (1H, d), 7,05 - 7,20 (együtt 3H), 7,27 (1H, t), 7,34 (1H, d), 7,50 (2H, d), 7,66 (1H, d), 8,24 (1H, s), 10,00 (1H, s).

MS (FAB): 496 ($M^+ + 1$).

113. példa

A 11. példában ismertetett módszerhez hasonló módon 320 mg (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(3-metil-2-furil)-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzaze-

pin-5-ilidén]-ecetsavból és 0,188 ml 4-(dimetil-amino)-piperidinből hidrokloridsót állítunk elő. Ezt azután etanolból átkristályosítjuk, amikor 176 mg (Z)-N-[4-[[4,4-difluor-5-[[4-(dimetil-amino)-piperidino]-karbonil]-metilén]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-fenil-3-metil-2-furán-karboxamid-hidrokloridot kapunk.

Olvadáspont: 170-174 °C.

¹H-NMR-spektrum (δ p.p.m., DMSO-d₆ TMS belső standard): 1,42 - 1,82 (együtt 2H), 2,10 (2H, m), 2,42 (2H, m), 2,67 (1H, m), 2,70 (3H, d), 2,98 - 3,30 (együtt 2H), 3,44 (1H, m), 4,06 (1H, m), 4,53 (1H, m), 4,87 (1H, m), 6,58 (1H, d), 6,79 (1H, s), 6,84 (1H, m), 7,07 (2H, m), 7,18 (1H, t), 7,28 (1H, t), 7,52 (2H, d), 7,55 (2H, d), 7,78 (1H, d), 10,13 (1H, s), 11,00 (1H, m).

MS (FAB): 577 (M⁺ + 1).

114. példa

A 11. példában ismertetett módszerhez hasonló módon 300 mg (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(2,3-dimetoxi-benzoil)-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavból és 0,158 ml 4-(dimetil-amino)-piperidinből hidrokloridsót állítunk elő. Ezt azután izopropanol és diizopropil-éter elegyéből átkristályosítjuk, amikor színtelen amorf csapadék formájában 252 mg (Z)-4'-[[4,4-difluor-5-[[4-(dimetil-amino-piperidino)-karbonil]-metilén]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2,3-dimetoxi-fenil-benzanilid-hidrokloridot kapunk.

¹H-NMR-spektrum (δ p.p.m., DMSO-d₆ TMS belső standard): 1,40 - 1,80 (együtt 2H), 2,09 (2H, m), 2,42 (2H, m), 2,67 (1H, m), 2,71 (3H, s), 2,73 (3H, s), 3,00 - 3,22 (együtt 2H), 3,44 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,84 (3H, s), 4,06 (1H, m), 4,53 (1H, m), 4,87 (1H, m), 6,81 (1H, s), 6,85 (1H, m), 7,04 - 7,23 (együtt 6H), 7,31 (1H, t), 7,51 - 7,60 (együtt 3H), 10,33 (1H, s), 10,48 (1H, m).

MS (FAB): 633 (M⁺ + 1).

115. példa

A 11. példában ismertetett módszerhez hasonló módon 280 mg (Z)-[4,4-

-difluor-1-[4-(2,3-dimetoxi-benzoil)-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavból és 181 mg metil-amin-hidrokloridból hidrokloridsót állítunk elő. Ezt azután etanolból átkristályosítjuk, amikor 215 mg (Z)-4'-[[4,4-difluor-5-(N-metil-karbamoil-metilén)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2,3-dimetoxi-fenil-benzanilidet kapunk.

Olvadáspont: 242-243 °C.

¹H-NMR-spektrum (δ p.p.m., DMSO-d₆ TMS belső standard): 2,36 (1H, m), 2,66 (3H, d), 3,06 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,84 (3H, s), 4,90 (1H, m), 6,50 (1H, s), 6,78 (1H, m), 7,03 - 7,21 (együtt 6H), 7,27 (1H, t), 7,35 (1 H, d), 7,54 (2H, d), 8,25 (1H, m), 10,30 (1 H, s).

MS (FAB): 536 (M⁺ + 1).

116. példa

A 11. példában ismertetett módszerhez hasonló módon 250 mg (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(2,6-dimetoxi-benzoil)-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavból és 0,131 ml 4-(dimetil-amino)-piperidinből hidrokloridsót állítunk elő. Ezt azután etanol és diizopropil-éter elegyből átkristályosítjuk, amikor színtelen amorf csapadék formájában 181 mg (Z)-4'-[[4,4-difluor-5-[[4-(dimetil-amino-piperidino)-karbonil]-metilén]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2,6-dimetoxi-fenil-benzanilid-hidrokloridot kapunk.

¹H-NMR-spektrum (δ p.p.m., CDCl₃ TMS belső standard): 1,40 - 1,80 (együtt 2H), 2,10 (2H, m), 2,42 (2H, m), 2,68 (1H, m), 2,70 (3H, s), 2,71 (3H, s), 2,95 - 3,23 (együtt 2H), 3,45 (1H, m), 3,73 (6H, s), 4,05 (1H, m), 4,53 (1H, m), 4,87 (1H, m), 6,71 (2H, d), 6,80 (1H, s), 6,84 (1H, m), 7,06 (1H, m), 7,21 (1H, m), 7,36 - 7,38 (együtt 2H), 7,53 (3H, m), 10,31 (1H, s), 10,83 (1H, m).

MS (FAB): 633 (M⁺ + 1).

117. példa

A 11. példában ismertetett módszerhez hasonló módon 280 mg (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(1-fenil-ciklopentil-karbonil)-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-

-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavból és 0,145 ml 4-(dimetil-amino)-piperidinből hidrokloridsót állítunk elő. Ezt azután etanol és dietil-éter elegyéből átkristályosítjuk, amikor 280 mg (Z)-N-[4-[[4,4-difluor-5-[[4-(dimetil-amino-piperidino)-karbonil]-metilén]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-fenil-1-fenil-ciklopentán-karboxamid-hidrokloridot kapunk.

Olvadáspont: 210 °C vagy több.

¹H-NMR-spektrum (δ p.p.m., DMSO-d₆ TMS belső standard): 1,40 - 1,74 (együtt 6H), 1,88 (2H, m), 2,09 (2H, m), 2,39 (1H, m), 2,59 (2H, m), 2,66 (1H, m), 2,70 (6H, s), 2,99 - 3,23 (együtt 2H), 3,42 (1H, m), 4,02 (1H, m), 4,52 (1H, m), 4,83 (1H, m), 6,74 (1H, s), 6,79 (1H, m), 7,00 (2H, m), 7,12 - 7,46 (együtt 9H), 7,49 (1H, d), 9,25 (1H, s), 10,76 (1H, m).

MS (FAB): 641 (M⁺ + 1).

118. példa

A 11. példában ismertetett módszerhez hasonló módon 318 mg (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(1-fenil-ciklopentil-karbonil)-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavból és 202 mg metil-amin-hidrokloridból hidrokloridsót állítunk elő. Ezt azután etanol és dietil-éter elegyéből átkristályosítjuk, amikor 145 mg (Z)-N-[4-[[4,4-difluor-5-(N-metil-karbamoil-metilén)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-fenil-1-fenil-ciklopentán-karboxamidot kapunk.

Olvadáspont: 228-230 °C.

¹H-NMR-spektrum (δ p.p.m., DMSO-d₆ TMS belső standard): 1,50 - 1,70 (együtt 4H), 1,89 (2H, m), 2,33 (1H, m), 2,56 (2H, m), 2,65 (3H, d), 2,70 (1H, m), 3,04 (1H, m), 4,87 (1H, m), 6,44 (1H, s), 6,71 (1H, m), 7,01 (2H, m), 7,10 (1H, t), 7,20 - 7,45 (együtt 9H), 8,22 (1H, m), 9,18 (1H, s).

MS (FAB): 536 (M⁺ + 1).

119. példa

A 11. példában ismertetett módszerhez hasonló módon 300 mg (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(2-piperidino-benzoil)-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-

-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavból és 106 mg 4-(dimetil-amino)-piperidinből hidrokloridsót állítunk elő. Ezt azután izopropanol és dietil-éter elegyéből átkristályosítjuk, amikor 250 mg (Z)-4'-[[4,4-difluor-5-[[4-(dimetil-amino-piperidino)-karbonil]-metilén]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-3-metil-pirrol-2-karboxamid-hidrokloridot kapunk.

Olvadáspont: 175-180 °C.

¹H-NMR-spektrum (δ p.p.m., DMSO-d₆ TMS belső standard): 1,40 - 1,80 (együtt 8H), 2,12 (2H, m), 2,43 (2H, m), 2,65 (1H, m), 2,69 (6H, széles), 2,85 - 3,33 (együtt 6H), 3,45 (1H, m), 4,07 (1H, m), 4,53 (1H, m), 4,88 (1H, m), 6,82 (1H, s), 6,85 (1H, m), 7,07 - 7,20 (együtt 3H), 7,24 - 7,41 (együtt 2H), 7,44 - 7,75 (együtt 5H), 7,90 (1H, m), 11,10 (1H, m), 11,53 (1H, m).

MS (FAB): 656 (M⁺).

120. példa

A 11. példában ismertetett módszerhez hasonló módon 240 mg (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(2,6-dimetil-pirrol-1-il)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavból és 128 mg izopropil-aminból 184 mg mennyiségben (Z)-4'-[[4,4-difluor-5-(N-izopropil-karbamoil)-karbonil-metilén]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-benzanilidet kapunk.

Elemzési eredmények a C₂₇H₂₃N₃O₃F₂ képlet alapján:

számított: C% = 65,98, H% = 4,72, N% = 8,55, F% = 7,73;

talált: C% = 65,73, H% = 4,74, N% = 8,42, F% = 7,73.

¹H-NMR-spektrum (δ p.p.m., CDCl₃ TMS belső standard): 1,24 (6H, d), 1,95 (6H, s), 2,23 - 2,72 (együtt 2H), 3,31 (1H, m), 4,21 (1H, m), 4,83 (1H, m), 5,01 (1H, m), 5,76 (1H, m), 6,08 (2H, s), 6,34 (1H, m), 6,68 (1H, m), 6,71 (1H, s), 7,04 - 7,19 (együtt 5H), 7,23 (1H, t), 7,37 (1H, d), 7,62 (2H, m), 8,34 (1H, dd).

MS (FAB): 596 (M⁺ + 1).

121. példa

A 11. példában ismertetett módon járunk el, kiindulási anyagként 539 mg (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(2-fenil-benzoil)-amino]-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-

-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavat és 0,3 ml vizes ammónium-hidroxid-oldatot használva. A reakció során kicsapódó kristályokat vízzel, majd dietil-éterrel mossuk. Így 493 mg mennyiségben (Z)-4'-[(5-karbamoil-metilén)-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-fenil-benzanilidet kapunk.

Elemzési eredmények a $C_{32}H_{25}N_3O_3F_2 \cdot 0,1 H_2O$ képlet alapján:

számított: C% = 71,23, H% = 5,04, N% = 7,79, F% = 7,04;

talált: C% = 71,12, H% = 4,92, N% = 7,68, F% = 6,89.

1H -NMR-spektrum (δ p.p.m., $CDCl_3$ TMS belső standard): 2,37 (1H, széles), 2,64 (1H, széles), 3,06 (1H, széles), 4,87 (1H, széles), 6,46 (1H, s), 6,75 (1H, d), 7,78 (1H, s), 10,30 (1H, s).

MS m/z (FAB): 538 ($M^+ + 1$).

122. példa

A 11. példában ismertet módon járunk el, kiindulási anyagként 500 mg (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(2-fenil-benzoil)-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavat és 1126 mg metil-amin-hidrokloridot használva. A reakció során kicsapódó kristályokat vízzel, majd diklór-metánnal mossuk. Így 228 mg mennyiségben (Z)-4'-[[4,4-difluor-5-(N-metil-karbamoil-metilén)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-fenil-benzanilidet kapunk.

Olvadáspont: 265-268 °C.

1H -NMR-spektrum (δ p.p.m., $DMSO-d_6$ TMS belső standard): 2,37 (1H, m), 2,66 (3H, d), 2,72 (1H, m), 3,06 (1H, m), 4,87 (1H, m), 5,76 (1H, s), 6,47 (1H, s), 6,75 (1H, m), 7,02 (2H, m), 7,14 (1H, t), 7,23 - 7,60 (együtt 13H), 8,22 (1H, m), 10,29 (1H, s).

MS m/z (FAB): 552 ($M^+ + 1$).

123. példa

A 11. példában ismertetett módon járunk el, 500 mg (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(2-fenil-benzoil)-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavat és 151 mg etil-amin-hidrokloridot használva. Az így kapott vegyületet etanolból kristályosítjuk, amikor 421 mg mennyiségben (Z)-4'-[[5-(N-etil-karba-

moil-metilén)-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-fenil-benzanilidet kapunk.

Olvadáspont: 264-266 °C.

Elemzési eredmények a $C_{34}H_{29}N_3O_3F_2 \cdot 0,6 H_2O$ képlet alapján:

számított: C% = 70,85, H% = 5,28, N% = 7,29, F% = 6,59;

talált: C% = 70,76, H% = 5,20, N% = 7,26, F% = 6,49.

1H -NMR-spektrum (δ p.p.m., DMSO- d_6 TMS belső standard): 1,06 (3H, t), 2,35 (1H, m), 2,67 (1H, m), 3,15 (2H, m), 4,88 (1H, m), 6,47 (1H, s), 6,74 (1H, m), 7,02 (2H, m), 7,14 (1H, t), 7,24 - 7,58 (együtt 13H), 8,27 (1H, m), 10,28 (1H, s).

MS m/z (FAB): 566 ($M^+ + 1$).

124. példa

A 11. példában ismertetett módon járunk el, 500 mg (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(2-fenil-benzoil)-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavat és 110 mg propil-amint használva. Az így kapott vegyületet kloroform és hexán elegyéből kristályosítjuk, amikor 400 mg mennyiségben (Z)-4'-[[4,4-difluor-5-(N-propil-karbamoil-metilén)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-fenil-benzanilidet kapunk.

Olvadáspont: 255-257 °C.

1H -NMR-spektrum (δ p.p.m., DMSO- d_6 TMS belső standard): 0,87 (3H, t), 1,42 (2H, m), 2,36 (1H, m), 2,67 (1H, m), 3,09 (3H, m), 4,88 (1H, m), 6,48 (1H, s), 6,74 (1H, m), 7,02 (2H, m), 7,14 (1H, t), 7,25 - 7,59 (együtt 13H), 8,29 (1H, m), 10,29 (1H, s).

MS m/z (FAB): 580 ($M^+ + 1$).

125. példa

A 11. példában ismertetett módon járunk el, 400 mg (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(2-fenil-benzoil)-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavat és 66 mg izopropil-amint használva. Az így kapott vegyületet kloroform és dietil-éter elegyéből kristályosítjuk, amikor 374 mg mennyiségben (Z)-4'-[[4,4-difluor-5-(N-izopropil-karbamoil-metilén)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-

-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-fenil-benzanilidet kapunk.

Olvadáspont: 236-238 °C.

¹H-NMR-spektrum (δ p.p.m., DMSO-d₆ TMS belső standard): 1,11 (6H, d), 2,36 (1H, m), 2,64 (1H, m), 3,94 (1H, m), 4,88 (1H, m), 6,46 (1H, s), 6,74 (1H, m), 7,02 (2H, m), 7,13 (1H, t), 7,24 - 7,40 (együtt 8H), 7,42 - 7,58 (együtt 4H), 8,12 (1H, d), 10,28 (1H, s).

MS m/z (FAB): 580 (M⁺ + 1).

126. példa

A 11. példában ismertetett módon járunk el, 539 mg (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(2-fenil-benzoil)-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavat és 0,08 ml ciklopropil-amint használva. A reakció során kicsapódó kristályokat vízzel, majd diklór-metánnal mossuk, amikor 456 mg mennyiségben (Z)-4'-[[5-(N-ciklopropil-karbamoil)-metilén]-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-fenil-benzanilidet kapunk.

Olvadáspont: 246-249 °C.

Elemzési eredmények a C₃₅H₂₉N₃O₃F₂ képlet alapján:

számított: C% = 72,78, H% = 5,06, N% = 7,27, F% = 6,58;

talált: C% = 72,51, H% = 5,33, N% = 7,33, F% = 6,39.

