



ÚRAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

225394
(11) (B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 487/04

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 23 06 82
(21) PV 4740-82

(40) Zveřejněno 24 06 83

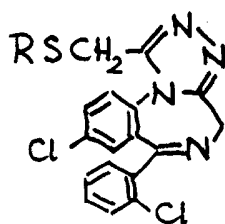
(45) Vydáno 30 06 85

(75)
Autor vynálezu

PROTIVA MIROSLAV ing. dr. DrSc., VEJDELEK ZDENĚK ing. CSc.,
METYŠ JAN MUDr. CSc., PRAHA

(54) S-Substituční deriváty 8-chlor-6-(2-chlor-fenyl)-1-merkaptomethyl- -4H-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepinu

Vynález se týká S-substitučních derivátů 8-chlor-6-(2-chlorfenyl)-1-merkaptomethyl-4H-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepinu obecného vzorce I,



(I)

ve kterém R značí 2-dimethylaminoethyl, cyklohexyl, fenyl, tolyl, chlorfenyl, benzyl, furfuryl nebo pyridylmethyl, a jejich soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami.

Látky podle vynálezu vzorce I a jejich soli se vyznačují kombinací vysokého stupně diskoordinační aktivity a protikřečové účinnosti, což z nich činí léčiva použitelná jako anxiolytika, trankvilizéry, sedativa, antiepileptika a hypnotika. Všechny látky podle vynálezu se vyznačují velmi nízkou toxicitou; ani jedna nepůsobí letálně u myši v podané maximální dávce 1 g/kg orálně. Diskoordi-

nační působení látek bylo hodnoceno na myších v testu rotující tyčky; dále jsou uvedeny střední účinné dávky (ED_{50}) v době maxima účinku při orálním podání, které vyvolávají ataxii u 50 % zvířat. Dále byla jako kritérium centrálně tlumivého působení v případě několika látek použita inhibice spontánní lokomotorické aktivity u myši sledované paprskovou metodou; jsou uvedeny střední účinné dávky (D_{50}) při orálním podání, které snižují motilitu na 50 % kontrolní hodnoty. Protikřečová účinnost byla studována na myších při orálním podání ve dvou testech: (1) jako antagonisace křečového a letálního působení pentetrazolu (jsou uvedeny prahové účinné dávky ED, které způsobují statisticky signifikantní ochranu před uvedenými účinky konstantní dávky pentetrazolu ve srovnání s kontrolní skupinou) a (2) jako inhibice křečového působení elektrošoku (jsou uvedeny střední účinné dávky ED_{50} , které snižují výskyt křečí na 50 % ve srovnání s kontrolní skupinou).

Dále jsou uvedeny jednotlivé látky podle vynálezu a jejich efekty v uvedených testech. Jako standard byl použit preparát alprazolam, tj. 6-fenyl-8-chlor-1-methyl-4H-s-triazo-

lo(4,3-a)-1,4-benzodiazepin, který má farmakologický profil anxiolytika a hypnotika [Castañer J., Chatterjee S. S., *Drugs Future* 1, 551, 1976; 2, 826, 1977; 4, 904, 1979]. Tato látka má rovněž při orálním podání LD_{50} vyšší než 1 g/kg, v testu diskoordinačního působení má $ED_{50} = 1,0$ mg/kg; v testu inhibice lokomotorické aktivity $D_{50} = 0,1$ až 0,5 mg/kg; v testu antagonisace protikřečového a letálního působení pentetrazolu má $ED = 0,5$ až 1,0 mg/kg.

8-Chlor-6-(2-chlorfenyl)-1-(2-dimethylaminoethylthiomethyl)-4H-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepin byl testován jako base. V testu diskoordinačního působení má $ED_{50} = 1,1$ mg/kg, v testu antagonisace pentetrazolu je ED přibližně 0,1 mg/kg a v testu inhibice křečového působení elektrošoku je $PD_{50} = 0,26$ mg/kg.

1-(Cyklohexylthiomethyl)-8-chlor-6-(2-chlorfenyl)-4H-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepin byl testován jako base. V testu diskoordinačního působení má ED_{50} přibližně 1 mg/kg, v testu antagonisace pentetrazolu je ED přibližně 0,1 mg/kg a v testu inhibice křečového působení elektrošoku je $PD_{50} = 0,19$ mg/kg.

1-(Fenylthiomethyl)-8-chlor-6-(2-chlorfenyl)-4H-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepin byl testován rovněž jako base. V testu diskoordinačního působení má $ED_{50} = 0,8$ mg/kg; v testu inhibice lokomotorické aktivity má $D_{50} = 0,23$ mg/kg, v testu antagonisace pentetrazolu má $ED = 0,1$ mg/kg a v testu inhibice křečového působení elektrošoku má $ED_{50} = 0,07$ mg/kg.

8-Chlor-6-(2-chlorfenyl)-1-(4-tolylthiomethyl)-4H-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepin byl testován rovněž jako base. V testu diskoordinačního působení má $ED_{50} = 0,35$ mg/kg, v testu antagonisace pentetrazolu $ED = 0,01$ až 0,1 mg/kg a v testu inhibice křečového působení elektrošoku $PD_{50} = 0,19$ mg/kg.

8-Chlor-6-(2-chlorfenyl)-1-(4-chlorfenylthiomethyl)-4H-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepin byl testován jako base. V testu diskoordinačního působení $ED_{50} = 0,27$ mg/kg, v testu antagonisace pentetrazolu $ED = 0,01$ až 0,1 mg/kg, v testu inhibice křečového působení elektrošoku $PD_{50} = 0,23$ mg/kg.

1-(Benzylthiomethyl)-8-chlor-6-(2-chlorfenyl)-4H-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepin byl testován rovněž jako base. V testu diskoordinačního působení má $ED_{50} = 0,40$ mg/kg, v testu inhibice lokomotorické aktivity je D_{50} přibližně 0,1 mg/kg, v testu antagonisace pentetrazolu je ED 0,017 mg/kg a v testu inhibice křečového působení elektrošoku je PD_{50} 0,31 mg/kg.

1-(2-Furfurylthiomethyl)-8-chlor-6-(2-chlorfenyl)-4H-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepin byl testován jako base. V testu diskoordinačního působení $ED_{50} = 0,34$ mg/kg,

v testu antagonisace pentetrazolu $ED = 0,01$ až 0,1 mg/kg a v testu inhibice křečového působení elektrošoku $PD_{50} = 0,23$ mg/kg.

8-Chlor-6-(2-chlorfenyl)-1-(3-pyridylmethylthiomethyl)-4H-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepin byl rovněž testován jako base. V testu diskoordinačního působení $ED_{50} = 0,56$ mg/kg, v testu antagonisace pentetrazolu $ED = 0,1$ mg/kg a v testu inhibice křečového působení elektrošoku $PD_{50} = 0,15$ mg/kg.

Literatura uvádí velký počet různě 1-substituovaných derivátů 6-aryl-8-chlor-4H-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepinu (Hester J. B. jr. a spol., *J. Med. Chem.* 14, 1078, 1971; 22, 1390, 1979; 23, 392, 402, 1980; *J. Org. Chem.* 44, 4165, 1979), avšak velmi málo zpráv je o látkách tohoto typu, jejichž 1-substituent obsahuje atom síry. Tak byly popsány 1-merkapt-, 1-methylthio- a 1-[2-dimethylaminoethylthio]derivát 8-chlor-6-fenyl-4H-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepinu (Hester J. B. jr. a VonVoigtlander P., *lit. cit.*), které se od látek tohoto vynálezu liší tím, že atom síry je v nich přímo připojen k uhlíku skeletu v poloze 1 a dále absencí důležitého substituentu v o-poloze arylu v poloze 6. Dále byly popsány některé disulfidy, které odpovídají obecnému vzorci I, avšak v nichž R je alkylthio, aralkylthio, arylthio a aminothio-zbytek, dále též atom vodíku, alkoxykarbonyl nebo acyl (Hirai K. a spol., *Evrop. pat. přihl.* 4.320, Japan. Kokai Tokyo Koho 79/119.449; *Chem. Abstr.* 92, 94 447, 111 071, 1980) a konečně v předběžném sdělení byl v tabulce uveden 8-chlor-6-(2-chlorfenyl)-1-(methylthiomethyl)-4H-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepin bez údajů o způsobu syntesy a bez chemické charakterisace (Hirai K. a spol., *J. Pharmacobiodyn.* 4(6), S 88, 1981).