¹H-NMR-spektrum (δ p.p.m., CDCl₃ TMS belső standard): 0,46 (2H, m), 0,65 (2H, m), 2,34 (1H, széles), 3,04 (1H, széles), 4,87 (1H, széles), 6,45 (1H, s), 6,73 (1H, d), 7,10 (2H, d), 8,35 (1H, d), 10,29 (1H, s).

MS m/z (FAB): 578 (M⁺ + 1).

127. példa

A 11. példában ismertetett módon járunk el, 539 mg (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(2-fenil-benzoil)-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavat és 0,13 ml benzil-amint használva. A reakció során kicsapódó kristályokat vízzel, majd diklór-metánnal mossuk, amikor 506 mg mennyiségben (Z)-4'-[[4,4-difluor-5-[(N-benzil-karbamoil)-metilén]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-fenil-benzanilidet kapunk.

Olvadáspont: 189-192 °C.

Elemzési eredmények a $C_{39}H_{31}N_3O_3F_2 \cdot 0,25H_2O$ képlet alapján:

számított: C% = 74,03, H% = 5,73, N% = 6,64, F% = 6,01;

talált: C% = 74,03, H% = 5,41, N% = 6,38, F% = 5,65.

1H -NMR-spektrum (δ p.p.m., $CDCl_3$ TMS belső standard): 2,38 (1H, széles), 2,67 (1H, széles), 3,05 (1H, széles), 4,37 (2H, d), 4,88 (1H, széles), 6,57 (1H, széles), 6,73 (1H, d), 7,02 (2H, d), 7,14 (1H, t), 8,82 (1H, t), 10,28 (1H, s).

MS m/z (FAB): 628 ($M^+ + 1$).

128. példa

A 11. példában ismertetett módon járunk el, 400 mg (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(2-fenil-benzoil)-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavat és 148 mg ciklohexil-amint használva. Az így kapott vegyületet metanolból kristályosítjuk, amikor 280 mg mennyiségben (Z)-4'-[[5-(N-ciklohexil-karbamoil-metilén)-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-fenil-benzanilidet kapunk.

Olvadáspont: 262-264 °C.

Elemzési eredmények a $C_{38}H_{35}N_3O_3F_2$ képlet alapján:

számított: C% = 73,65, H% = 5,69, N% = 6,78, F% = 6,13;

talált: C% = 73,50, H% = 5,72, N% = 6,75, F% = 6,01.

1H -NMR-spektrum (δ p.p.m., $CDCl_3$ TMS belső standard): 1,07 - 1,60 (együtt 6H), 1,73 (2H, m), 2,94 - 3,60 (együtt 5H), 4,85 (1H, m), 6,76 (1H, s), 6,80 (1H, m), 7,01 (2H, m), 7,17 (1H, t), 7,24 - 7,58 (együtt 13H), 10,31 (1H, s).

MS m/z (FAB): 619 ($M^+ + 1$).

129. példa

A 11. példában ismertetett módon járunk el, 500 mg (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(2-fenil-benzoil)-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavat és 151 mg dimetil-amin-hidrokloridot használva. Az így kapott vegyületet etanol és dietil-éter elegyből kristályosítjuk, amikor 411 mg mennyiségben (Z)-4'-[[5-(N,N-dimetil-karbamoil-metilén)-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-

-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-fenil-benzanilidet kapunk.

Olvadáspont: 202-203 °C.

Elemzési eredmények a $C_{34}H_{29}N_3O_3F_2$ képlet alapján:

számított: C% = 72,20, H% = 5,17, N% = 7,43, F% = 6,72;

talált: C% = 72,18, H% = 5,17, N% = 7,47, F% = 6,63.

1H -NMR-spektrum (δ p.p.m., $CDCl_3$ TMS belső standard): 2,25 - 2,79 (együtt 2H), 3,06 (3H, s), 3,09 (3H, s), 3,22 (1H, m), 4,96 (1H, m), 6,31 (1H, s), 6,66 (1H, m), 6,83 - 6,95 (együtt 3H), 7,02 - 7,11 (együtt 3H), 7,23 (1H, t), 7,32 - 7,50 (együtt 8H), 7,56 (1H, t), 7,84 (1H, d).

MS m/z (FAB): 566 ($M^+ + 1$).

130. példa

A 11. példában ismertetett módon járunk el, 500 mg (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(2-fenil-benzoil)-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavat és 136 mg dietil-amint használva. Az így kapott vegyületet dietil-éterből kristályosítjuk, amikor 412 mg mennyiségben (Z)-4'-[[5-(N,N-dietil-karbamoil-metilén)-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-fenil-benzanilidet kapunk.

Olvadáspont: 175-176 °C.

1H -NMR-spektrum (δ p.p.m., $CDCl_3$ TMS belső standard): 1,18 (3H, t), 1,20 (3H, t), 2,27 - 2,80 (együtt 2H), 3,23 (1H, m), 3,46 (4H, m), 4,98 (1H, m), 6,33 (1H, s), 6,65 (1H, m), 6,93 (3H, m), 6,98 - 7,02 (együtt 3H), 7,22 (1H, t), 7,32 - 7,48 (együtt 8H), 7,55 (1 H, t), 7,83 (1H, d).

MS m/z (FAB): 594 ($M^+ + 1$).

131. példa

A 11. példában ismertetett módon járunk el, 400 mg (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(2-fenil-benzoil)-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavat és 79 mg pirolidint használva. Az így kapott vegyületet diklór-metán, dietil-éter és hexán elegyéből kristályosítjuk, amikor szintelen amorf csapadék formájában 292 mg mennyiségben (Z)-4'-[[4,4-difluor-5-[(1-pirrolidinil)-karbo-

nil)-metilén)-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-fenil-benzanilidet kapunk.

Olvadáspont: 132-136 °C.

¹H-NMR-spektrum (δ p.p.m., CDCl₃ TMS belső standard): 1,60 - 2,03 (együtt 4H), 2,25 - 2,80 (együtt 2H), 3,20 (1H, m), 3,43 - 3,60 (együtt 4H), 4,99 (1H, m), 6,31 (1H, s), 6,65 (1H, m), 6,93 (3H, m), 6,98 - 7,12 (együtt 3H), 7,22 (1H, t), 7,31 - 7,47 (együtt 8H), 7,52 (1H, t), 7,84 (1H, d).

MS m/z (FAB): 592 (M⁺ + 1).

132. példa

A 11. példában ismertetett módon járunk el, 400 mg (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(2-fenil-benzoil)-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavat és 127 mg piridint használva. Az így kapott vegyületet kloroform, dietil-éter és hexán elegyéből kristályosítjuk, amikor színtelen amorf csapadék formájában 289 mg mennyiségben (Z)-4'-[(4,4-difluor-5-piperidino-karbonil-metilén)-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-fenil-benzanilidet kapunk.

¹H-NMR-spektrum (δ p.p.m., DMSO-d₆ TMS belső standard): 1,40 - 1,60 (együtt 6H), 1,73 (2H, m), 2,94 - 3,60 (együtt 5H), 4,85 (1H, m), 6,76 (1H, s), 6,80 (1H, m), 7,01 (2H, m), 7,17 (1H, t), 7,24 - 7,60 (együtt 13H), 10,31 (1H, s).

MS m/z (FAB): 605 (M⁺).

133. példa

A 11. példában ismertetett módon járunk el, 400 mg (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(2-fenil-benzoil)-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavat és 97 mg morfolint használva. Az így kapott vegyületet izopropanol és dietil-éter elegyéből kristályosítjuk, amikor 324 mg mennyiségben (Z)-4'-[(4,4-difluor-5-morfolino-karbonil-metilén)-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-fenil-benzanilidet kapunk.

Olvadáspont: 161-165 °C.

¹H-NMR-spektrum (δ p.p.m., DMSO-d₆ TMS belső standard): 2,40 (2H, m),

3,07 (1H, m), 3,42 - 3,60 (együtt 8H), 4,84 (1H, m), 6,76 (1H, s), 6,80 (1H, m), 7,01 (2H, m), 7,18 (1H, t), 7,27 - 7,60 (együtt 13H), 10,32 (1H, s).

MS m/z (FAB): 608 ($M^+ + 1$).

134. példa

A 11. példában ismertetett módon járunk el, 500 mg (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(2-fenil-benzoil)-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavat és 114 mg 2-etanol-amint használva. A reakció során kicsapódó kristályokat vízzel, majd diklór-metánnal mossuk, amikor 420 mg mennyiségben (Z)-4'-[[4,4-difluor-5-[N-(2-hidroxi-etil)-karbamoil]-metilén]-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-fenil-benzanilidet kapunk.

Olvadáspont: 262-265 °C.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (δ p.p.m., DMSO- d_6 TMS belső standard): 2,36 (1H, m), 2,68 (1H, m), 3,04 (1H, m), 3,22 (2H, m), 3,45 (2H, m), 4,71 (1H, m), 4,88 (1H, m), 6,47 (1H, s), 6,74 (1H, m), 7,02 (2H, m), 7,16 (1H, t), 7,21 - 7,60 (együtt 13H), 8,35 (1H, t), 10,30 (1H, s).

MS m/z (FAB): 682 ($M^+ + 1$).

135. példa

A 11. példában ismertetett módon járunk el, 500 mg (Z)-[4,4-difluor-1-[4-(2-fenil-benzoil)-amino]-benzoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavat és 140 mg 2-metoxi-etil-amint használva. Az így kapott vegyületet etanolból kristályosítjuk, amikor 420 mg mennyiségben (Z)-4'-[[4,4-difluor-5-[N-(2-metoxi-etil)-karbamoil]-metilén]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-fenil-benzanilidet kapunk.

Olvadáspont: 230-231 °C.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (δ p.p.m., DMSO- d_6 TMS belső standard): 2,37 (1H, m), 2,69 (1H, m), 3,03 (1H, m), 3,26 (3H, s), 3,28 (2H, m), 3,38 (2H, m), 4,89 (1H, m), 6,48 (1H, s), 6,74 (1H, m), 7,02 (1H, m), 7,13 (1H, t), 7,26 - 7,59 (együtt 13H), 8,46 (1H, t), 10,28 (1H, s).

MS m/z (FAB): 595 ($M^+ + 1$).

136. példa

A 11. példában ismertetett módon járunk el, 506 mg (Z)-[1-[4-(2-etoxi-benzoil)-amino]4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavat és 0,3 ml vizes ammónium-hidroxid-oldatot használva. Az így kapott vegyületet etil-acetát és dietil-éter elegyéből kristályosítjuk, amikor színtelen amorf csapadék formájában 100 mg mennyiségben (Z)-4'-[(5-karbamoil-metilén-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-etoxi-benzanilidet kapunk.

Elemzési eredmények a $C_{28}H_{25}N_3O_4F_2 \cdot 0,5 H_2O$ képlet alapján:

számított: C% = 65,36, H% = 5,09, N% = 8,17, F% = 7,38;

talált: C% = 65,24, H% = 5,13, N% = 8,12, F% = 7,22.

1H -NMR-spektrum (δ p.p.m., $CDCl_3$ TMS belső standard): 1,61 (3H, t), 2,4 - 2,8 (együtt 2H), 3,34 (1H, m), 4,23 (2H, d), 4,66 (1H, d), 5,66 (1H, s), 6,14 (1H, s), 6,35 (1H, s), 6,72 (1H, d), 6,94 (1H, d), 7,0 - 7,3 (együtt 5H), 7,38 (1H, d), 7,4 - 7,5 (együtt 3H), 8,24 (1H, d), 10,16 (1H, s).

MS m/z (FAB): 506 ($M^+ + 1$).

137. példa

A 11. példában ismertetett módon járunk el, 500 mg (Z)-[1-[4-(2-etoxi-benzoil)-amino]-benzoil-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavat és 135 mg metil-amin-hidrokloridot használva. Az így kapott vegyületet etil-acetát és dietil-éter elegyéből kristályosítjuk, amikor 360 mg mennyiségben (Z)-4'-[[4,4-difluor-5-(N-metil-karbamoil-metilén)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-etoxi-benzanilidet kapunk.

Olvadáspont: 213-215 °C.

Elemzési eredmények a $C_{29}H_{27}N_3O_4F_2$ képlet alapján:

számított: C% = 67,04, H% = 5,24, N% = 8,09, F% = 7,31;

talált: C% = 66,82, H% = 5,33, N% = 8,10, F% = 7,16.

1H -NMR-spektrum (δ p.p.m., $CDCl_3$ TMS belső standard): 1,60 (3H, t), 2,38 (1H, d), 2,65 (1H, d), 2,96 (3H, d), 3,31 (1H, d), 4,19 (2H, q), 4,87 (1H, d), 6,27

(1H, m), 6,35 (1H, s), 6,69 (1H, d), 6,91 (1H, d), 7,0 - 7,1 (együtt 4H), 7,23 (1H, t), 7,4 - 7,5 (együtt 4H), 8,22 (1H, d), 10,15 (1H, s).

MS m/z (FAB): 520 ($M^+ + 1$).

138. példa

A 11. példában ismertetett módon járunk el, 506 mg (Z)-[1-[4-(2-etoxi-benzoil)-amino]-benzoil-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavat és 163 mg etil-amin-hidrokloridot használva. Az így kapott vegyületet etil-acetát és dietil-éter elegyéből kristályosítjuk, amikor 410 mg mennyiségben (Z)-2-etoxi-4'-[[5-(N-etil-karbamoil-metilén)-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-benzanilidet kapunk.

Olvadáspont: 197-199 °C.

Elemzési eredmények a $C_{30}H_{29}N_3O_4F_2 \cdot 0,1 H_2O$ képlet alapján:

számított: C% = 67,30, H% = 5,50, N% = 7,85, F% = 7,10;

talált: C% = 67,01, H% = 5,64, N% = 7,93, F% = 6,83.

1H -NMR-spektrum (δ p.p.m., $CDCl_3$ TMS belső standard): 1,24 (3H, t), 1,60 (3H, t), 2,40 (1H, m), 2,70 (1H, m), 3,34 (1H, m), 3,44 (2H, q), 4,17 (2H, q), 4,88 (1H, m), 6,36 (2H, m), 6,68 (1H, d), 6,67 (1H, d), 7,0 - 7,1 (együtt 4H), 7,23 (1H, t), 7,4 - 7,5 (együtt 4H), 8,22 (1H, d), 10,14 (1H, s).

MS m/z (FAB): 534 ($M^+ + 1$).

139. példa

A 11. példában ismertetett módon járunk el, 506 mg (Z)-[1-[4-(2-etoxi-benzoil)-amino]-benzoil-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavat és 0,10 ml propil-amint használva. Az így kapott vegyületet etil-acetát és dietil-éter elegyéből kristályosítjuk, amikor 430 mg mennyiségben (Z)-4'-[[4,4-difluor-5-(N-propil-karbamoil-metilén)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-benzanilidet kapunk.

Olvadáspont: 214-216 °C.

Elemzési eredmények a $C_{31}H_{31}N_3O_4F_2 \cdot 0,2H_2O$ képlet alapján:

számított: C% = 67,55, H% = 5,74, N% = 7,62, F% = 6,89;

talált: C% = 67,74, H% = 6,13, N% = 7,65, F% = 6,65.

¹H-NMR-spektrum (δ p.p.m., CDCl₃ TMS belső standard): 0,98 (3H, t), 1,6 - 1,7 (együtt 5H), 2,40 (1H, m), 2,66 (1H, m), 3,3 - 3,4 (együtt 3H, m), 4,18 (2H, q), 4,88 (1H, m), 6,36 (2H, széles), 6,68 (1H, d), 6,89 (1H, d), 7,0 - 7,1 (együtt 4H), 7,23 (1H, t), 7,4 - 7,5 (együtt 4H), 8,22 (1H, d), 10,15 (1H, s).

MS m/z (FAB): 548 (M⁺ + 1).

140. példa

A 11. példában ismertetett módon járunk el, 506 mg (Z)-[1-[4-(2-etoxi-benzoil)-amino]-benzoil-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavat és 0,10 ml izopropil-amint használva. Az így kapott vegyületet etil-acetát és dietil-éter elegyéből kristályosítjuk, amikor 450 mg mennyiségben (Z)-4'-[[4,4-difluor-5-(N-izopropil-karbamoil-metilén)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-etoxi-benzanilidet kapunk.

Olvadáspont: 230 °C vagy több.

Elemzési eredmények a C₃₁H₃₁N₃O₄F₂ · 0,1 H₂O képlet alapján:

számított: C% = 67,72, H% = 5,73, N% = 7,65, F% = 6,91;

talált: C% = 67,56, H% = 5,77, N% = 7,59, F% = 6,71.