Látky vzorce I podle tohoto vynálezu lze získat reakcemi známého 7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-thionu (Archer G. A., Sternbach L. H., *J. Org. Chem.* 29, 231, 1964) s hydrazidy kyselin obecného vzorce II,



ve kterém R značí totéž jako ve vzorci I, ve vroucím 1-butanolu. Některé z hydrazidů jsou nové a jsou popsány v příkladech provedení; jiné jsou známé a citace literatury jsou rovněž uvedeny v příkladech. Surové produkty reakcí hydrazidů vzorce II s jmenovaným thionem se získají po odpaření 1-butanolu, rozkladem zbytku vodou a extrakcí benzenem nebo chloroformem. V případě, že výchozí hydrazidy jsou rozpustné ve vodě, lze je snadno oddělit a konečný produkt čistit přímo krystalizací. V případě, že výchozí hydrazid je ve vodě nerozpustný, je nutné surové produkty čistit chromatografií na sloupcích oxidu hlinitého. V případě,

že substituenty v poloze 1 obsahují silně basickou skupinu (dimethylamino, pyridyl), poskytnou produkty neutralisací kyselinami příslušné soli. Identita všech látek ve vynálezu popsaných, tj. jak konečných produktů, tak i nových meziproduktů, byla zajištěna analyticky a obvyklými spektrálními metodami.

Příklad 1

8-Chlor-6-(2-chlorfenyl)-1-(2-dimethylaminoethylthiomethyl)-4H-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepin. Směs 4,82 g 7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-thionu (lit. cit.), 7,25 g S-(2-dimethylaminoethyl)thioacethydrazidu a 120 ml 1-butanolu se vaří za míchání 8 h pod zpětným chladičem v dusíkové atmosféře. Pak se rozpouštědlo za sníženého tlaku odpaří, zbytek se rozloží 150 ml vody a produkt se extrahuje benzenem. Extrakt se promyje vodou, vysuší síranem sodným a odpaří. Zbytek se krystaluje ze směsi benzenu a hexanu. Žádaný produkt se získá ve výtěžku 5,6 g (84 %) a v čistém stavu taje při 85 až 86 °C. Tento produkt byl analyticky identifikován jako solvát s polovinou molekuly benzenu. Neutralisací kyselinou solnou poskytuje hygroskopický hydrochlorid.

Výchozí S-(2-dimethylaminoethyl)thioacethydrazid je látkou novou, která se připraví např. následujícím způsobem:

K roztoku ethoxidu sodného, který se připraví rozpuštěním 3,3 g sodíku v 70 ml ethanolu, se přidá 15,1 g 2-dimethylaminoethylmerkaptanu (Clinton R. O. a spol., J. Amer. Chem. Soc. **70**, 950, **1948**) a po ochlazení se za míchání přikape 17,5 g chloroctanu ethylnatého. Směs se vaří 1 h na vodní lázni pod zpětným chladičem k varu. Po ochlazení se odsaje vyloučený chlorid sodný, filtrát se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se rozpustí v benzenu, znovu se zfiltruje a filtrát se destiluje ve vakuu. Redestilací střední frakce se získá 16,8 g (61 %) čistého S-(2-dimethylaminoethyl)thiooctanu ethylnatého vroucího při 122 °C/2 kPa, n_D^{22} 1,4711. Neutralisací této base chlorovodíkem ve směsi ethanolu a etheru se získá krystalický hydrochlorid, krystalující ze směsi ethanolu a etheru a v čistém stavu tající při 85 až 86 °C.

Směs 15,8 g předešlého esteru a 5,5 ml 100 % hydrazinhydrátu se třepe do vzniku homogenního roztoku, který se pak zahřívá 2 h na 100 °C a potom ještě 1 h na tutéž teplotu ve vakuu vodní vývěvy. Ze zbytku (14,7 g, 100 %) se získá destilací čistý S-(2-dimethylaminoethyl)thioacethydrazid vroucí při 144 °C/40 Pa, n_D^{22} 1,5345.

Příklad 2

1-(Cyklohexylthiomethyl)-8-chlor-6-(2-chlorfenyl)-4H-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepin. Směs 3,21 g 7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-thionu (lit. cit.), 5,1 g cyklohexylthioacethydrazidu

a 80 ml 1-butanolu se za míchání vaří 8 h pod zpětným chladičem v dusíkové atmosféře. Potom se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku, zbytek se rozpustí ve 100 ml benzenu, roztok se promyje vodou a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v malém množství benzenu a roztok se chromatografuje na sloupci 75 g oxidu hlinitého (neutrální, aktivita II). Elucí benzenem získaný surový produkt se krystaluje ze směsi benzenu a hexanu. Žádaná látka se získá ve výtěžku 2,7 g (59 %) a taje při 150 až 151 °C.

Výchozí cyklohexylthioacethydrazid je látkou novou, která se připraví např. tímto postupem: Směs 26,0 g cyklohexylthiooctanu ethylnatého (Mousseron M. a spol., Bull. Soc. Chim. Fr. **1947**, 616; Chem. Abstr. **42**, 1901, **1948**) a 8,5 ml 100 % hydrazinhydrátu se třepe do vzniku homogenního roztoku a zahřívá se 3 h na 100 °C a pak ještě 1,5 h na tutéž teplotu ve vakuu vodní vývěvy. Zbývá viskózní kapalina (24,0 g, téměř 100 %) se promyje vodou a vysuší zahříváním ve vakuu na 70 °C. Přečištěný hydrazid resultuje ve výtěžku 19,0 g. Neutralisací chlorovodíkem v ethanolu poskytuje hydrochlorid, který se krystaluje ze směsi ethanolu a etheru, t. t. 122 až 123 °C.

Příklad 3

1-(Fenylthiomethyl)-8-chlor-6-(2-chlorfenyl)-4H-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepin. Směs 5,0 g fenylthioacethydrazidu (Rose F. L., Wilson B. R., Brit. pat. 782.420), 3,21 g 7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-thionu a 80 ml 1-butanolu se vaří za míchání 7 h pod zpětným chladičem v dusíkové atmosféře. Rozpouštědlo se potom odpaří za sníženého tlaku, zbytek se odpaří v benzenu a chromatografuje se na sloupci 160 g neutrálního oxidu hlinitého (aktivita II). Chloroformem eluovaný produkt se krystaluje ze směsi benzenu a hexanu. Získá se 3,0 g (67 %) homogenní žádané látky, t. t. 138 až 140 °C.

Příklad 4

8-Chlor-6-(2-chlorfenyl)-1-(4-tolylthiomethyl)-4H-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepin. Směs 3,21 g 7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-thionu (lit. cit.), 5,39 g 4-tolylthioacethydrazidu (Rose F. L., Wilson B. R., lit. cit.) a 80 ml 1-butanolu se za míchání vaří 8 h pod zpětným chladičem v dusíkové atmosféře. Po odpaření butanolu ve vakuu se zbytek chromatografuje na sloupci 160 g neutrálního oxidu hlinitého (aktivita II). Benzenové eluáty se odhodí, načež se žádaný produkt vymyje chloroformem a překrystaluje ze směsi benzenu a hexanu; 3,3 g (71 %), t. t. 199 až 200 °C.