¹H-NMR-spektrum (δ p.p.m., CDCl₃ TMS belső standard): 1,25 (6H, t), 1,60 (3H, t), 2,37 (1H, m), 2,67 (1H, m), 3,33 (1H, m), 4,18 (2H, q), 4,25 (1H, m), 4,88 (1H, d), 6,11 (1H, m), 6,35 (1H, s), 6,67 (1H, d), 6,89 (1H, d), 7,0 - 7,1 (együtt 4H), 7,23 (1H, t), 7,4 - 7,5 (együtt 4H), 8,22 (1H, d), 10,14 (1H, s).

MS m/z (FAB): 548 (M⁺ + 1).

141. példa

A 11. példában ismertetett módon járunk el, 506 mg (Z)-[1-[4-(2-etoxi-benzoil)-amino]-benzoil-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavat és 0,08 ml ciklopropil-amint használva. Az így kapott vegyületet etil-acetát és dietil-éter elegyéből kristályosítjuk, amikor 440 mg mennyiségben (Z)-4'-[[5-(N-ciklopropil-karbamoil-metilén)-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-etoxi-benzanilidet kapunk.

Olvadáspont: 230 °C vagy több.

Elemzési eredmények a $C_{31}H_{29}N_3O_4F_2 \cdot 0,25 H_2O$ képlet alapján:

számított: C% = 67,69, H% = 5,41, N% = 7,64, F% = 6,91;

talált: C% = 67,42, H% = 5,42, N% = 7,96, F% = 6,77.

1H -NMR-spektrum (δ p.p.m., $CDCl_3$ TMS belső standard): 0,6 - 0,7 (együtt 2H), 0,8 - 0,9 (együtt 2H), 1,59 (3H, t), 2,38 (1H, d), 2,68 (1H, d), 2,85 (1H, m), 3,28 (1H, d), 4,14 (1H, q), 4,87 (1H, d), 6,33 (1H, s), 6,6 - 6,7 (2H, m), 6,83 (1H, d), 7,0 - 7,1 (együtt 4H), 7,22 (1H, t), 7,3 - 7,4 (együtt 4H), 8,20 (1H, d), 10,13 (1H, s).

MS m/z (FAB): 546 ($M^+ + 1$).

142. példa

A 11. példában ismertetett módon járunk el, 506 mg (Z)-[1-[4-(2-etoxi-benzoil)-amino]-benzoil-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavat és 163 mg dimetil-amin-hidrokloridot használva. Az így kapott vegyületet etil-acetát és dietil-éter elegyéből kristályosítjuk, amikor 450 mg mennyiségben (Z)-4'-[[5-(N,N-dimetil-karbamoil-metilén)-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-etoxi-benzanilidet kapunk.

Olvadáspont: 195-198 °C.

Elemzési eredmények a $C_{30}H_{29}N_3O_4F_2 \cdot 0,5 H_2O$ képlet alapján:

számított: C% = 66,41, H% = 5,57, N% = 7,74, F% = 7,00;

talált: C% = 66,37, H% = 5,84, N% = 7,73, F% = 6,70.

1H -NMR-spektrum (δ p.p.m., $CDCl_3$ TMS belső standard): 1,61 (3H, t), 2,3 - 2,8 (együtt 2H), 3,04 (3H, s), 3,09 (3H, s), 3,28 (1H, m), 4,26 (2H, q), 5,04 (1H, m), 6,34 (1H, s), 6,72 (1H, d), 6,99 (1H, d), 7,1 - 7,5 (együtt 9H), 8,25 (1H, d), 10,18 (1H, s).

MS m/z (FAB): 534 ($M^+ + 1$).

143. példa

A 11. példában ismertetett módon járunk el, 506 mg (Z)-[1-[4-(2-etoxi-benzoil)-amino]-benzoil-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-

-ilidén]-ecetsavat és 0,13 ml dietil-amint használva. Az így kapott vegyületet etil-acetát és dietil-éter elegyéből kristályosítjuk, amikor 410 mg mennyiségben (Z)-4'-[[5-(N,N-dietil-karbamoil-metilén)-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-etoxi-benzanilidet kapunk.

Olvadáspont: 164-165 °C.

Elemzési eredmények a $C_{32}H_{33}N_3O_4F_2 \cdot 0,5 H_2O$ képlet alapján:

számított: C% = 67,35, H% = 6,01, N% = 7,37, F% = 6,66;

talált: C% = 67,56, H% = 5,98, N% = 7,43, F% = 6,63.

1H -NMR-spektrum (δ p.p.m., $CDCl_3$ TMS belső standard): 1,21 (6H, t), 1,60 (3H, t), 2,4 - 2,8 (együtt 2H), 3,30 (1H, m), 3,67 (4H, q), 4,26 (2H, q), 5,05 (1H, m), 6,38 (1H, s), 6,71 (1H, d), 6,98 (1H, d), 7,0 - 7,3 (együtt 5H), 7,36 (1H, t), 7,4 - 7,5 (együtt 3H), 8,24 (1H, d), 10,17 (1H, s).

MS m/z (FAB): 562 ($M^+ + 1$).

144. példa

A 11. példában ismertetett módon járunk el, 506 mg (Z)-[1-[4-(2-etoxi-benzoil)-amino]-benzoil-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-ilidén]-ecetsavat és 0,13 ml morfolint használva. Az így kapott vegyületet etil-acetát és dietil-éter elegyéből kristályosítjuk, amikor 470 mg mennyiségben (Z)-4'-[(4,4-difluor-5-morfolino-karbamoil-metilén)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-etoxi-benzanilidet kapunk.

Olvadáspont: 144-147 °C.

1H -NMR-spektrum (δ p.p.m., $CDCl_3$ TMS belső standard): 1,61 (3H, t), 2,4 - 2,8 (együtt 2H), 3,30 (1H, m), 3,58 (2H, m), 3,74 (6H, m), 4,26 (2H, q), 5,05 (1H, m), 6,33 (1H, s), 6,74 (1H, d), 6,99 (1H, d), 7,1 - 7,6 (együtt 9H), 8,25 (1H, d), 10,17 (1H, s).

MS m/z (FAB): 576 ($M^+ + 1$).

145. példa

A 11. példában ismertetett módon járunk el, 400 mg (Z)-[1-[4-(2-etoxi-benzoil)-amino]-benzoil-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-5-

-ilidén]-ecetsavat és 163 mg tiomorfolint használva. Az így kapott vegyületet izopropanolból kristályosítjuk, amikor 198 mg mennyiségben (Z)-4'-[[4,4-difluor-5-tiomorfolino-karbamoil-metilén-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-etoxi-benzanilidet kapunk.

¹H-NMR-spektrum (δ p.p.m., CDCl₃ TMS belső standard): 1,61 (3H, t), 2,27 - 2,86 (együtt 6H), 3,26 (1H, m), 3,70 - 4,14 (együtt 4H), 4,26 (2H, q), 5,02 (1H, m), 6,33 (1H, s), 6,74 (1H, m), 6,99 (1H, t), 7,07 - 7,29 (együtt 6H), 7,36 (1H, m), 7,53 (3H, m), 8,24 (1H, m), 10,17 (1H, s).

MS m/z (FAB): 592 (M⁺ + 1).

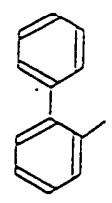
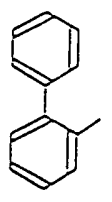
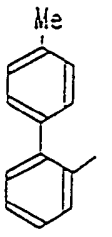
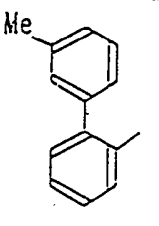
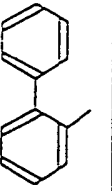
A 2. és 3. táblázatokban a 6-10. referenciapéldák szerinti vegyületek szerkezetét, illetve a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületekre vonatkozó példák szerinti vegyületek szerkezetét mutatjuk be.

2. táblázat

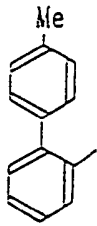
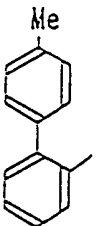
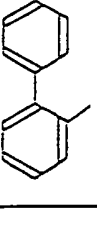
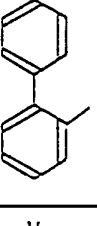
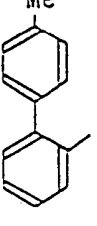
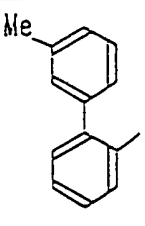
A referenciapélda sorszáma	Kémiai szerkezet
6.	(XLVII) + (XLVIII) képlet
7	(XLIX) képlet
8.	(L) képlet
9.	(LI) képlet
10.	(LII) képlet

(I) általános képletű vegyületek

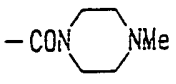
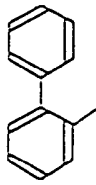
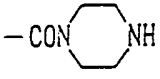
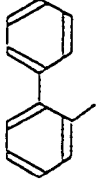
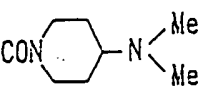
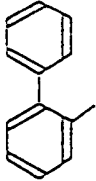
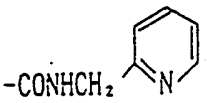
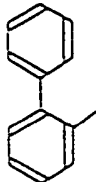
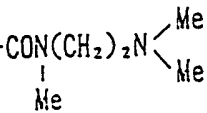
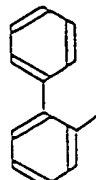
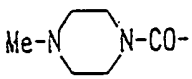
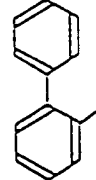
3. táblázat

Pld. sz.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	n	R ⁷	Só
1	H	CO ₂ Me	H	H	-	-	0		free ¹⁾
2	CO ₂ Me	H	H	H	-	-	0		free
3	H	CO ₂ Me	H	H	-	-	0		free
4	H	CO ₂ Me	H	H	-	-	0		free
5	H	CO ₂ Me	H	H	-	-	0		free

3. táblázat (folyt.)

Pld. sz.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	n	R ⁷	S6
6(a)	H	CO ₂ Et	H	H	-	-	0		free
6(b)	CO ₂ Et	H	H	H	-	-	0		free
7	H	CO ₂ H	H	H	-	-	0		free
8	CO ₂ H	H	H	H	-	-	0		free
9	H	CO ₂ H	H	H	-	-	0		free
10	H	CO ₂ H	H	H	-	-	0		free

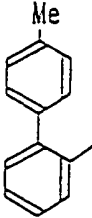
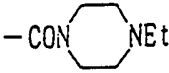
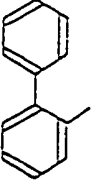
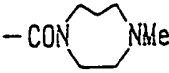
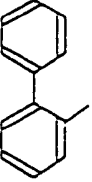
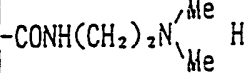
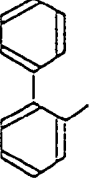
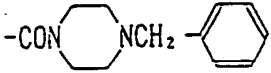
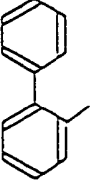
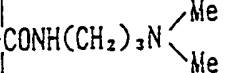
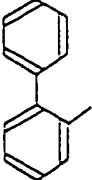
3. táblázat (folyt.)

Pld. sz.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	n	R ⁷	Só
11	H		H	H	-	-	0		HCl
12	H		H	H	-	-	0		HCl
13	H		H	H	-	-	0		HCl
14	H		H	H	-	-	0		HCl
15	H		H	H	-	-	0		HCl
16		H	H	H	-	-	0		HCl

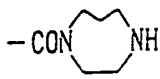
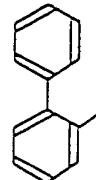
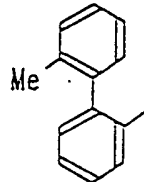
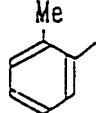
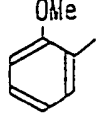
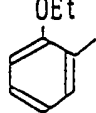
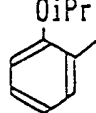
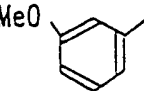
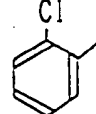
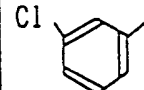
3. táblázat (folyt.)

Pld. sz.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	n	R ⁷	Só
17	H		H	H	-	-	0		HCl
18	H		H	H	-	-	0		HCl
19	H		H	H	-	-	0		HCl
20	H	-CONHMe	H	H	-	-	0		free
21	MeNHCO-	H	H	H	-	-	0		free
22(a)	H	CN	H	H	-	-	0		free

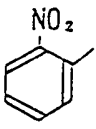
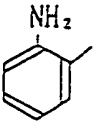

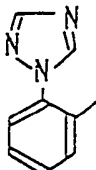
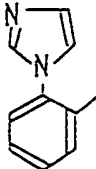
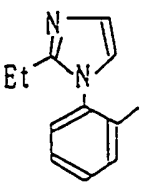
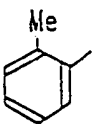
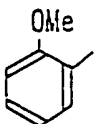
3. táblázat (folyt.)

Pld. sz.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	n	R ⁷	Só
22(b) (E)	CN	H	H	H	-	-	0		free
23	H		H	H	-	-	0		HCl
24	H		H	H	-	-	0		HCl
25	H		H	H	-	-	0		HCl
26	H		H	H	-	-	0		HCl
27	H		H	H	-	-	0		HCl

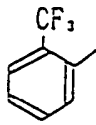
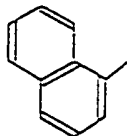
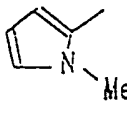
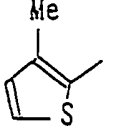
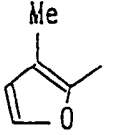
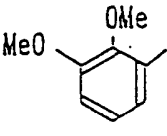
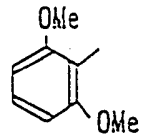


3. táblázat (folyt.)

Pld. sz.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	n	R ⁷	Só
28	H		H	H	-	-	0		HCl
29	H	CO ₂ Me	H	H	-	-	0		free
30	H	CO ₂ Me	H	H	-	-	0		free
31	H	CO ₂ Me	H	H	-	-	0		free
32	H	CO ₂ Me	H	H	-	-	0		free
33	H	CO ₂ Me	H	H	-	-	0		free
34	H	CO ₂ Me	H	H	-	-	0		free
35	H	CO ₂ Me	H	H	-	-	0		free
36	H	CO ₂ Me	H	H	-	-	0		free

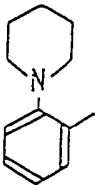
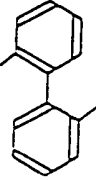
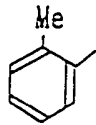
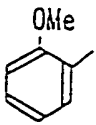
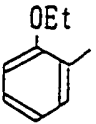
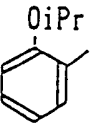
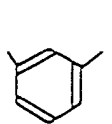
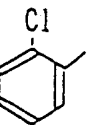
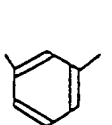
3. táblázat (folyt.)

Pld. sz.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	n	R ⁷	Só
37	H	CO ₂ Me	H	H	-	-	0		free
38	H	CO ₂ Me	H	H	-	-	0		free
39	H	CO ₂ Me	H	H	-	-	0		free
40	H	CO ₂ Me	H	H	-	-	0		free
41	H	CO ₂ Me	H	H	-	-	0		free
42	H	CO ₂ Me	H	H	-	-	0		free
43	H	CO ₂ Me	H	H	H	H	1		free
44	H	CO ₂ Me	H	H	H	H	1		free

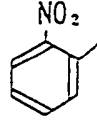
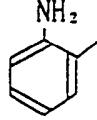
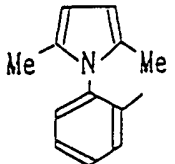
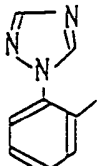
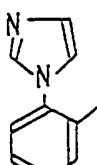
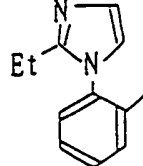
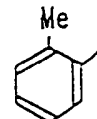
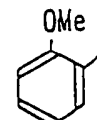
3. táblázat (folyt.)

Pld. sz.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	n	R ⁷	Só
45	H	CO ₂ Me	H	H	-	-	0		free
46	H	CO ₂ Me	H	H	-	-	0		free
47	H	CO ₂ Me	H	H	-	-	0		free
48	H	CO ₂ Me	H	H	-	-	0		free
49	H	CO ₂ Me	H	H	-	-	0		free
50	H	CO ₂ Me	H	H	-	-	0		free
51	H	CO ₂ Me	H	H	-	-	0		free
52	H	CO ₂ Me	H	H			1		free

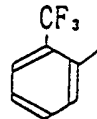
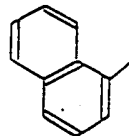
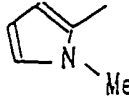
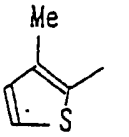
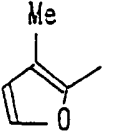
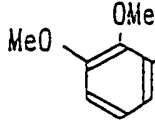
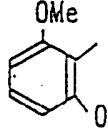

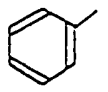
3. táblázat (folyt.)

Pld. sz.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	n	R ⁷	Só
53	H	CO ₂ Me	H	H	-	-	0		free
54	H	CO ₂ H	H	H	-	-	0		free
55	H	CO ₂ H	H	H	-	-	0		free
56	H	CO ₂ H	H	H	-	-	0		free
57	H	CO ₂ H	H	H	-	-	0		free
58	H	CO ₂ H	H	H	-	-	0		free
59	H	CO ₂ H	H	H	-	-	0		free
60	H	CO ₂ H	H	H	-	-	0		free
61	H	CO ₂ H	H	H	-	-	0		free

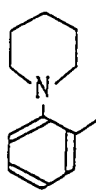
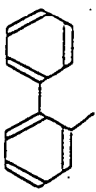
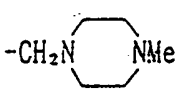
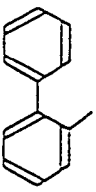
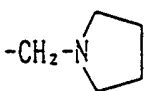
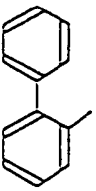
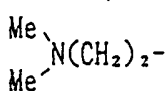
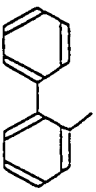
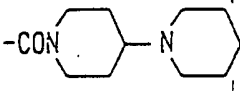
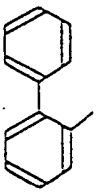
3. táblázat (folyt.)

Pld. sz.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	n	R ⁷	Só
62	H	CO ₂ H	H	H	-	-	0		free
63	H	CO ₂ H	H	H	-	-	0		free
64	H	CO ₂ H	H	H	-	-	0		free
65	H	CO ₂ H	H	H	-	-	0		free
66	H	CO ₂ H	H	H	-	-	0		free
67	H	CO ₂ H	H	H	-	-	0		free
68	H	CO ₂ H	H	H	H	H	1		free
69	H	CO ₂ H	H	H	H	H	1		free

3. táblázat (folyt.)

Pld. sz.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	n	R ⁷	Só
70	H	CO ₂ H	H	H	-	-	0		free
71	H	CO ₂ H	H	H	-	-	0		free
72	H	CO ₂ H	H	H	-	-	0		free
73	H	CO ₂ H	H	H	-	-	0		free
74	H	CO ₂ H	H	H	-	-	0		free
75	H	CO ₂ H	H	H	-	-	0		free
76	H	CO ₂ H	H	H	-	-	0		free
77	H	CO ₂ H	H	H		-	1		free

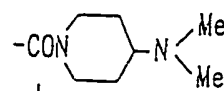
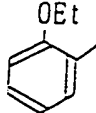
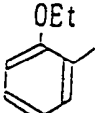
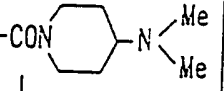
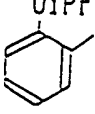
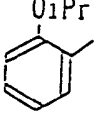
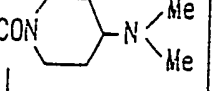
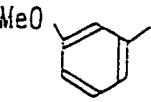
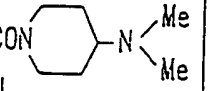
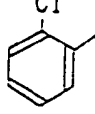
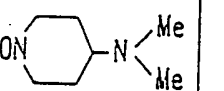
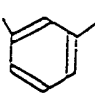
3. táblázat (folyt.)

Pld. sz.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	n	R ⁷	Só
78	H	CO ₂ H	H	H	-	-	0		free
79	H	-CH ₂ OH	H	H	-	-	0		free
80	H		H	H	-	-	0		2HCl
81	H		H	H	-	-	0		HCl
82		H	H	H	-	-	0		HCl
83	H		H	H	-	-	0		HCl

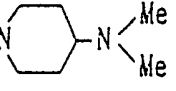
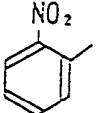
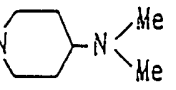
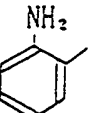
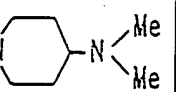
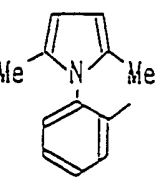
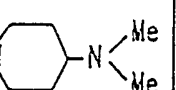
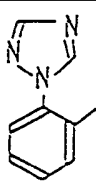
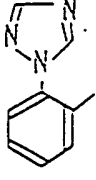
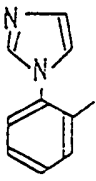
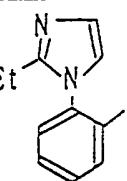
3. táblázat (folyt.)

Pld. sz.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	n	R ⁷	Só
84	H		H	H	-	-	0		HCl
85	H		H	H	-	-	0		HCl
86	H		H	H	-	-	0		HCl
87	H		H	H	-	-	0		HCl
88	H		H	H	-	-	0		HCl
89	H		H	H	-	-	0		HCl

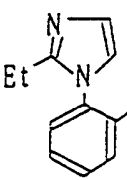

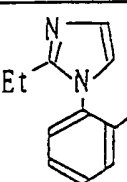
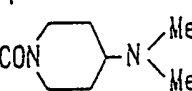
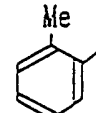
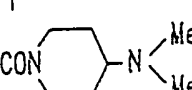
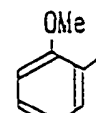
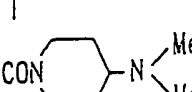
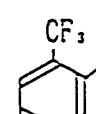
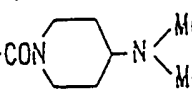
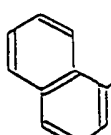
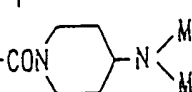
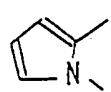
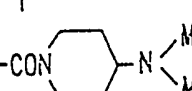
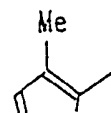
3. táblázat (folyt.)

Pld. sz.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	n	R ⁷	Só
90	H		H	H	-	-	0		HCl
91	H	$-\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{Me})_2$	H	H	-	-	0		HCl
92	H		H	H	-	-	0		HCl
93	H	$-\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{Me})_2$	H	H	-	-	0		HCl
94	H		H	H	-	-	0		HCl
95	H		H	H	-	-	0		HCl
96	H		H	H	-	-	0		HCl

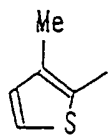
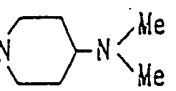
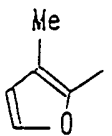
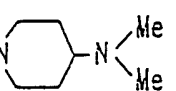
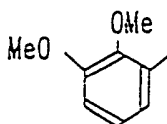
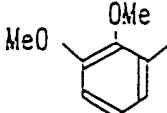
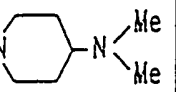
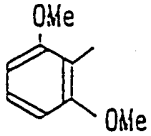
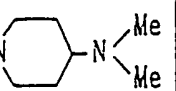




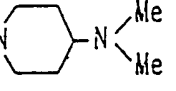
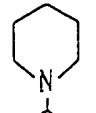

3. táblázat (folyt.)

Pld. sz.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	n	R ⁷	Só
97	H	-CON 	H	H	-	-	0		HCl
98	H	-CON 	H	H	-	-	0		free
99	H	-CON 	H	H	-	-	0		free
100	H	-CON 	H	H	-	-	0		HCl
101	H	-CONHMe	H	H	-	-	0		free
102	H	-CONHiPr	H	H	-	-	0		free
103	H	-CONH ₂	H	H	-	-	0		free

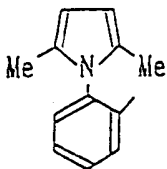
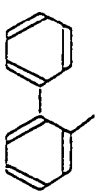
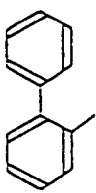
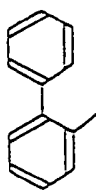
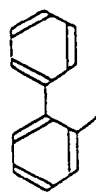
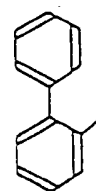
3. táblázat (folyt.)

Pld. sz.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	n	R ⁷	Só
104	H	-CONHMe	H	H	-	-	0	Et 	free
105	H	-CONH 	H	H	-	-	0	Et 	free
106	H	-CON 	H	H	H	H	1		HCl
107	H	-CON 	H	H	H	H	1		HCl
108	H	-CON 	H	H	-	-	0		HCl
109	H	-CON 	H	H	-	-	0		HCl
110	H	-CON 	H	H	-	-	0		HCl
111	H	-CON 	H	H	-	-	0		HCl


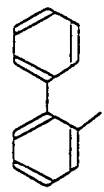

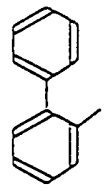

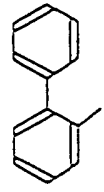
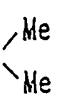
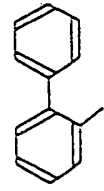
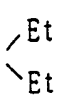
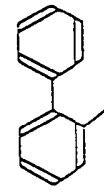

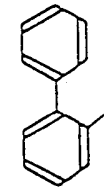
3. táblázat (folyt.)

Pld. sz.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	n	R ⁷	Só
112	H	-CONHMe	H	H	-	-	0		HCl
113	H	-CON 	H	H	-	-	0		HCl
114	H	-CON 	H	H	-	-	0		HCl
115	H	-CONHMe	H	H	-	-	0		free
116	H	-CON 	H	H	-	-	0		HCl
117	H	-CON 	H	H		-	1		HCl
118	H	-CONHMe	H	H		-	1		free
119	H	-CON 	H	H	-	-	0	 	HCl


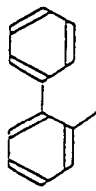

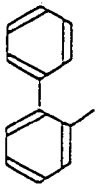
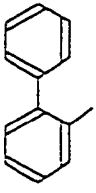
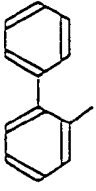
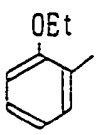
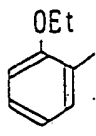
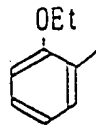
3. táblázat (folyt.)

Pld. sz.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	n	R ⁷	Só
120	H	-CONHiPr	H	H	-	-	0		free
121	H	-CONH ₂	H	H	-	-	0		free
122	H	-CONHMe	H	H	-	-	0		free
123	H	-CONHEt	H	H	-	-	0		free
124	H	-CONHPr	H	H	-	-	0		free
125	H	-CONHiPr	H	H	-	-	0		free

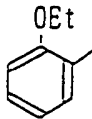
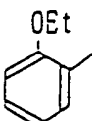

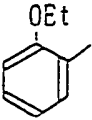

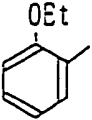

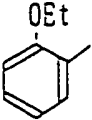

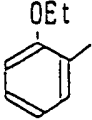

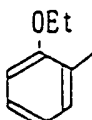
3. táblázat (folyt.)

Pld. sz.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	n	R ⁷	Só
126	H	-CONH- 	H	H	-	-	0		free
127	H	-CONHCH ₂ - 	H	H	-	-	0		free
128	H	-CONH- 	H	H	-	-	0		free
129	H	-CON 	H	H	-	-	0		free
130	H	-CON 	H	H	-	-	0		free
131	H	-CON 	H	H	-	-	0		free

3. táblázat (folyt.)

Pld. sz.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	n	R ⁷	Só
132	H	-CON 	H	H	-	-	0		free
133	H	-CON 	H	H	-	-	0		free
134	H	-CONH(CH ₂) ₂ OH	H	H	-	-	0		free
135	H	-CONH(CH ₂) ₂ OMe	H	H	-	-	0		free
136	H	-CONH ₂	H	H	-	-	0		free
137	H	-CONHMe	H	H	-	-	0		free
138	H	-CONHEt	H	H	-	-	0		free

3. táblázat (folyt.)

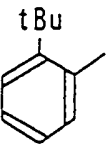
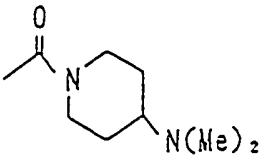
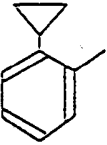
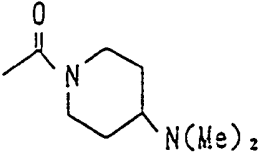
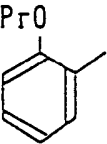
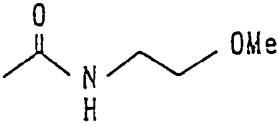
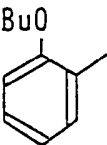
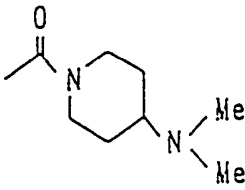
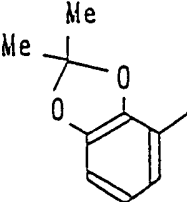
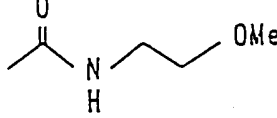
Pld. sz.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	n	R ⁷	Só
139	H	-CONHPr	H	H	-	-	0		free
140	H	-CONHiPr	H	H	-	-	0		free
141	H	-CONH 	H	H	-	-	0		free
142	H	-CON 	H	H	-	-	0		free
143	H	-CON 	H	H	-	-	0		free
144	H	-CON 	H	H	-	-	0		free
145	H	-CON 	H	H	-	-	0		free

1) szabad bázis

A korábbiakban ismertetett példák szerinti vegyületeken túlmenően a következőkben az A-1. - A-45. példákban, illetve a 4., 5. és 6. táblázatokban további találmány szerinti vegyületeket ismertetünk. Minthogy ezek a vegyületek a korábbiakban ismertetett módszerekkel, illetve a korábbiakban említett példákban ismertetett módszerek szakember számára jól ismert módon való módosítása útján előállíthatók, pontos kísérleti leírás nem szükségeltetik.

4. táblázat

(IA) általános képletű vegyületek

Pld. sz.	R ₁	R ₂
A - 1		
A - 2		
A - 3		
A - 4		
A - 5		

4. táblázat (folyt.)

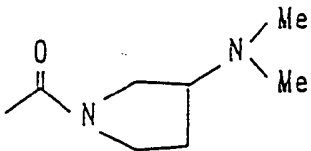
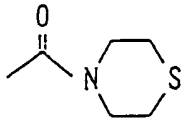
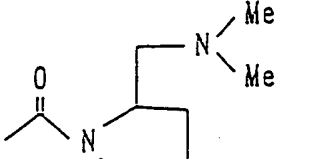
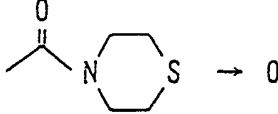
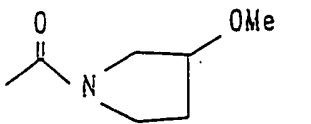
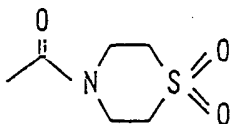
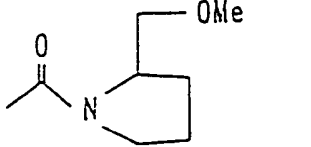
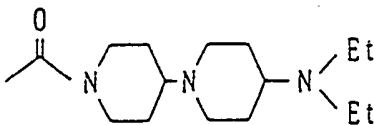
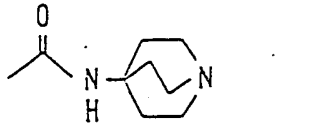
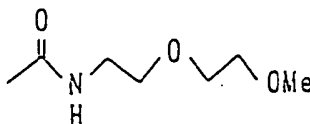
Példa sz.	R ₁	R ₂
A - 6		
A - 7		
A - 8		
A - 9		
A - 10		
A - 11		

4. táblázat (folyt.)

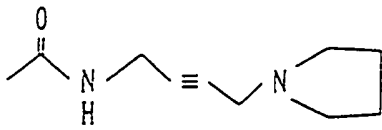
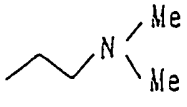
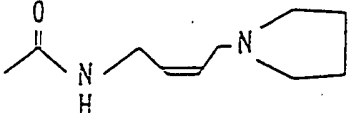
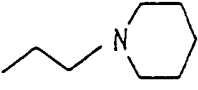
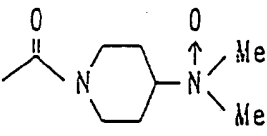
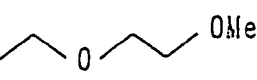
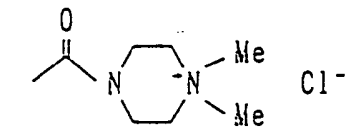
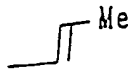
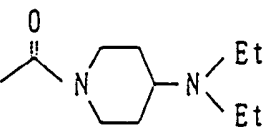
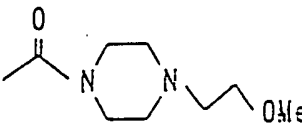
Példa sz.	R ₁	R ₂
A - 12		
A - 13		
A - 14		
A - 15		
A - 16		
A - 17		

5. táblázat

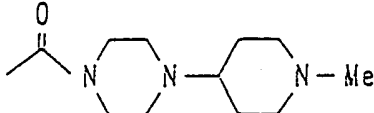
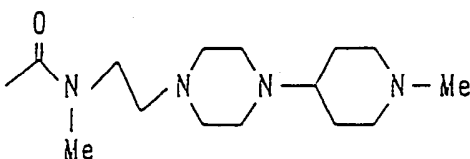
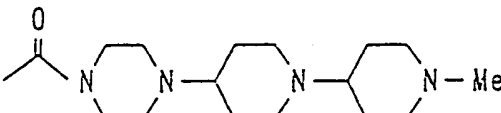
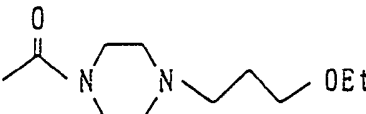
(IB) általános képletű vegyületek

Példa sz.	R ₂	No.	R ₂
A-18		A-23	
A-19		A-24	
A-20		A-25	
A-21		A-26	
A-22		A-27	

5. táblázat (folyt.)

Példa sz.	R ₂	No.	R ₂
A-28		A-34	
A-29		A-35	
A-30		A-36	
A-31		A-37	
A-32		A-38	
A-33	- Me		

5. táblázat (folyt.)

Példa sz.	R ₂
A-39	
A-40	
A-41	
A-42	

6. táblázat

A példa sorszáma	Vegyület
A-43.	(LIII) képletű vegyület
A-44.	(LIV) képletű vegyület
A-45.	(LV) képletű vegyület

Készítmény-előállítási példák

Injekciós oldatok

<u>1. összetétel</u>	<u>Mennyiség</u>
találmány szerinti vegyület	1,5 mg
tejsav	0,2 mg
laktóz	200 mg
injektálásra alkalmas desztillált víz	2,0 ml -hez szükséges mennyiség
<u>2. összetétel</u>	
találmány szerinti vegyület	1,5 mg
tejsav	0,2 mg
glicerin	52 mg
injektálásra alkalmas desztillált víz	2,0 ml -hez szükséges mennyiség

0,75 g találmány szerinti vegyület és 0,1 g tejsav mintegy 300 ml injektálásra alkalmas desztillált vízzel készült oldatához hozzákeverjük 100 g laktóz (vagy 26 g glicerin) mintegy 500 ml injektálásra alkalmas desztillált vízzel készült oldatát, majd az így kapott elegyet keverjük. Ezután a még fel nem oldódott anyagok oldása céljából a keveréket 60 °C-ra felmelegítjük, majd szobahőmérsékletre lehűtjük és össztérfogatát 1000 ml-re kiegészítjük. Az így kapott oldatot membránszűrőn átszűrjük, szétosztjuk és 2-2 ml-es adagokban ampullákban lezárjuk. Végül sterilizálás útján olyan injekciókat kapunk, amelyek esetében mindegyik

ampulla másfél mg találmány szerinti vegyületet tartalmaz.

Tabletták

<u>Komponens</u>	<u>Mennyiség</u>
(tabletta)	
találmány szerinti vegyület	5,0 mg
laktóz	73,2 mg
kukoricakeményítő	18,8 mg
hidroxi-propil-cellulóz	3,0 mg
magnézium-sztearát	0,5 mg
részösszeg	100 mg
(bevonat)	
hidroxi-propil-metil-cellulóz (2910)	2,5 mg
polietilén-glikol (6000)	0,5 mg
talkum	0,7 mg
titán-oxid	0,3 mg
részösszeg	4 mg
összesen	104 mg

5 mg-os tabletták előállítása

25 g találmány szerinti vegyületet összekeverünk 366 g laktózzal, majd a kapott keveréket a Hosokawa Micron japán cég által gyártott mintaörlő-berendezésben elporítjuk. Az így kapott porított keverékből 391 g-ot egyenletesen összekeverünk 91,5 g kukoricakeményítővel az Ohgawara Seisakusyo cég által gyártott fluidizáló granuláló bevonóberendezésben. Ezt követően 150 g 10 %-os vizes hidroxipropilcellulóz-oldatot permetezünk a granulálás végrehajtása céljából. Szárítás után az így kapott granulákat 24 mesh lyukméretű szitán átbocsátjuk, majd 2,5 g magnézium-sztearáttal összekeverjük. Ezután a kapott keverékből 100 mg tömegű tablettákat sajtolunk a Hata Tekkosho cég által gyártott forgó tablettázóberendezésben, 6,5 mm . 7,8 R méretű nyomószerszámot hasz-

nálva. Ezt követően a Freund Sangyo cég által gyártott bevonóberendezésben a tablettákra 154 g olyan vizes oldatot permetezünk, amely 12,5 g hidroxipropilcellulózt, 2,5 g polietilén-glikolt (6000 móltömegű), 3,5 g talkumot és 1,5 g titán-oxidot tartalmaz. Így olyan filmbevonatos tablettákat kapunk, amelyek mindegyike 4 mg bevonófilmet és 5,0 mg találmány szerinti vegyületet tartalmaz.

Szabadalmi igénypontok:

1. (I) általános képletű benzazepin-származékok és gyógyászatilag elfogadható sóik - az (I) általános képletben

R^1 és R^2 közül az egyik hidrogénatomot és a másik (XXIII) általános képletű csoportot jelent, és az utóbbi csoportban

A^1 és A^2 azonos vagy eltérő jelentéssel egyszeres kémiai kötést, rövid szénláncú alkilén-csoportot vagy rövid szénláncú alkenilén-csoportot jelent,

m értéke 0 vagy 1,

B jelentése (XXIV) általános képletű csoport, (XXV) általános képletű csoport vagy $-N(R^9)-A^5-$ általános képletű csoport (ezeknél az általános képletű csoportoknál a nitrogénatomok oxidálva lehetnek),

p értéke 0, 1, 2 vagy 3 (azzal a megkötéssel, hogy ha p értéke 2 vagy 3, a B szimbólum által jelölt csoportok azonosak vagy adott esetben eltérőek lehetnek),

R^8 jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkil-, rövid szénláncú alkenil-, cikloalkil-, hidroxil-, rövid szénláncú alkoxi-, karboxi-, rövid szénláncú alkoxi-karbonil-, ciano-, adott esetben szubsztituált aril-, adott esetben szubsztituált nitrogéntartalmú aromás 5- vagy 6-tagú heterociklusos csoport, a gyűrűbeli nitrogénatomon adott esetben rövid szénláncú alkilcsoporttal szubsztituált, adott esetben áthidálást tartalmazó nitrogéntartalmú telített 5-8-tagú heterociklusos csoport, vagy (XXVI) általános képletű csoport (ebben a képletben a nitrogénatom adott esetben oxidálva lehet),

s és t értéke azonos vagy eltérő, illetve 1, 2 vagy 3 lehet (azzal a megkötéssel, hogy s és t összege 3, 4 vagy 5),

u értéke 2, 3, 4, 5, 6 vagy 7,

A^3 , A^4 és A^5 azonos vagy eltérő jelentéssel egyszeres kémiai kötést, rövid szénláncú alkilén-csoportot vagy rövid szénláncú alkenilén-csoportot

jelent (azzal a megkötéssel, hogy ha a szomszédos csoport A^3 -hoz vagy A^5 -höz nitrogénatomon vagy oxigénatomon át kapcsolódik, akkor A^3 vagy A^5 jelentése kémiai kötéstől eltérő),

R^9 jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport,

q és r értéke azonos vagy eltérő, illetve 1, 2 vagy 3 lehet (azzal a megkötéssel, hogy q és r összege 3, 4 vagy 5),

X jelentése oxigénatom vagy $-S(O)_w$ - általános képletű csoport,

w értéke 0, 1 vagy 2,

R^3 és R^4 egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatomot vagy rövid szénláncú alkil-, rövid szénláncú alkoxi- vagy rövid szénláncú alkilcsoporttal adott esetben szubsztituált aminocsoportot jelent,

R^5 és R^6 azonos vagy eltérő jelentéssel hidrogénatomot vagy rövid szénláncú alkilcsoportot jelent, vagy együtt rövid szénláncú alkilcsoportot jelentenek és így a szomszédos szénatommal telített széntartalmú gyűrűt képeznek,

n értéke 0 vagy 1, és

R^7 jelentése adott esetben szubsztituált arilcsoport vagy adott esetben szubsztituált aromás 5- vagy 6-tagú heterociklusos csoport.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, azzal jellemezve, hogy

a (XXXVI) általános képletű csoport jelentése

- 1) egyszeres kémiai kötés,
- 2) $-C(=O)-$ képletű csoport,
- 3) rövid szénláncú alkilén- vagy rövid szénláncú alkenilcsoport, vagy
- 4) $-A^1-C(=O)-$ általános képletű csoport (ebben a képletben A^1 jelentése rövid szénláncú alkilén- vagy rövid szénláncú alkenilcsoport), és

R^8 jelentése hidrogénatom, cianocsoport, karboxilcsoport, rövid szénláncú alkoxi-karbonilcsoport, rövid szénláncú alkilcsoport, rövid szénláncú alkenilcsoport, cikloalkilcsoport, hidroxilcsoport, rövid szénláncú alkoxicssoport, rövid szénláncú alkil-, amino- (amely maga is szubsztituálva lehet rö-

vid szénláncú alkilcsoporttal) vagy rövid szénláncú alkoxicsoporttal vagy halogénatommal adott esetben szubsztituált fenil- vagy naftilcsoport, nitrogéntartalmú aromás 5- vagy 6-tagú heterociklusos csoport, és pedig rövid szénláncú alkil-, amino- (amely maga is szubsztituálva lehet adott esetben rövid szénláncú alkilcsoporttal) vagy rövid szénláncú alkoxicsoporttal vagy halogénatommal adott esetben szubsztituált piridil-, imidazolil-, pirazinil-, pirimidinil-, piridazinil-, pirazolil-, pirrolil-, tetrazolil-, triazolil-, tiazolil- vagy oxazolilcsoport, nitrogéntartalmú telített 5-8-tagú heterociklusos csoport, és pedig a gyűrű nitrogénatomján adott esetben rövid szénláncú alkilcsoporttal szubsztituált és adott esetben áthidalt heterociklusos csoportok, azaz pirrolidinil-, piperidil-, piperazinil-, imidazolidinil-, homopiperazinil-, pirazolidinil-, azabicyclo[2.2.2]oktil-, azabicyclo[2.2.1]heptil- és azabicyclo[3.2.1]oktilcsoport, vagy pedig (XXVI) általános képletű csoport [ennek nitrogénatomja adott esetben oxidálva lehet, továbbá q és r értéke 1, 2 vagy 3, azzal a megkötéssel, hogy q és r összege 3, 4 vagy 5, X jelentése oxigénatom vagy $-S(O)_v-$ általános képletű csoport, és az utóbbiban v értéke 0, 1 vagy 2], és

R^7 jelentése 1-5 szubsztituenssel adott esetben szubsztituált fenilcsoport; rövid szénláncú alkilcsoporttal adott esetben szubsztituált naftilcsoport; rövid szénláncú alkil-, amino- (amely maga is szubsztituálva lehet rövid szénláncú alkilcsoporttal) vagy rövid szénláncú alkoxicsoporttal vagy halogénatommal adott esetben szubsztituált aromás 5- vagy 6-tagú heterociklusos csoport, és pedig tienil-, furil-, pirrolil-, piridil-, imidazolil-, pirazinil-, pirimidinil-, piranil-, piridazinil-, pirazolil-, tetrazolil-, triazolil-, tiazolil-, izotiazolil-, oxazolil- vagy izoxazolilcsoport; továbbá R^7 jelentésében a fenilcsoport adott esetben szubsztituálva lehet a következő csoportok valamelyikével:

- a) halogénatommal vagy hidroxilcsoporttal adott esetben szubsztituált rövid szénláncú alkil-, rövid szénláncú alkenil- vagy rövid szénláncú alkinilcsoport,

- b) halogénatommal vagy ciano-, hidroxil-, karboxil-, rövid szénláncú alkoxi-karbonil-, rövid szénláncú alkanoil-, rövid szénláncú alkanoil-oxi-, karbamoil-, rövid szénláncú alkil-amino-karbonil- vagy ftálimidocsoporttal adott esetben szubsztituált rövid szénláncú alkoxicsoport; hidroxilcsoport; merkaptocsoport; vagy rövid szénláncú alkil-tiocsoport,
- c) halogénatom, cianocsoport vagy nitrocsoport,
- d) karboxilcsoport, rövid szénláncú alkoxi-karbonilcsoport, rövid szénláncú alkanoilcsoport, rövid szénláncú alkanoil-oxi-csoport, karbamoilcsoport, vagy rövid szénláncú alkil-amino-karbonilcsoport,
- e) rövid szénláncú alkilcsoporttal adott esetben szubsztituált aminocsoport; rövid szénláncú alkanoil-aminocsoport; 1-pirrolidinilcsoport; piperidincsoport; morfolinocsoport; morfolinocsoport; vagy a gyűrű nitrogénatomján adott esetben rövid szénláncú alkilcsoporttal szubsztituált piperazinil-, imidazolidinil- vagy homopiperazinilcsoport,
- f) cikloalkilcsoport,
- g) halogénatommal vagy rövid szénláncú alkil-, rövid szénláncú alkenil-, rövid szénláncú alkinil-, rövid szénláncú alkoxi-, amino- (amely maga is szubsztituálva lehet rövid szénláncú alkilcsoporttal), hidroxil- vagy karboxilcsoporttal adott esetben szubsztituált fenilcsoport, és
- h) rövid szénláncú alkil-, cikloalkil- vagy fenilcsoporttal adott esetben szubsztituált imidazolil-, triazolil-, tetrazolil-, pirrolil-, piridil-, pirazinil- vagy pirimidinilcsoport.

3. A 2. igénypont szerinti vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, azzal jellemezve, hogy a (XXXVI) általános képletű csoport jelentése

- 1) egyszeres kémiai kötés,
 - 2) $-C(=O)-$ képletű csoport, vagy
 - 3) rövid szénláncú alkilén- vagy rövid szénláncú alkenilén-csoport, és
- R⁸ jelentése hidrogénatom; cianocsoport; karboxilcsoport; rövid szénláncú alkoxi-karbonilcsoport; rövid szénláncú alkilcsoport; rövid szénláncú alkenilcsoport; cikloalkilcsoport; hidroxilcsoport; rövid szénláncú alkoxicsoport;

port; rövid szénláncú alkilcsoporttal vagy halogénatommal adott esetben szubsztituált fenilcsoport; rövid szénláncú alkil- vagy aminocsoporttal (amely maga is adott esetben szubsztituálva lehet adott esetben rövid szénláncú alkilcsoporttal) adott esetben szubsztituált nitrogéntartalmú aromás 5- vagy 6-tagú heterociklusos csoport, éspedig piridil-, imidazolil-, triazolil-, tiazolil- vagy oxazolilcsoport; a gyűrű nitrogénatomján adott esetben rövid szénláncú alkilcsoporttal szubsztituált, illetve adott esetben áthidalt nitrogéntartalmú telített 5-8-tagú heterociklusos csoport, éspedig pirrolidinil-, piperidil-, homopiperazinil-, azabiciklo[2.2.2]oktil- vagy azabiciklo[3.2.1]oktilcsoport; vagy (XXVI) általános képletű csoport [ebben a képletben a nitrogénatom adott esetben oxidálva lehet, továbbá q és r értéke 1, 2 vagy 3, azzal a megkötéssel, hogy q és r összege 3, 4 vagy 5, X jelentése oxigénatom vagy $-S(O)_v-$ általános képletű csoport, és az utóbbiban v értéke 0, 1 vagy 2], és

R⁷ jelentése 1-5 szubsztituenssel adott esetben szubsztituált fenilcsoport; naftilcsoport; vagy rövid szénláncú alkilcsoporttal adott esetben szubsztituált aromás 5- vagy 6-tagú heterociklusos csoport, éspedig tienil-, furil-, pirrolil-, piridil-, imidazolil-, triazolil-, tiazolil- vagy oxazolilcsoport; és R⁷ jelentésében a fenilcsoport adott esetben szubsztituálva lehet a következő csoportok valamelyikével:

- a) halogénatommal vagy hidroxilcsoporttal adott esetben szubsztituált rövid szénláncú alkil-, rövid szénláncú alkenil- vagy rövid szénláncú alkinilcsoport,
- b) hidroxil-, karboxil- vagy karbamoilcsoporttal adott esetben szubsztituált rövid szénláncú alkoxics csoport; vagy rövid szénláncú alkil-tiocsoport,
- c) halogénatom vagy nitrocsoport,
- d) rövid szénláncú alkilcsoporttal adott esetben szubsztituált aminocsoport; 1-pirrolidinilcsoport; piperidinocsoport; morfolinocsoport; morfolinocsoport; vagy a gyűrű nitrogénatomján adott esetben rövid szénláncú alkilcsoporttal szubsztituált piperazinil- vagy homopiperazinilcsoport,

- e) rövid szénláncú alkil-, rövid szénláncú alkoxi-, amino- (amely maga is adott esetben rövid szénláncú alkilcsoporttal szubsztituált lehet) vagy hidroxilcsoporttal adott esetben szubsztituált fenilcsoport, és
- f) rövid szénláncú alkil-, cikloalkil- vagy fenilcsoporttal adott esetben szubsztituált imidazolil-, triazolil- vagy pirrolilcsoport.

4. A 3. igénypont szerinti vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, azzal jellemezve, hogy a (XXXVI) általános képletű csoport jelentése

- 1) egyszeres kémiai kötés, akkor p értéke 0 és R^8 jelentése ciano-, karboxil- vagy rövid szénláncú alkoxi-karbonilcsoport, vagy
- 2) $-C(=O)-$ képletű csoport, vagy rövid szénláncú alkilén- vagy rövid szénláncú alkenilén-csoport, akkor p értéke 0, 1 vagy 2, és

R^8 jelentése hidrogénatom; rövid szénláncú alkilcsoport; rövid szénláncú alkenilcsoport; hidroxilcsoport; rövid szénláncú alkoxics csoport; cikloalkilcsoport; halogénatommal vagy rövid szénláncú alkilcsoporttal adott esetben szubsztituált fenilcsoport; rövid szénláncú alkilcsoporttal vagy aminocsoporttal (amely maga is adott esetben szubsztituálva lehet rövid szénláncú alkilcsoporttal) adott esetben szubsztituált nitrogéntartalmú aromás 5- vagy 6-tagú heterociklusos csoport, és pedig piridil-, imidazolil-, triazolil-, tiazolil- vagy oxazolilcsoport; a gyűrű nitrogénatomján adott esetben rövid szénláncú alkilcsoporttal szubsztituált, illetve áthidalt nitrogéntartalmú telített 5-8-tagú heterociklusos csoport, és pedig pirrolidinil-, piperidil-, homopiperazinil-, azabiciklo[2.2.2]oktil- azabiciklo[3.2.1]oktilcsoport; vagy (XXVI) általános képletű csoport [ebben a képletben a nitrogénatom adott esetben oxidálva lehet, q és r értéke 1, 2 vagy 3, azzal a megkötéssel, hogy q és r összege 3, 4 vagy 5, X jelentése oxigénatom vagy $-S(O)_v-$ általános képletű csoport, és az utóbbiban v értéke 0, 1 vagy 2]; azzal a megkötéssel, hogy ha a (XXXVI) általános képletű csoport jelentése $-C(=O)-$ képletű csoport és p értéke 0, akkor R^8 jelentése (XXVI) általános képletű csoport, továbbá ha a (XXXVI) általános képletű csoport jelentése rövid szénláncú alkilén-csoport és p értéke 0, akkor R^8 jelentése hidroxilcsoport.

5. A 4. igénypont szerinti vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, azzal jellemezve, hogy

- 1) ha a (XXXVI) általános képletű csoport jelentése egyszeres kémiai kötés, akkor a (XXIII) általános képletű csoport jelentése
 - (1) $-R^{8a}$ csoport (R^{8a} jelentése ciano-, karboxil- vagy rövid szénláncú alkoxi-karbonilcsoport),
- 2) ha a (XXXVI) általános képletű csoport jelentése $-C(=O)-$ képletű csoport, akkor a (XXIII) általános képletű csoport jelentése
 - (2-1) (XXXVII) általános képletű csoport (ebben a képletben s^a és t^a értéke 1, 2 vagy 3, azzal a megkötéssel, hogy s^a és t^a összege 3, 4 vagy 5, A^{3a} jelentése egyszeres kémiai kötés vagy rövid szénláncú alkilén-csoport, és R^{8b} jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkil- vagy fenilcsoport),
 - (2-2) (XXXVIII) általános képletű csoport (ebben a képletben u^a és u^b értéke 4, 5 vagy 6, A^{4a} és A^{4b} mindegyike kémiai kötést jelent és R^{8c} jelentése hidrogénatom),
 - (2-3) (XXXIX) általános képletű csoport (ebben a képletben u^c értéke 4, 5 vagy 6, A^{4c} és A^{5a} jelentése egyszeres kémiai kötés, továbbá R^{9a} és R^{8d} egymástól függetlenül rövid szénláncú alkilcsoportot jelent)
 - (2-4) (XL) általános képletű csoport (ebben a képletben u^d értéke 4, 5 vagy 6, A^{4d} jelentése egyszeres kémiai kötés és R^{8e} jelentése hidrogénatom,
 - (2-5) (XLI) általános képletű csoport (ebben a képletben R^{9b} jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport, A^{5b} jelentése egyszeres kémiai kötés vagy rövid szénláncú alkilén-csoport, és R^{8f} jelentése hidrogénatom; cikloalkilcsoport; fenilcsoport; piridilcsoport; a gyűrű nitrogénatomján rövid szénláncú alkilcsoporttal adott esetben szubsztituált piperidilcsoport; kinuklidinilcsoport; hidroxilcsoport; rövid szénláncú alkoxicssoport vagy rövid szénláncú alkilcsoport),
 - (2-6) (XLII) általános képletű csoport (ebben a képletben A^{5c} jelentése rö-

vid szénláncú alkilénecsoprt, A^{5d} jelentése egyszeres kémiai kötés, R^{9c} és R^{9d} egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy rövid szénláncú alkilcsoprtot jelent, és R^{8g} jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoprt) vagy

(2-7) $-C(=O)-R^{8h}$ általános képletű csoprt, és ebben a képletben R^{8h} jelentése (XXVI) általános képletű csoprt [az utóbbi képletben q és r értéke 1, 2 vagy 3, azzal a megkötéssel, hogy q és r összege 3, 4 vagy 5, X jelentése oxigénatom vagy $-S(O)_w-$ általános képletű csoprt és az utóbbiban w értéke 0, 1 vagy 2] vagy

3) ha a (XXXVI) általános képletű csoprt jelentése rövid szénláncú alkilén- vagy rövid szénláncú alkenilénecsoprt, akkor a (XXIII) általános képletű csoprt jelentése

(3-1) (XLIII) általános képletű csoprt (ebben a képletben A^{1a} jelentése rövid szénláncú alkilénecsoprt, s^b és t^b értéke 1, 2 vagy 3, azzal a megkötéssel, hogy s^b és t^b összege 3, 4 vagy 5, A^{3b} jelentése egyszeres kémiai kötés és R^{8i} jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoprt),

(3-2) (XLIV) általános képletű csoprt (ebben a képletben A^{1b} jelentése rövid szénláncú alkilénecsoprt, u^e értéke 4, 5 vagy 6, A^{4e} jelentése egyszeres kémiai kötés és R^{8j} jelentése hidrogénatom),

(3-3) (XLV) általános képletű csoprt (ebben a képletben A^{1c} jelentése rövid szénláncú alkilénecsoprt, R^{8k} és R^{9e} egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy rövid szénláncú alkilcsoprtot jelent és A^{5e} jelentése egyszeres kémiai kötés), vagy

(3-4) $-A^{1d}-R^{8l}$ általános képletű csoprt (ebben a képletben A^{1d} jelentése rövid szénláncú alkilénecsoprt és R^{8l} jelentése hidroxilcsoprt).

6. Az 5. igénypont szerinti vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, azzal jellemezve, hogy R^7 jelentése 1-3 szubsztituenssel adott esetben helyettesített fenilcsoprt, és ezek a szubsztituensek halogénatommal adott esetben szubsztituált rövid szénláncú alkilcsoprtok, karbamoilcsoprttal adott esetben

szubsztituált rövid szénláncú alkoxicsoportok, halogénatomok, piperidincsoport, rövid szénláncú alkilcsoporttal adott esetben szubsztituált fenilcsoport, vagy rövid szénláncú alkilcsoporttal adott esetben szubsztituált imidazolil-, triazolil- vagy pirrolilcsoportok közül vannak megválasztva; vagy továbbá R⁷ jelentése naftilcsoport; vagy rövid szénláncú alkilcsoporttal adott esetben szubsztituált tienil-, furil- vagy pirrolilcsoport.

7. A 6. igénypont szerinti vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, azzal jellemezve, hogy a (XXXVI) általános képletű csoport jelentése karbonilcsoport.

8. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik, azzal jellemezve, hogy Z-formájúak.

9. 4'-[[4,4-difluor-5-(4-metil-1-piperazinil)-karbonil-metilén]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-fenil-benzanilid,
 4'-[[4,4-difluor-5-[(1-piperazinil-karbonil)-metilén]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-fenil-benzanilid,
 4'-[[4,4-difluor-5-[(4-dimetil-amino-piperidino)-karbonil-metilén]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-fenil-benzanilid,
 4'-[[4,4-difluor-5-[(4-metil-hexahidro-1,4-diazepin-1-il)-karbonil-metilén]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-fenil-benzanilid
 4'-[[5-[(hexahidro-1,4-diazepin-1-il)-karbonil]-metilén]-4,4-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-fenil-benzanilid,
 4'-[[4,4-difluor-5-[[N-metil-N-(1-metil-4-piperidil)-karbamoil]-metilén]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-fenil-benzanilid,
 4'-[[4,4-difluor-5-[[N-(3-kinuklidinil)-karbamoil]-metilén]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-fenil-benzanilid,
 N-[4-[[4,4-difluor-5-[(4-dimetil-amino-piperidino)-karbonil]-metilén]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-fenil]-3-metil-tiofén-2-karboxamid,
 4'-[[4,4-difluor-5-(N-izopropil-karbamoil-metilén)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-fenil-benzanilid,

4'-[[4,4-difluor-5-[N-(2-metoxi-etil)-karbamoil-metilén]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-fenil-benzanilid,

4'-[[4,4-difluor-5-(N-izopropil-karbamoil-metilén)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]-karbonil]-2-etoxi-benzanilid,

vagy gyógyászatilag elfogadható sóik vagy izomerjeik.

10. Gyógyászati készítmények, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag elfogadható sóját tartalmazzák a gyógyszergyártásban szokásosan használt hordozó- és/vagy segédanyagokkal együtt.

11. A 10. igénypont szerinti gyógyászati készítmények, azzal jellemezve, hogy arginin-vazopresszin antagonistá formájúak.


12. (II) általános képletű difluor-benzazepinon-származékok és sóik - a (II) általános képletben R^3 jelentése a korábban megadott és R^{10} jelentése hidrogénatom vagy amino-védőcsoport.

13. (III) általános képletű vegyületek és sóik - a (III) általános képletben R^3 és R^{10} jelentése a korábban megadott.

+ 12 lap mellé
4

A bejelentő helyett
a meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
1.

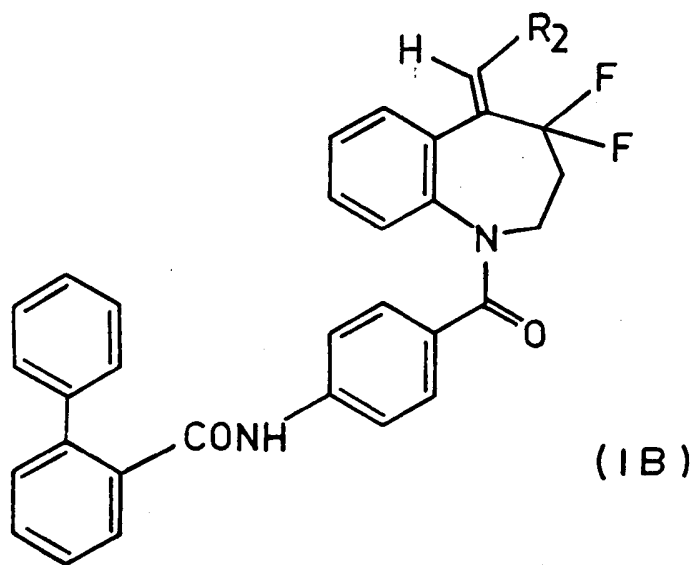
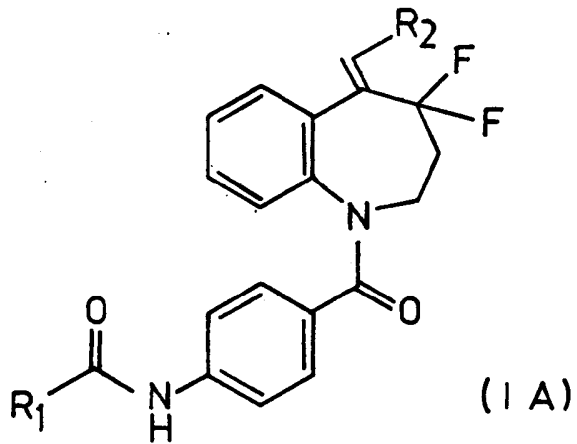
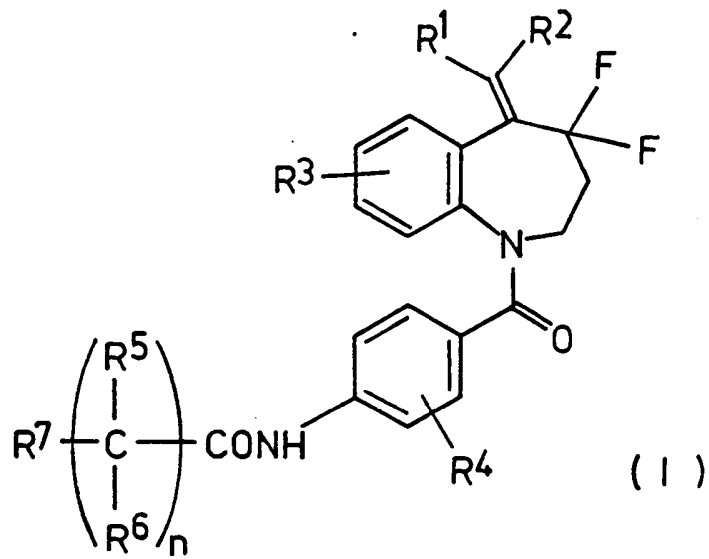


Molnár Imre
szabadalmi ügyvivő

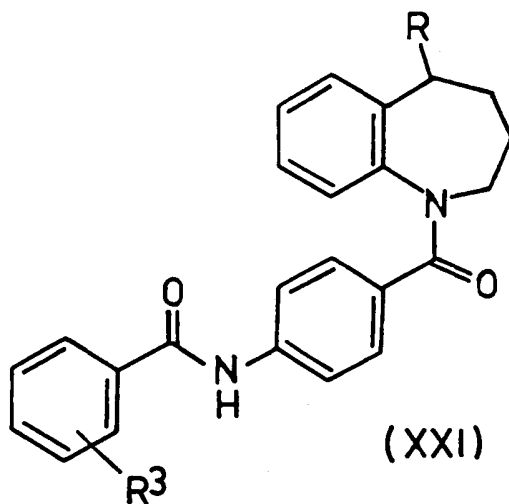
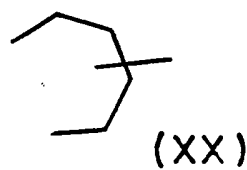
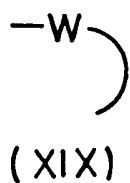
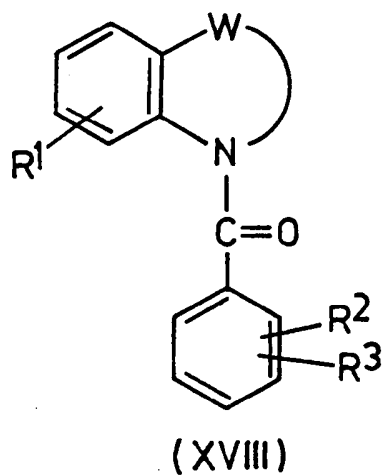
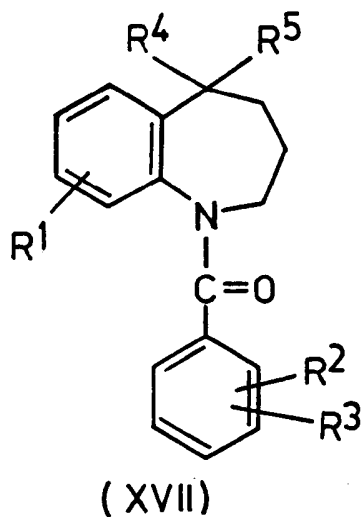
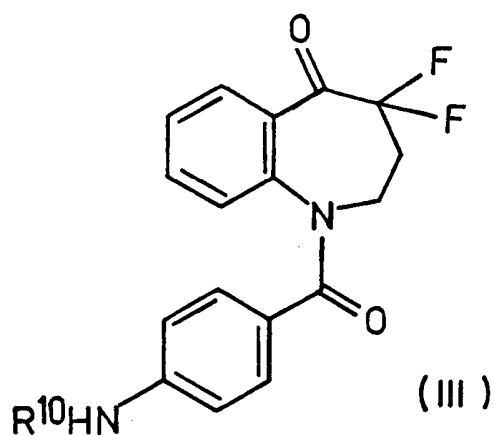
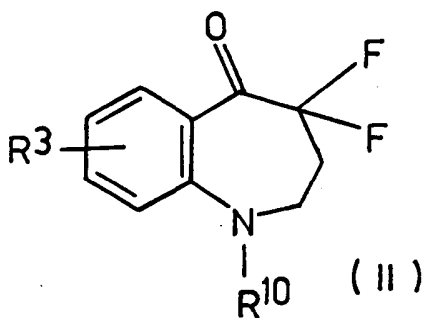
427/96

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

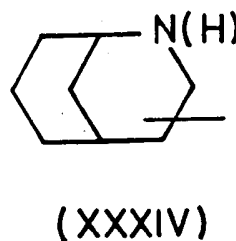
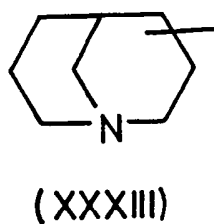
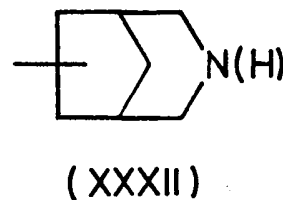
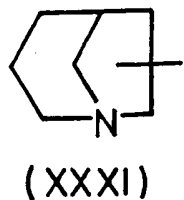
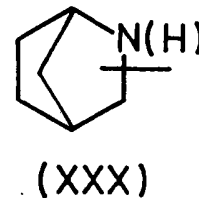
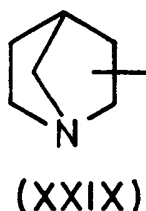
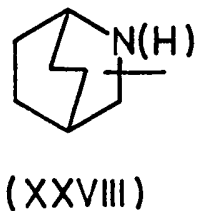
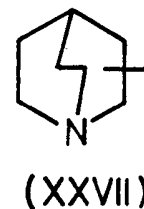
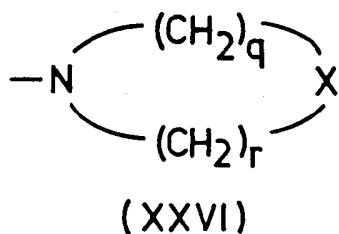
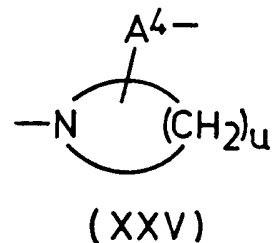
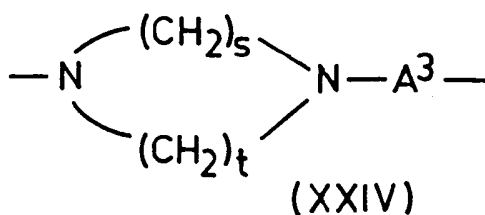
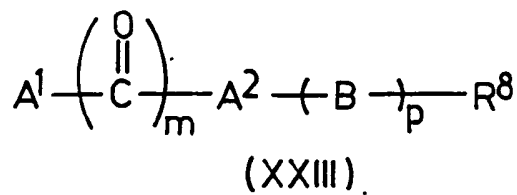
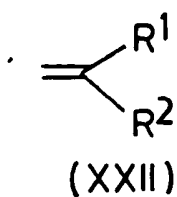
73526
1/13

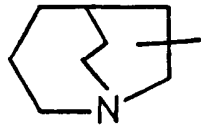


427/96

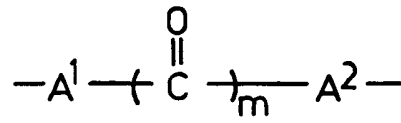


427/96

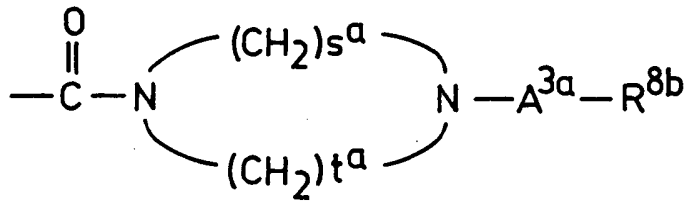




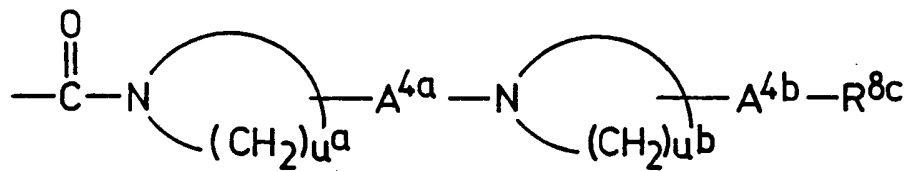
(XXXV)



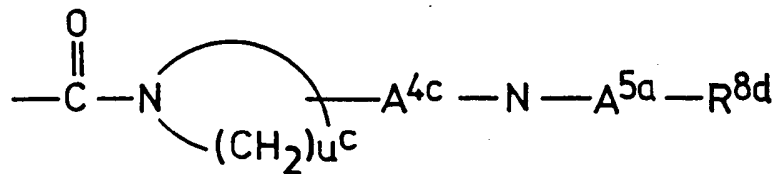
(XXXVI)



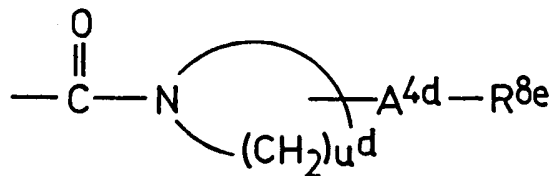
(XXXVII)



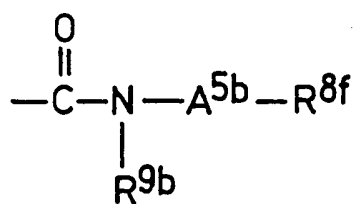
(XXXVIII)



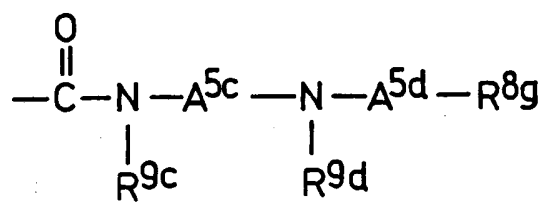
(XXXIX)



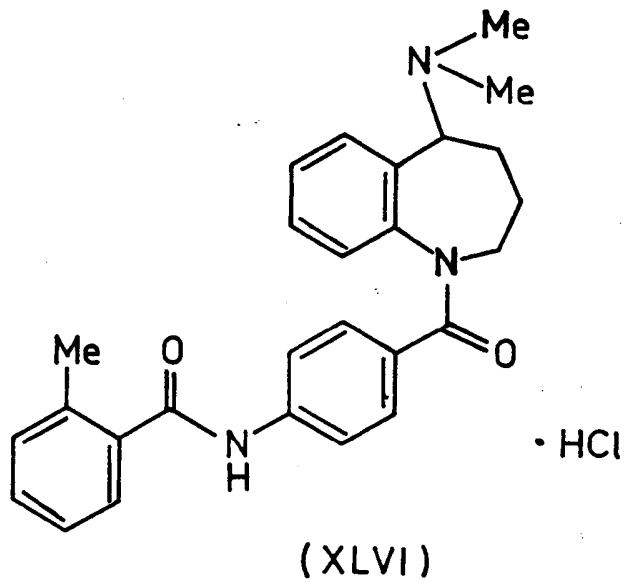
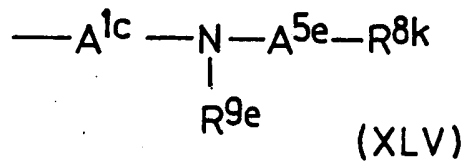
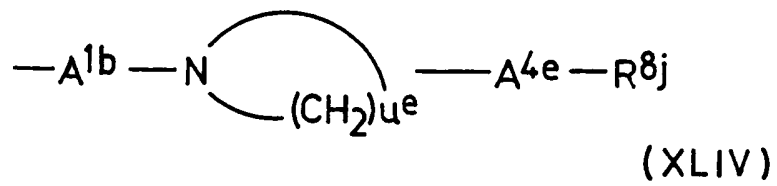
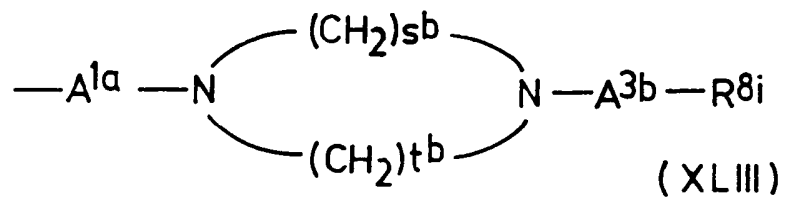
(XL)

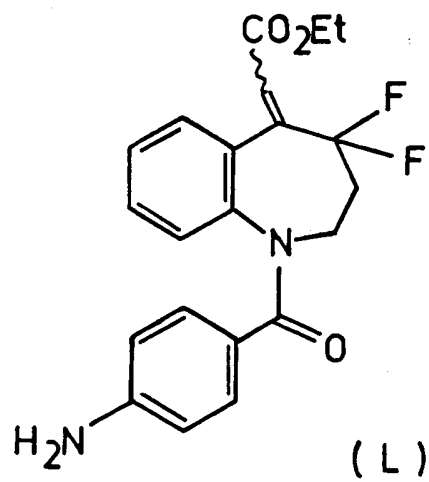
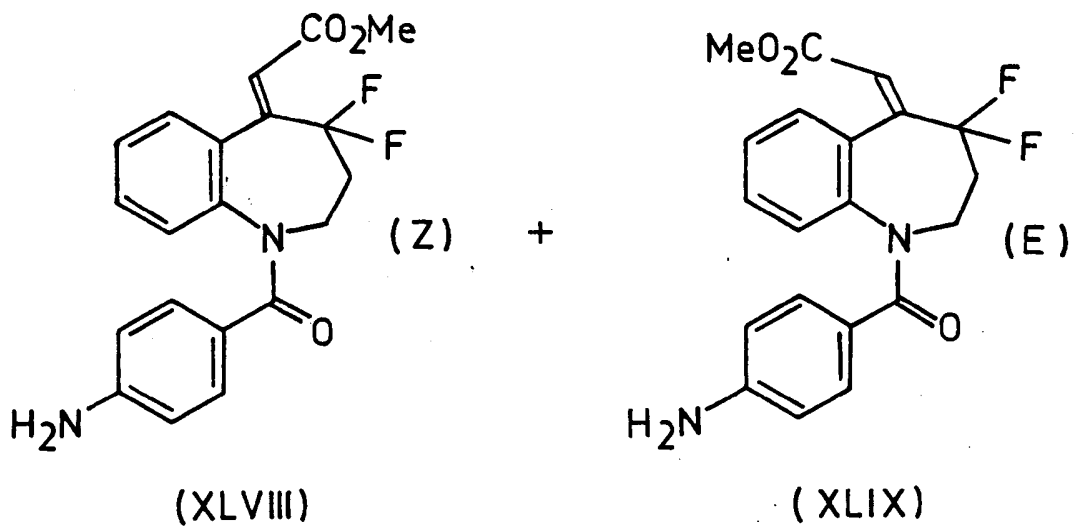
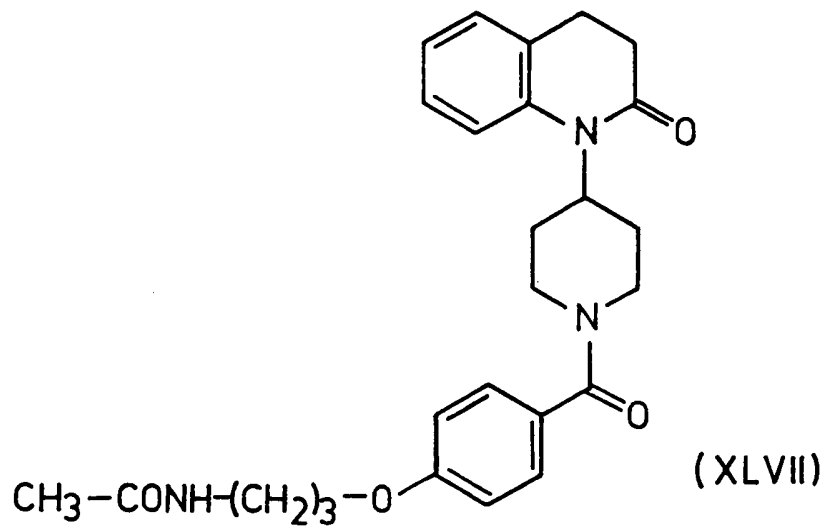


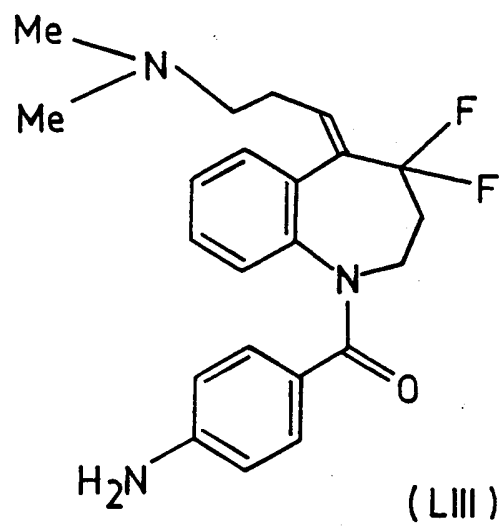
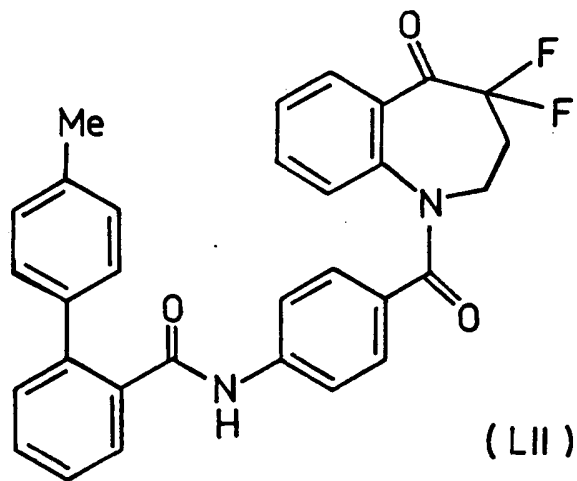
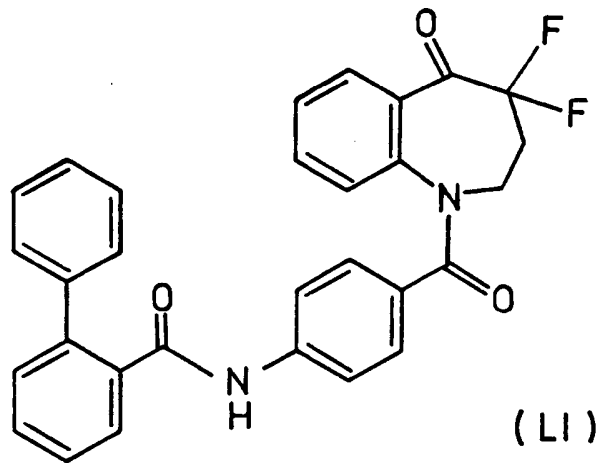
(XLI)

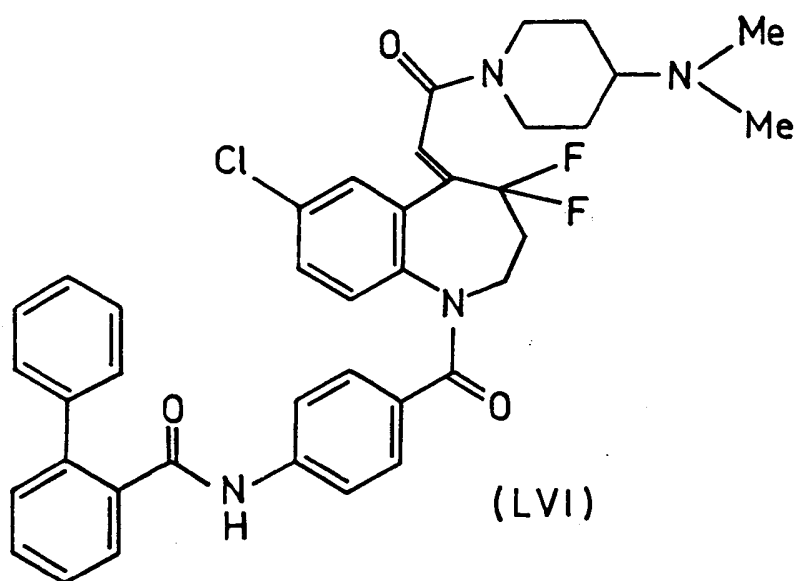
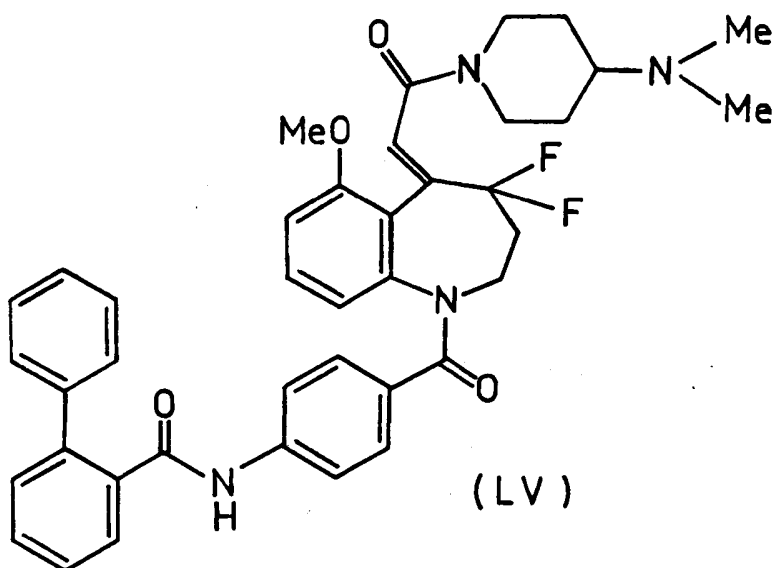
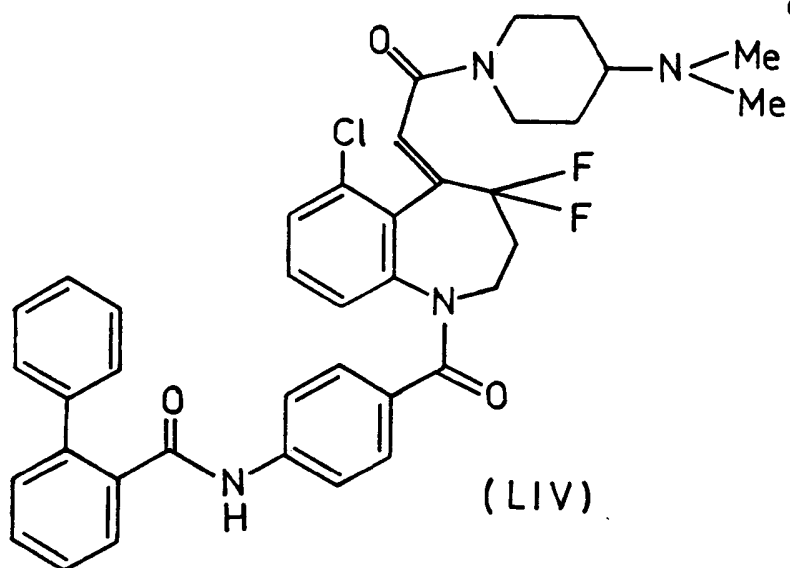


(XLII)

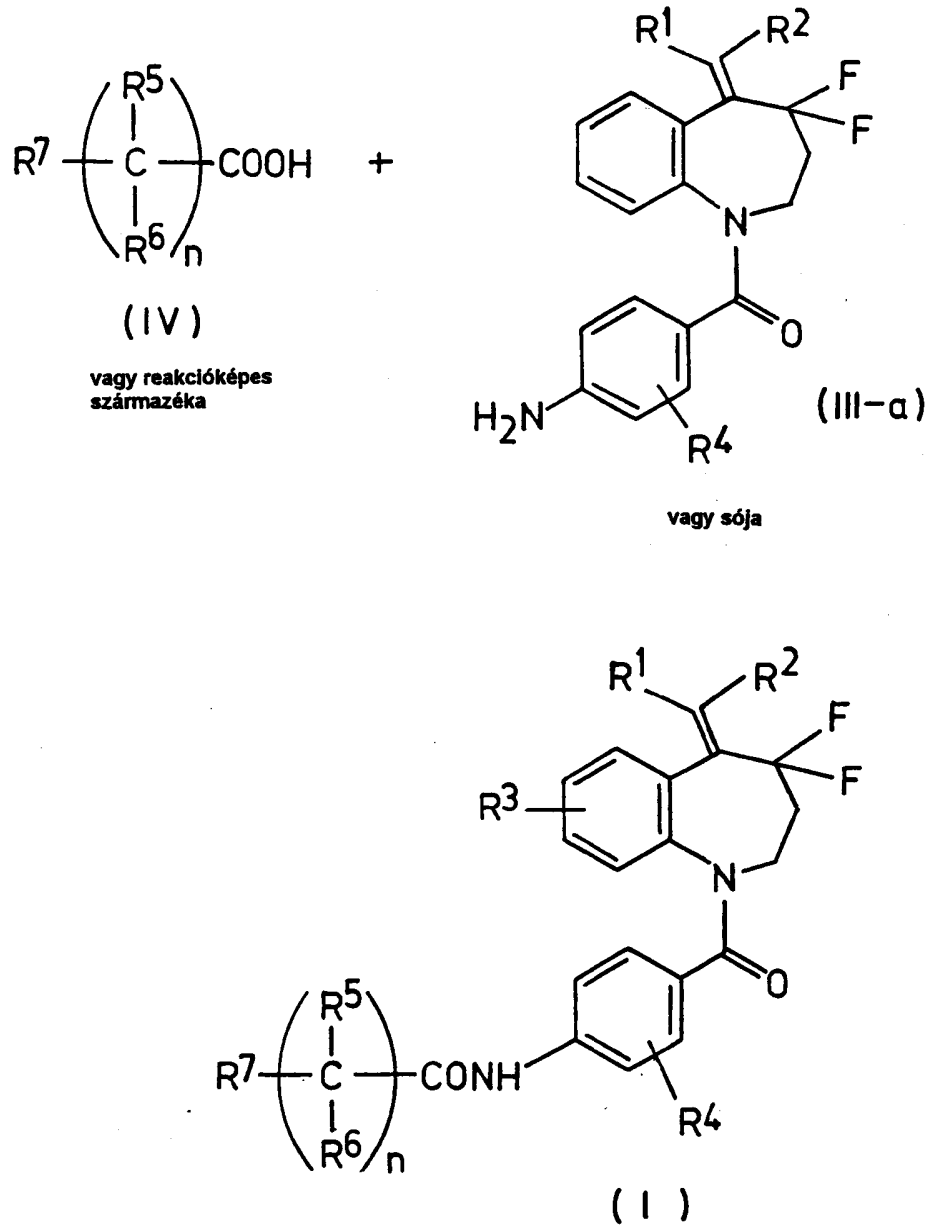




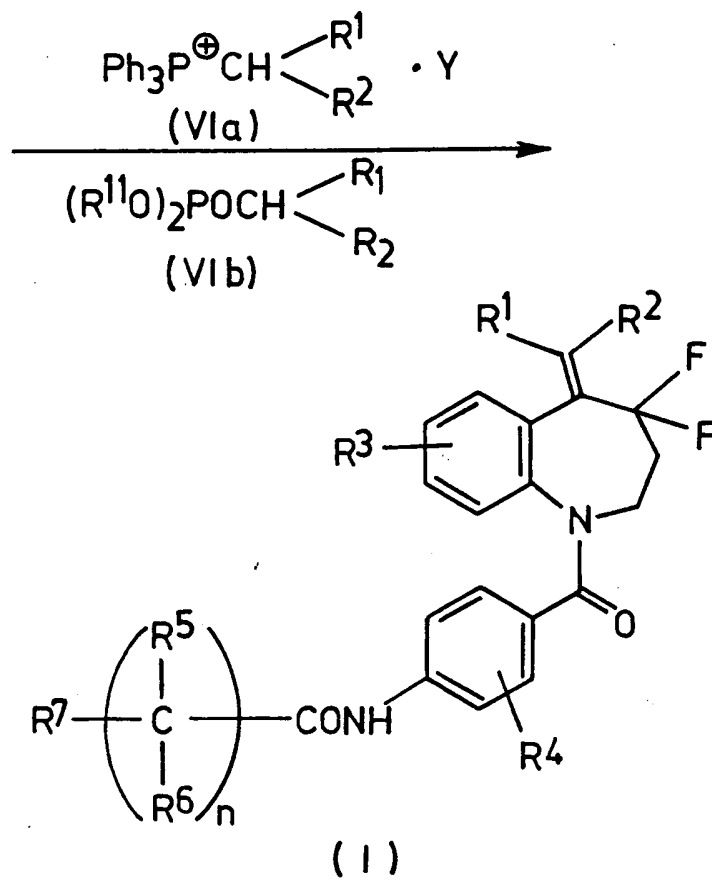
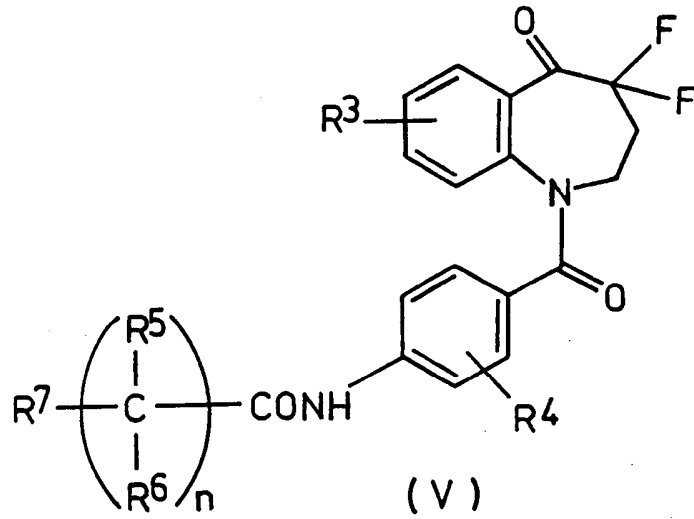




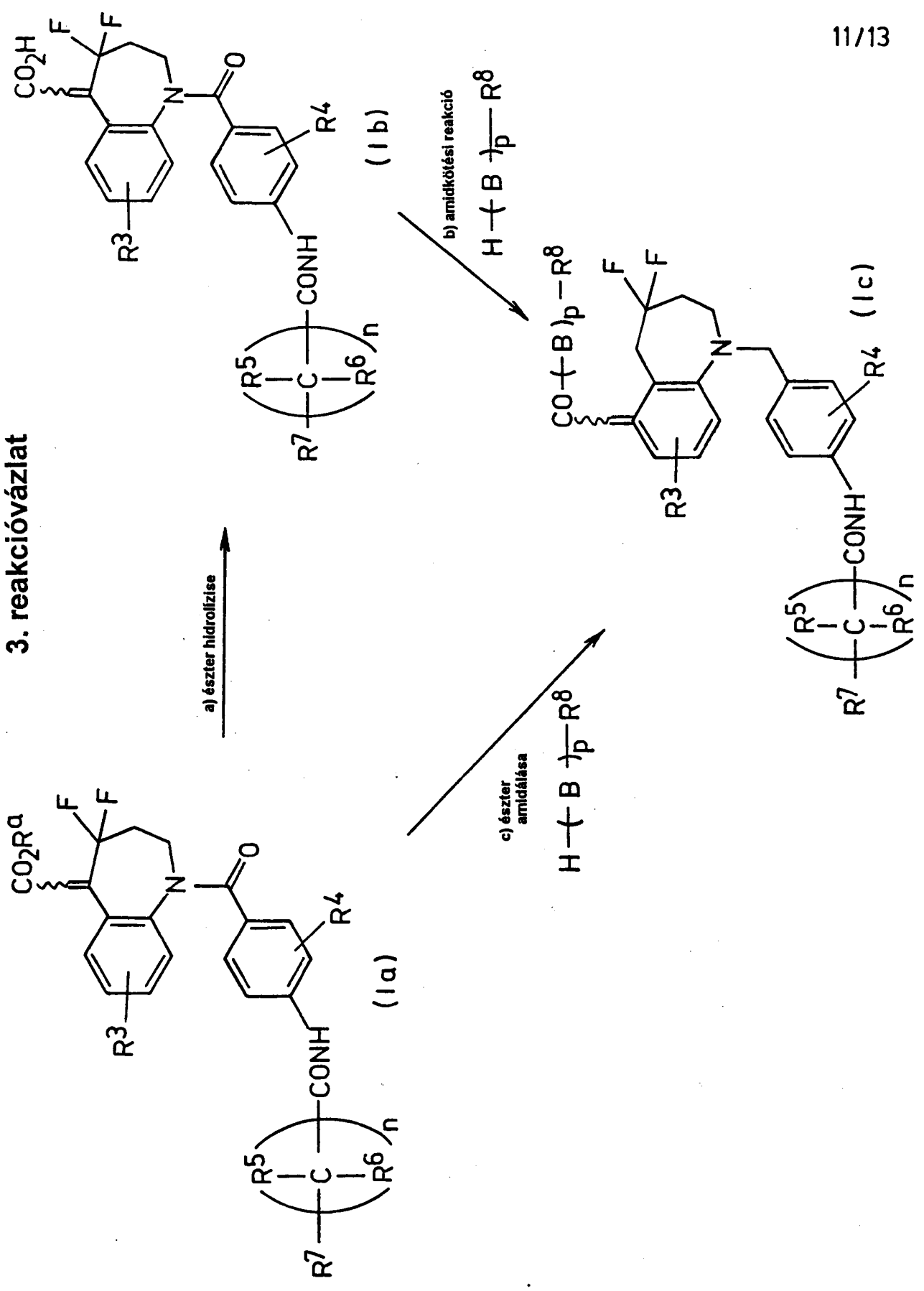
1. reakcióvázlat



2. reakcióvázlat



3. reakcióvázlat



5. reakcióvázlat