Příklad 5

8-Chlor-6-(2-chlorfenyl)-1-(4-chlorfenylthiomethyl)-4H-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzo-

diazepin. Směs 3,21 g 7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-thionu [lit. cit.], 5,94 g 4-chlorfenylthioacethydrazidu (Rose F. L., Wilson B. R., citováno) a 80 ml 1-butanolu se za míchání vaří 7 h pod zpětným chladičem v dusíkové atmosféře. Po odpaření butanolu ve vakuu se zbytek rozpustí v 18 ml horkého benzenu. Stáním přes noc se vyloučí 3,4 g výchozího hydrazidu, který se odstraní filtrací. Filtrát se chromatografuje na sloupci 140 g neutrálního oxidu hlinitého (aktivita II). Benzenové eluáty se odhodí a chloroformové eluáty se po odpaření krystalují ze směsi benzenu a hexanu. Získá se 3,10 g (62 %) žádaného produktu, t.t. 198 až 199 °C.

Příklad 6

1-(Benzylthiomethyl)-8-chlor-6-(2-chlorfenyl)-4H-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepin. Směs 3,21 g 7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-thionu [lit. cit.], 5,4 g benzylthioacethydrazidu (Rose F. L., Wilson B. R., lit. citována) a 80 ml 1-butanolu se za míchání vaří 8 h pod zpětným chladičem v dusíkové atmosféře. Po odpaření butanolu za sníženého tlaku se zbytek rozpustí ve 100 ml benzenu, roztok se zfiltruje s karborafinem a filtrát se znovu odpaří. Zbylý olej (7,1 g) se rozpustí v malém množství benzenu a roztok se chromatografuje na sloupci 150 g neutrálního oxidu hlinitého. První benzenové eluáty obsahující méně polární znečištěniny se odhodí. Potom se chloroformem eluuje žádaný produkt, který krystaluje. Krystalizací ze směsi benzenu a hexanu se získá 3,70 g (80 %) čistého produktu tajícího při 168 až 169 °C.

Příklad 7

1-(2-Furfurylthiomethyl)-8-chlor-6-(2-chlorfenyl)-4H-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepin. Směs 3,21 g 7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-thionu [citováno], 5,1 g 2-furfurylthioacethydrazidu a 80 ml 1-butanolu se za míchání vaří 8 h pod zpětným chladičem v dusíkové atmosféře. Butanol se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí třepáním mezi 100 ml vody a 100 ml benzenu. Benzenový roztok se promyje vodou, vysuší síranem sodným a odpaří. Zbytek se chromatografuje na sloupci 120 g neutrálního oxidu hlinitého (aktivita II). První benzenové eluáty, obsahující méně polární znečištěniny, se odhodí a potom se chloroformem eluuje 3,5 g (77 %) homogenního produktu, který krystaluje ze směsi benzenu a hexanu a v čistém stavu taje při 154 až 155 °C.

Výchozí 2-furfurylthioacethydrazid je látkou novou a připraví se např. tímto postupem:

Rozpuštěním 3,3 g sodíku v 70 ml ethanolu se získá roztok ethoxidu sodného, ke které-

mu se přidá 16,3 g 2-furfurylmerkaptanu (Kofod H., Org. Syn., Coll. Vol. 4, 491, 1963) a po 5 min. míchání a po ochlazení se přikape 17,5 g chloroctanu ethylnatého. Směs se vaří 1 h pod zpětným chladičem, po ochlazení se vyloučený chlorid sodný odstraní filtrací a promyje ethanolem. Filtrát se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí třepáním mezi 100 ml vody a 200 ml etheru. Etherický roztok se vysuší síranem sodným, ether se odpaří a zbytek se destiluje. Získá se 24,6 g 2-furfurylthiooctanu ethylnatého s t. v. 145 až 146 °C/2,4 kPa, n_D^{25} 1,5093.

Směs 25,0 g předešlého esteru a 8,7 ml 100% hydrazinhydrátu se třepe do vzniku homogenního roztoku, potom se zahřívá 3 h na 100 °C a nakonec ještě 2 h na tutéž teplotu ve vakuu vodní vývěvy. Získaný bezbarvý olej (23,3 g, teoretické množství) je žádaný surový 2-furfurylthioacethydrazid, který se v této formě použije do reakce. Pro charakterizaci se neutralizací vzorku chlorovodíkem v ethanolu, následujícím odpařením ve vakuu a krystalizací ze směsi ethanolu a etheru připraví hydrochlorid, který taje při 101 až 102 °C.

Příklad 8

8-Chlor-6-(2-chlorfenyl)-1-(3-pyridylmethylthiomethyl)-4H-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepin. Směs 4,82 g 7-chlor-5-(2-chlorfenyl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-thionu (citováno), 8,1 g 3-pyridylmethylthioacethydrazidu a 120 ml 1-butanolu se za míchání vaří 8 h pod zpětným chladičem v dusíkové atmosféře. Butanol se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se rozdělí třepáním mezi 150 ml vody a 200 ml benzenu, benzenový roztok se promyje vodou, vysuší síranem sodným a odpaří. Zbytek se rozpustí v 25 ml benzenu a roztok se chromatografuje na sloupci 160 g neutrálního oxidu hlinitého (aktivita II). Benzenem se eluují méně polární znečištěniny a potom se chloroformem vymyje žádaný produkt. Jeho krystalizací ze směsi benzenu a hexanu se získá 5,4 g (77 %) čisté látky tající při 149 až 150 °C. Neutralizací chlorovodíkem v ethanolu, odpařením roztoku a krystalizací zbytku ze směsi vodného ethanolu a etheru se získá dihydrochlorid solvatovaný polovinou molekuly vody, t. t. 197 až 199 °C.

Výchozí 3-pyridylmethylthioacethydrazid je látkou novou, která se připraví např. následujícím postupem:

K roztoku ethoxidu sodného, připraveného rozpuštěním 3,3 g sodíku v 70 ml ethanolu, se přidá 18 g 3-pyridylmethylmerkaptanu (Vejdělek Z. J. a Protiva M., Chem. Listy 45, 451, 1951), míchá se 5 min. a potom se během 10 min. přikape 17,5 g chloroctanu ethylnatého. Směs se vaří 1 h pod zpětným chladičem, po ochlazení se filtrací odstraní vyloučený chlorid sodný, filtrát se odpaří, zbytek

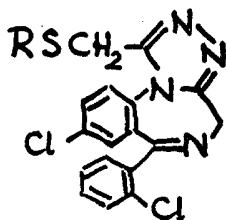
se rozpustí v benzenu a znovu se zfiltruje. Filtrát se zpracuje destilací. Získá se 27,0 g (89 %) 3-pyridylmethylthiooctanu ethylnatého vroucího při 145 až 148 °C/0,2 kPa, n_D^{20} 1,5390. Pro charakterisaci lze neutralisací této base kyselinou pikrovou v ethanolu připravit pikran, který krystaluje ze směsi ethanolu a acetonu a taje při 86 až 87 °C.

Směs 25,0 g předchozího esteru a 7,7 ml 100 % hydrazinhydrátu se třepe do vzniku

homogenního roztoku, potom se zahřívá 4 h na 100 °C a nakonec ještě 1 h na tutéž teplotu ve vakuu. Zbytek je v teoretickém množství získaný 3-pyridylmethylthioacethydrazid (olej), který se v této formě použije do další reakce. Pro charakterizaci se připraví neutralisací chlorovodíkem v ethanolu krystalický dihydrochlorid, tající při 177 až 178 °C (vodný ethanol).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

S-Substituční deriváty 8-chlor-6-(2-chlor-fenyl)-1-merkaptomethyl-4H-s-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepinu obecného vzorce I,



(I)

ve kterém R značí 2-dimethylaminoethyl, cyklohexyl, fenyl, tolyl, chlorfenyl, benzyl, furfuryl nebo pyridylmethyl, a jejich soli s farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami.