(19) HU

MAGYAR NÉPKÖZTÁRSASÁG

ORSZÁGOS TALÁLMÁNYI HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) (13)
193588 B

(22) A bejelentés napja: 84.08.24. (21) 3179/84
(33) US:
(32) 83.08.25.
(31) 526 194

(51) Int.Cl.[4]
C 07 D 487/04
A 61 K 31/55

(41) (42) A közzététel napja: 1985.05.28.

(45) Megjelent: 1989.07.31.

Országos Találmányi Hivatal Szabadalmi Tár. BUDAPEST

(72) Feltalálók:
FRYER Rodney Ian, North Caldwell, N.J.,
WALSER Armin, West Caldwell, N.J., US

(73) Szabadalmas:
F. Hoffmann-La Roche et Co., AG., Basel, CH

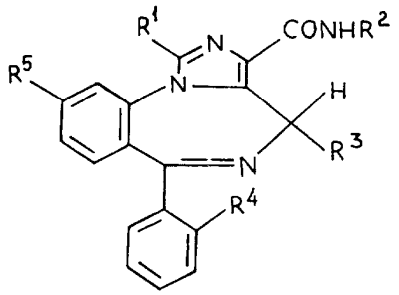
(54) ELJÁRÁS IMIDAZO-BENZODIAZEPIN-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány (I) általános képletű új imidazo-benzodiazepin-származékok, (mely képletben

R^1 jelentése hidrogénatom, di-(kis szénatomszámú alkil)-amino-(kis szénatomszámú alkil)-csoport vagy kis szénatomszámú alkilcsoport;
R^2 jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkanoil- vagy kis szénatomszámú alkilcsoport;
R^3 jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkanoil-oxi- vagy hidroxilcsoport;
R^4 jelentése klór-, bróm- vagy fluoratom vagy trifluor-metil-csoport és
R^5 jelentése hidrogén-, fluor- vagy klóratom;
azzal a feltétellel, hogy

a) amennyiben R^2 jelentése kis szénatomszámú alkanoilcsoport, úgy R^3 hidroxilcsoporttól eltérő jelentésű;
b) amennyiben R^1 jelentése di-(kis szénatomszámú alkil)-amino-(kis szénatomszámú alkil)-csoport, úgy R^3 hidrogénatomot képvisel és
c) amennyiben R^3 kis szénatomszámú alkanoil-oxi-csoportot képvisel, úgy R^2 hidrogénatomtól eltérő jelentésű) különböző módszerekkel történő előállítására vonatkozik. Az (I) általános képletű vegyületek anxiolitikus hatással rendelkeznek és a nemkívánatos központi idegrendszeri mellékhatásoktól (pl. túlzott mértékű szedáció, etanol-potencírozó hatás és ataxia) mentesek, és ezért szelektív anxiolitikus szerként alkalmazhatók.



(I)

Találmányunk (I) általános képletű új imidazo-benzodiazepin-származékok előállítására vonatkozik, mely képletben

R^1 jelentése hidrogénatom, di-(kis szénatomszámú alkil)-amino-(kis szénatomszámú alkil)-csoport vagy kis szénatomszámú alkilcsoport;

R^2 jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkanoil- vagy kis szénatomszámú alkilcsoport;

R^3 jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkanoil-oxi- vagy hidroxilcsoport,

R^4 jelentése klór-, bróm- vagy fluoratom vagy trifluor-metil-csoport és

R^5 jelentése hidrogén-, fluor- vagy klóratom; azzal a feltétellel, hogy

a) amennyiben R^2 jelentése kis szénatomszámú alkanoilcsoport, úgy R^3 hidroxilcsoporttól eltérő jelentésű és

b) amennyiben R^1 jelentése di-(kis szénatomszámú alkil)-amino-(kis szénatomszámú alkil)-csoport, úgy R^3 hidrogénatomot képvisel); és

c) amennyiben R^3 jelentése kis szénatomszámú alkanoil-oxi-csoport, úgy R^2 hidrogénatomtól eltérő jelentésű).

Az (I) általános képletű vegyületek anoxiolitikus hatással rendelkeznek és a központi idegrendszerre ható vegyületek káros mellékhatásaitól (pl. túlzott mértékű szedáció és ataxia) mentesek.

Az (I) általános képletű vegyületeket az 1981. július 28-án kinyomtatott 4 280 957 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban egy tág általános találmány részeként elvileg ismertették és oltalmukat igényelték, de konkrétan egyet sem állítottak előzőek közül. Azt találtuk, hogy az eredeti találmány sub-genus-át képező (I) általános képletű vegyületek szelektív anxiolitikus hatással rendelkeznek és a jelenleg kereskedelmi forgalomban levő anxiolitikus szerek sok képviselőjénél fellépő nemkívánatos mellékhatásokat (pl. túlzott mértékű szedáció, etanol-potencírozó hatás és ataxia) nem mutatják.

A leírásban használt „kis szénatomszámú alkanoilcsoport" kifejezésen egyenes- vagy elágazóláncú, telített, 1—4 szénatomos alifás karbonsavak acilcsoportjai értendők (pl. formil-, acetil-, propionilcsoport stb.). A „kis szénatomszámú alkanoil-oxi-csoport" kifejezés fentieknek megfelelő kis szénatomszámú alkanoil-oxi-csoportokra vonatkozik (pl. acetoxi-, propionil-oxi-csoport stb.).

A leírásban használt „kis szénatomszámú alkil" kifejezés — önmagában vagy kombinációban — egyenes- vagy elágazóláncú 1—4 szénatomos alkilcsoportokat jelent (pl. metil-, etil-, propil-, butil-, tercier butilcsoport stb.).

Az (I) általános képletű vegyületek előnyös csoportját képezik az R^1 helyén hidrogénatomot, R^2 helyén hidrogénatomot vagy etilcsoportot, R^4 helyén klór- vagy fluoratomot és R^5 helyén hidrogénatomot tartalmazó származékok.

Az (I) általános képletű vegyületek különösen előnyös képviselői az alábbi származékok:

9-klór-6-(2-klór-fenil)-4H-imidazo[1,5-a]-[1,4]benzodiazepin-3-karboxamid;

6-(2-klór-fenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxamid;

6-(2-klór-fenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a]-[1,4]benzodiazepin-3-karboxamid;

6-(2-klór-fenil)-4-hidroxi-4H-imidazo[1,5-a]-[1,4]benzodiazepin-3-karboxamid; és

N-acetil-6-(2-klór-fenil)-4H-imidazo[1,5-a]-[1,4]benzodiazepin-3-karboxamid.

A találmányunk tárgyát képező eljárás szerint az (I) általános képletű vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy

a) R^2 helyén hidrogénatomot vagy kis szénatomszámú alkilcsoportot és R^3 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén, valamely (A) általános képletű vegyületet — a képletben X jelentése kis szénatomszámú alkoxicsoport vagy klóratom és R^1, R^4 és R^5 a fenti jelentésű — valamely H_2NR^{21} általános képletű vegyülettel — a képletben R^{21} jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport — történő aminolízisnek vetünk alá, és kívánt esetben — R^2 helyén kis szénatomszámú alkanoilcsoportot és R^3 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén — az ily módon kapott (Ia) általános képletű vegyületet — a képletben R^1, R^{21}, R^4 és R^5 jelentése a fent megadott — 1—4 szénatomos karbonsavanhidriddel reagáltatjuk; vagy

b) R^2 helyén kis szénatomszámú alkanoil- vagy kis szénatomszámú alkilcsoportot és R^3 helyén kis szénatomszámú alkanoil-oxi-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén, valamely (XVII) általános képletű vegyületet — a képletben R^1, R^{21}, R^4 és R^5 jelentése az a) eljárásnál megadott — egy 1—4 szénatomos karbonsavanhidriddel reagáltatunk, majd kívánt esetben — R^2 helyén hidrogénatomot vagy kis szénatomszámú alkilcsoportot és R^3 helyén hidroxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén — az ily módon kapott (Ib') általános képletű vegyületet — a képletben R' jelentése 1—4 szénatomos alkilcsoport és R^{22} jelentése kis szénatomszámú alkanoil- vagy kis szénatomszámú alkilcsoport és R^1, R^4 és R^5 jelentése a fent megadott — alkálifém-hidroxiddal reagáltatjuk; vagy

c) R^1 és R^2 helyén hidrogénatomot vagy kis szénatomszámú alkilcsoportot és R^3 helyén hidroxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén, valamely (XVIII) általános képletű vegyületet — a képletben R^{11} jelentése hidrogénatom vagyis kis szénatomszámú alkilcsoport, R és R' jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport, R^4 és R^5 jelentése a fent

megadott — valamely H_2NR^{21} általános képletű vegyülettel történő aminolízisnek vetünk alá — a képletben R^{21} a fenti jelentésű.

Az a) eljárásnál kiindulási anyagként felhasznált (A) általános képletű vegyületek a (XII) és (XVI) általános képletű vegyületeket foglalják magukban — a képletekben X jelentése kis szénatomszámú alkoxicsoport vagy klóratom; R jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport és R^1, R^4 és R^5 a fenti jelentésű.

Az (I) általános képletű vegyületek előállításához szükséges reakciókat az A(-D) reakció-sémán tüntetjük fel. A képletekben R jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport, R' jelentése 1—4 szénatomos alkilcsoport; R^{11} és R^{21} jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport; R^{12} jelentése di-(kis szénatomszámú alkil)-amino-metil-csoport; R^{31} jelentése kis szénatomszámú alkanoil-oxi-csoport; Z jelentése benzil-oxi-karbonil-csoport és R^1, R^2, R^4 és R^5 jelentése az (I) általános képletnél megadott.

Az A-reakciósémán bemutatott eljárásokat a megfelelő N-oxidokkal is elvégezhetjük, azonban a (VI)→(VII) reakció során a (VI) általános képletű vegyületekben levő N-oxid-csoport lehasad.

(II)→(III) lépés

A (III) általános képletű vegyületeket a (II) általános képletű vegyület nitrozálásával állíthatjuk elő. A nitrozálást in situ képezett salétromsavval végezhetjük el. E célra az alábbi reagenseket alkalmazhatjuk:

1) Alkálifém-nitritek (pl. nátrium-nitrit) szerves vagy szervetlen sav (pl. jégecet) jelenlétében, vizes vagy nem vizes oldószerben.
2) Alkil-nitritek (pl. metil-nitrit) inert oldószer (pl. alkoholok, klórozott szénhidrogének vagy pl. dimetil-formamid) jelenlétében.
3) Nitrozil-klorid-gáz inert oldószerrel képezett oldata, savmegkötőszer (pl. piridin) jelenlétében.

A nitrozálást szobahőmérsékleten vagy ennél alacsonyabb hőfokon kell elvégezni (pl. —20°C és +25°C közötti hőmérsékleten dolgozhatunk).

(VIII)→(IX)

A (IX) általános képletű vegyületeket a (VIII) általános képletű vegyületek és dimorfolino-foszfin-klorid reakciójával állíthatjuk elő. A reakciót oly módon hajthatjuk végre, hogy a (VIII) általános képletű vegyületet olyan bázissal reagáltatjuk, amely a (VIII) általános képletű vegyületnek a megfelelő anion képződése közben történő ionizálásához elegendő erősséggel rendelkezik. E célra pl. alkálifém-alkoholátokat (pl. kálium-tercier butilátot vagy nátrium-metilátot), alkálifém-hidrideket (pl. nátrium-hidridet)

vagy alkil-lítium-vegyületeket (pl. n-butil-lítiumot) alkalmazhatunk. A reakciót 0—100°C-on hajthatjuk végre. A reakciót előnyösen aprotikus poláros inert oldószerben [azaz a (VIII) általános képletű vegyület megfelelő sóját teljesen vagy legalább is részben szolubilizáló oldószerben] végezhetjük el. Reakcióközegként előnyösen étereket (pl. tetrahidrofuránt vagy dioxánt) vagy tercier amidokat (pl. dimetil-formamidot) alkalmazhatunk.

(III) vagy (IX)→(IV)

A (III) vagy (IX) általános képletű vegyületet egy (XXIII) általános képletű, malonsavészterből leszármaztatható anionnal történő kondenzációval alakítjuk (IV) általános képletű vegyületté. Az aniont a malonsavészterből megfelelő erős bázissal (pl. alkálifém- vagy alkáliföldfém-alkoholátokkal vagy -hidridekkel vagy -amidokkal) történő deprotonálással képezhetjük. A (III) vagy (IX) általános képletű vegyület és a malonsavészter-anion reakcióját előnyösen oldószeres közegben (pl. valamely szénhidrogénben, mint pl. benzolban, toluolban vagy hexánban; valamely éterben, pl. dioxánban, tetrahidrofuránban vagy dietil-éterben; vagy dimetil-formamidban, dimetil-szulfoxidban stb.) szobahőmérséklet alatti hőfok és 150°C közötti hőmérséklet-tartományban — előnyösen 0—100°C-on — hajthatjuk végre. Előnyösen szobahőmérsékleten dolgozhatunk.

(IV)→(V)

Az (V) általános képletű vegyületeket a (IV) általános képletű vegyületek dekarboxilezésével állíthatjuk elő. A (IV) általános képletű vegyületet alkálifém-hidroxiddal (pl. nátrium- vagy kálium-hidroxiddal) megfelelő oldószerben (pl. valamely alkoholban, éterben vagy dimetil-szulfoxidban) szobahőmérséklet és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten — előnyösen 60—100°C-on — reagáltatjuk.

(XIV)→(V)

Az (V) általános képletű vegyületeket alternatív módon úgy is előállíthatjuk, hogy valamely (XIV) általános képletű vegyületet egy ecetsav-észterrel (azaz egy CH_3COOR általános képletű vegyülettel) reagáltatjuk olyan bázis jelenlétében, amely az észterből a protonnak a megfelelő ecetsav-észter-anion képződése közben történő eltávolításához elegendően erős. E célra pl. lítium-diizopropil-amidot alkalmazhatunk.

(V)→(VI)

A (VI) általános képletű vegyületeket az (V) általános képletű vegyületek nitrozálásával állítjuk elő. Az (V) általános képletű vegyületet salétromsavval reagáltatjuk. A salétromos savat alkálifém-nitritből, alkil-nitritből vagy nitrozil-kloridból szerves vagy szervetlen savval történő kezeléssel képezhetjük. A nitrozálási reakcióhoz oldószerként

étereket, alkoholokat, vizet, savakat (pl. ecetsavat), dimetil-formamidot, dimetil-szulfoxidot vagy klórozott szénhidrogéneket alkalmazhatunk. A reakciót általában szobahőmérsékletén végezhetjük el, bár a hőmérséklet nem döntő jelentőségű tényező.

(VI)→(VII)

A (VII) általános képletű vegyületeket a (VI) általános képletű vegyületekből pl. Raney-nikkellel és hidrogénnel vagy cinkkel és ecetsavval végzett redukcióval állíthatjuk elő. A redukció során főtermékként (VII) általános képletű vegyületet és egyidejűleg kis mennyiségben különböző izomereket [azaz (VIIA), (VIIB), (VIIC) és (VIID) rész-képletnek megfelelő vegyületeket] nyerünk.

(VII)→(XII)

A (XII) általános képletű vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely (VII) általános képletű vegyületet egy $R^{11}C(OR)_3$ általános képletű alkánsavorto-észterrel reagáltatunk. A reakciót savas katalizátor (pl. szerves vagy szervetlen savak, mint pl. p-toluol-szulfonsav, foszforsav stb.) jelenlétében, szobahőmérsékleten vagy magasabb hőfokon — előnyösen 25—150°C-on — hajthatjuk végre. A fenti körülmények között a (XII) általános képletű vegyületekhez vezető gyűrűzáródás közvetlenül bekövetkezik. Az ortoészterek helyett azok technikai ekvivalensei is felhasználhatók; így pl. ortoamidokat (pl. N,N-dimetil-formamid-dimetil-acetált, N,N,N',N',N'',N''-hexametil-metán-triamint), nitrileket (pl. acetonitrilt), észter-imidátokat [pl. CH_3-C(=NH)-OC_2H_5] is felhasználhatunk.

(VII)→(XI)

A (XI) általános képletű vegyületeket a (VII) általános képletű vegyületekből egy $R^{11}COX$ vagy $(R^{11}CO)_2O$ általános képletű acilezőszerrel történő acilezéssel állíthatjuk elő. Oldószerként metilén-kloridot, étereket, klórozott szénhidrogéneket stb. alkalmazhatunk, előnyösen savmegkötőszer (pl. szerves vagy szervetlen bázisok, mint pl. trietil-amin, piridin vagy alkálifém-karbonátok) jelenlétében. A reakciót szobahőmérsékleten vagy ennél magasabb vagy alacsonyabb hőmérsékleten hajtjuk végre. Előnyösen szobahőmérsékleten dolgozhatunk. A (XI) általános képletű vegyületek esetében izoméria áll fenn; az izomerek a (XIA) és (XIB) általános részképletben feltüntetett szerkezeteknek felelnek meg.

(XI)→(XII)

A (XII) általános képletű vegyületeket oly módon is előállíthatjuk, hogy valamely (XI) általános képletű vegyületet vagy izomerjét melegítés közben egyidejű dehidratálásnak és gyűrűzárásnak vetjük alá. A reakciót oldószer jelenlétében vagy anélkül hajthatjuk végre. Oldószerként pl. dimetil-formamidot, etilén-glikolt, hexametil-foszforsav-triamidot stb. alkalmazhatunk. A reakciót 100—300°C-on — előnyösen 150°C és 250°C között — hajthatjuk végre. Előnyösen 200°C-on dolgozhatunk. Az eljárást katalizátor és vízmegkötőszer jelenlétében vagy ezek nélkül végezhetjük el.

(IX)→(X)

A (X) általános képletű vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely (IX) általános képletű vegyületet egy (XXIV) általános képletű, acil-amino-malonsav-észterből leszármaztatható anionnal reagáltatunk. Az aniont a fenti acil-amino-malonsav-észterből megfelelő erős bázissal (pl. alkálifém- vagy alkáliföldfém-alkoholáttal, -hidriddel vagy -amiddal) történő deprotonálással képezhetjük. A (IX) általános képletű vegyület és az acil-amino-malonsav-észter-anion reakcióját előnyösen oldószerben (pl. valamely szénhidrogénben, mint pl. benzolban, toluolban vagy hexánban, valamely éterben, pl. dioxánban, tetrahidrofuránban vagy dietil-éterben; dimetil-formamidban, dimetil-szulfoxidban stb.) előnyösen szobahőmérséklet alatti hőfok és 150°C közötti hőmérsékleten — előnyösen 0—100°C-on, különösen szobahőmérsékleten — hajthatjuk végre.

(X)→(XI)

A (XI) általános képletű vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely (X) általános képletű vegyületet alkálifém-alkoholáttal oldószeres közegben (pl. valamely éterben, alkoholban, dimetil-szulfoxidban, dimetil-formamidban stb.), szobahőmérsékletnél alacsonyabb vagy magasabb hőmérsékleten vagy előnyösen szobahőmérsékleten dekarboxilezünk. A (X) és (XI) általános képletű vegyületek izolálás nélkül, in situ is a kívánt (XII) általános képletű vegyületekké alakíthatók.

(VII)→(XIII)

A (XIII) általános képletű vegyületeket a (VII) általános képletű vegyületek és R^1CHO általános képletű aldehidek reakciójával állíthatjuk elő. Oldószerként előnyösen szénhidrogéneket (pl. benzolt), alkoholokat, étereket, klórozott szénhidrogéneket, dimetil-formamidot, dimetil-szulfoxidot stb. alkalmazhatunk. A reakciót vízmegkötőszer (pl. molekulaszita) jelenlétében, szobahőmérsékleten vagy ennél alacsonyabb vagy magasabb hőmérsékleten — előnyösen szobahőmérséklet és az oldószer forráspontja közötti hőfokon — végezhetjük el.

Az R^1 helyén di-(kis szénatomszámú alkil)-amino-etil-csoportot tartalmazó (XIII) általános képletű vegyületeket oly módon is előállíthatjuk, hogy valamely (VII) általános képletű vegyületet egy di-(kis szénatomszámú alkil)-aminnal (pl. dimetil-aminnal) és akroleinnel kondenzálunk.

(XIII)→(XII)

A (XIII) általános képletű vegyületeket megfelelő oxidálószerrel (pl. mangán-dioxid, levegő, oxigén stb.) történő oxidációval in situ a (XII) általános képletű vegyületekké alakíthatjuk.

A (XII) általános képletű vegyületeket továbbá oly módon is előállíthatjuk, hogy valamely (IX) általános képletű vegyületet előbb egy (XXV) általános képletű, védett amino-malonsav-észterből leszármaztatható anionnal reagáltatunk, majd a kapott, a (X) általános képletű vegyületnek megfelelő, azonban R^{11} helyén benzil-oxi-csoportot tartalmazó vegyületet a (X)→(XI) átalakításnál ismertetett módon a (XI) általános képletnek megfelelő vegyületté alakítjuk és a kapott terméket jégecetben bróm-hidrogénsavval történő kezeléssel a megfelelő (VII) általános képletű vegyületté alakítjuk. A (X) és (XI) általános képletű közbenső termékek izolálására nincs szükség. Az ily módon kapott (VII) általános képletű vegyületet a korábbiakban a (VII)→(XIII) és (XIII)→(XII) átalakítások kapcsán leírt módon alakíthatjuk a megfelelő (XII) általános képletű vegyületté.

Más eljárás szerint az R^1 helyén hidrogénatomot tartalmazó (XII) általános képletű vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely (III) vagy (IX) általános képletű vegyületet vagy egy, a (III) vagy (IX) általános képletű vegyületnek megfelelő, azonban a 2-helyzetben más megfelelő kilépő csoportot [pl. $-OPO(OAlkil)_2$ képletű di-(kis szénatomszámú alkoxi)-foszfono-csoportot] tartalmazó vegyületet egy $CN-CH_2-COOR$ általános képletű izociano-acetáttal reagáltatunk olyan bázis jelenlétében, amely az izociano-acetátból anion képzéséhez megfelelő erősségű. A reakciót inert oldószerben (pl. dimetil-formamidban, hexametil-foszforsav-triamidban, dimetil-szulfoxidban, tetrahidrofuránban stb. vagy más megfelelő oldószerben) hajthatjuk végre. A szerves oldószerrel szemben csak azt a követelményt támasztjuk, hogy a kiindulási anyagot megfelelően oldja és inert legyen. A reakciót általában kb. —40°C és szobahőmérséklet — előnyösen kb. 0°C szobahőmérséklet — közötti hőfokon végezhetjük el.

Az izociano-acetátból anion képzésére képes bázisként pl. alkálifém-alkoholátokat (pl. kálium-tercier-butilátot vagy nátrium-metilátot), alkálifém-hidrideket (pl. nátrium-hidridet) vagy alkálifém-amidokat (pl. lítium-amidot vagy lítium-diizopropil-amidot) alkalmazhatunk.

(XII)→(XV)

A (XV) általános képletű vegyületeket a (XII) általános képletű vegyületek hidrolízisével állíthatjuk elő. A hidrolízist előnyösen alkálifém-hidroxidokkal (pl. nátrium- vagy kálium-hidroxiddal) végezhetjük el. Előnyösen inert oldószerben dolgozhatunk. Reakcióközegként célszerűen alkoholokat (pl. metanolt vagy etanolt), étereket (pl. dioxánt vagy tetrahidrofuránt), dimetil-formamidot vagy ezek vízzel képezett elegyeit alkalmazhatjuk. A hidrolízist előnyösen szobahőmérséklet és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten végezhetjük el.

(XII) vagy (XV)→(Ia) (a,eljárás)

Az (Ia) általános képletű vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely (XII) általános képletű vegyületet közvetlen aminolízisnek vetünk alá (egy H_2NR^{21} általános képletű amino-vegyülettel) vagy egy (XV) általános képletű vegyületet a megfelelő (XVI) általános képletű savkloriddá alakítunk (pl. foszfor-pentakloriddal), majd a kapott sav-kloridot egy H_2NR^{21} általános képletű amino-vegyülettel reagáltatjuk.

A (XII)→(Ia) átalakítást célszerűen inert oldószer jelenlétében vagy anélkül végezhetjük el. Oldószerként pl. szénhidrogéneket (pl. hexánt, vagy toluolt), étereket (pl. tetrahidrofuránt), alkoholokat (pl. metanolt vagy etanolt), dimetil-formamidot, dimetil-szulfoxidot, hexametil-foszforsav-triamidot stb. alkalmazhatunk. A reakciót általában kb. 50—200°C-on — előnyösen 100—150°C-on — atmoszférikus nyomáson vagy nagyobb nyomás alatt hajthatjuk végre.

A (XV)→(XVI)→(Ia) átalakítást célszerűen inert oldószerben végezhetjük el. Oldószerként előnyösen szénhidrogéneket (pl. hexánt vagy toluolt), étereket (pl. tetrahidrofuránt), klórozott szénhidrogéneket (pl. metilén-kloridot vagy klór-benzolt) alkalmazhatunk. A reakciót előnyösen kb. —20°C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten — előnyösen kb. 0—50°C-on — végezhetjük el.

(Ia)→(XVII)

A (XVII) általános képletű vegyületeket az (Ia) általános képletű vegyületek N-oxidációjával állíthatjuk elő. Oxidálószerként szerves persavakat alkalmazhatunk, pl, az ilyen típusú reakciókban használatos szerves persavakat (pl. perecetsav, perpropionsav, m-klór-perbenzoesav stb.). Az oxidációt szobahőmérsékleten vagy ennél magasabb vagy alacsonyabb hőmérsékleten hajthatjuk végre.

(XVII)→(Ib) (b,eljárás)

A (XVII) általános képletű vegyületeket önmagukban ismert módszerekkel alakíthatjuk az (Ib) általános képletű vegyületekké. Így pl. Polonovski-átrendeződést hajthatunk végre, amelynek során egy savanhidrid alkalmazásával kis szénatomszámú alkanoil-oxi-csoportot alakítunk ki, amelyet alkálifém-hidroxidos (pl. nátrium-hidroxidos) kezeléssel hidroxilcsoporttá alakíthatunk. A Polonovski-átrendeződést pl. a 3 296 249 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertették.

(XIIa)→(XVIII)

A (XVIII) általános képletű vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy egy (XIIa) általános képletű N-oxidot egy 1—4 szénatomos karbonsavanhidriddel (pl. ecetsavanhidrid) reagáltatunk. A reakciót inert szerves oldószer jelenlétében vagy anélkül végezhetjük el. Reakcióközegként pl. xilolt vagy toluolt alkalmazhatunk. A reakciót előnyösen kb. 100°C és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten végezhetjük el, előnyösen a reakcióelegy forráspontján dolgozhatunk. Az oldószer szerepét azonban a savanhidrid fölöslege is betöltheti és ilyen esetekben inert oldószerre nincs szükség.

(XVIII)→(Ib") (c,eljárás)

Az (Ib") általános képletű vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely (XVIII) általános képletű vegyületet ammóniával vagy egy kis szénatomszámú (C_{1-4}) alkil-aminnal (előnyösen metil- vagy etil-aminnal) reagáltatunk. A reakciót 1—4 szénatomos alkoholban (előnyösen metanolban) végezhetjük el, azonban az amin-komponens is betöltheti az oldószer szerepét. A reakciót kb. 0—100°C-on — előnyösen szobahőmérsékleten — hajthatjuk végre.

(Ib")→(Ic)

Az (Ib") általános képletű vegyületet 1—4 szénatomos alkánkarbonsav-kloriddal vagy -anhidriddel reagáltatjuk, savmegkötőszer (pl. piridin) jelenlétében. Az intermedierként kapott, R^2 helyén hidrogénatomot tartalmazó (Ic) általános képletű vegyület a jelenlévő kis szénatomszámú alkánkarbonsav-kloriddal vagy -anhidriddel (pl. acetil-kloriddal vagy ecetsavanhidriddel) tovább reagál, azaz az R^2 helyén levő hidrogénatom helyére kis szénatomszámú alkanoilcsoport lép be. A reakciót előnyösen visszafolyató hűtő alkalmazása mellett történő forralás közben végezhetjük el.

(XIX)→(XX)

A (XIX) általános képletű vegyületet a (XII) általános képletű vegyületeknek a korábbiakban, az (V) általános képletű vegyületekből történő előállításával analóg módon állíthatjuk elő. Egy (XIX) általános képletű diésztert nátrium-bór-hidriddel forrásban levő alkanolban (pl. etanolban) redukálhatunk a kívánt (XX) általános képletű vegyületté.

(XX)→(XXI)

A (XX) általános képletű vegyületet tionil-kloriddal reagáltatjuk és ily módon a hidroxilcsoportot klóratomra cseréljük le.

(XXI)→(XXII)

Egy (XXI) általános képletű vegyületet 100°C körüli hőmérsékleten valamely di-(kis szénatomszámú alkil)-aminnal (pl. dimetil-aminnal) reagáltatunk és ily módon (XXII) általános képletű vegyületet állítunk elő.

(XXII) → (XIIb)

Egy (XXII) általános képletű tercier butil-észtert metanolos kénsavval történő reagáltatással a megfelelő (XIIb) általános képletű metil-észterré alakítunk.

(XIIb)→(Id)

A (XIIb) általános képletű vegyületeknek az (Id) általános képletű vegyületekké történő átalakítását a (XII)→(Ia) reakciónál ismertetett módon végezhetjük el. pl. oly módon, hogy egy (XIIb) általános képletű vegyületet ammónium-klorid jelenlétében metanolos ammóniával reagáltatunk vagy egy alkil-aminnal hozunk reakcióba az alkil-amin hidrokloridja jelenlétében.

Az (I) általános képletű vegyületek anxiolitikus hatással rendelkeznek. A hatást az alábbi tesztekkel igazoljuk. Igen figyelemreméltó, hogy a találmányunk tárgyát képező eljárással előállítható új vegyületek az izomrelaxáns hatás mértékeként tekinthető forgórudas teszt során hatástalanok vagy gyakorlatilag inaktívak, ugyanakkor az anxiolitikus hatás mérésére szolgáló antimetrazol-tesztnél erős hatást mutatnak.

Forgórudas teszt

A tesztet Dunham N.W. és Miya T.S. módszerének [J.A.Ph.A. Sci. Ed. **46**, 208 (1957)] módosításával végezzük el. A kísérlethez olyan CF-1 egereket választunk, amelyek 30 mm átmérőjű, 16 fordulat/perc sebességgel forgó rúdon 2 percig meg tudnak maradni. 8 egérből álló csoport állatait 30 perccel a teszt-vegyület beadása után a forgórúdra helyezzük és 2 percen át megfigyeljük. Azokat az egereket tekintjük a teszt-vegyület által befolyásoltnak, amelyek a forgórúdon már nem képesek 2 percig fenntartani magukat. A forgórúdon megmaradni képtelen egerek számát a csoportban levő összes állat számának százalékában minden csoportban, különböző dózisok mellett megadjuk. Az ily módon kapott százalékos értékeket a dózis függvényében logaritmikus papíron ábrázoljuk és az ED_{50} értéket Miller L.C. és Tainter M.L. módszerével [Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **57**, 26 (1944)] határozzuk meg.

A teszt célja a kísérleti vegyületeknek az izomtónusra és/vagy izomkoordinációra — különösen az izomrelaxáns, szedatív és stimuláns szereknél tapasztaltakra — kifejtett hatásának vizsgálata.

A felhasznált standard-vegyületek aktivitását az I. táblázatban adjuk meg.

I. Táblázat

Standard-vegyületek aktivitása	ED_{50} (mg/kg, p.o.)
Chlorpromazin	10,0 ± 0,5
Methotrimeprazin	3,8 ± 0,4
Chlordiazepoxyd	33,5 ± 8,0
Diazepam	7,4 ± 0,9

Az (I) általános képletű vegyületek aktivítását a II. táblázatban foglaljuk össze.

II. Táblázat

(I) általános képletű vegyület	ED_{50} (mg/kg, p.o.)
9-klór-6-(2-klór-fenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]-benzodiazepin-3-karboxamid	>200
6-(2-klór-fenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a]-[1,4]benzodiazepin-3-karboxamid	>200
6-(2-klór-fenil)-4-hidroxi-4H-imidazo[1,5-a]-[1,4]benzodiazepin-3-karboxamid	>200
N-acetil-6-(2-klór-fenil)-4H-imidazo[1,5-a]-[1,4]benzodiazepin-3-karboxamid	>200
6-(2-klór-fenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]-benzodiazepin-3-karboxamid	>200

Intravénás antimetrazol-teszt

A teszthez 45—54 napos és kb. 24 órán át éheztetett CF-1 hím egereket alkalmazunk. A teszt-vegyületet akácolajjal képezett 5%-os diszperzió alakjában három egérnek orálisan adjuk be, éspedig a TSP-teszt során meghatározott halálos dózis egytizedének megfelelő dózisban. Az állatoknak egy óra múlva intravénásan Metrazolt adunk be (70 mg/kg; konvulzív dózis 100 mg/kg) és a görcsök fellépését 30 másodpercig figyeljük. Amennyiben a teszt-vegyület orálisan hatásos, dózisonként 3 kísérleti állatot alkalmazunk. Azt a dózist tekintjük ED_{50} értéknek, amelynek hatására a kísérleti állatok 50%-ánál semmilyen görcs nem lép fel.

A méréseknél megadjuk a görcsös rohamokkal megvédett állatok **számát**.

Az eredmények kiszámítása

Amennyiben a teszt-vegyület hatékony és dózisonként 3 egeret alkalmazunk, a hozzávetőleges ED_{50} értéket Miller és Tainter módszerével [Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **57**, 261 (1944)] határozzuk meg. Amennyiben dózisonként hat vagy több egeret alkalmazunk, az ED_{50} értéket és a 95%-os megbízhatósági tartományt Finney D.J. (Probit Analysis, Cambridge, University Press, Cambridge, England 1971) módszerén alapuló computer-program segítségével számítjuk ki.

A standard-vegyületek aktivitását a III. táblázatban tüntetjük fel.

III. Táblázat

Standard-vegyület	ED_{50} (mg/kg, p.o.)
Chlordiazepoxyd	3,9
Diazepam	1,0
Natrium-phenobarbital	19

A teszt célja az antikonvulzív hatás értékelése és a teszt az anxiolitikus hatás megítéléséhez szükséges.

Az (I) általános képletű vegyületek aktivítását a IV. táblázat tartalmazza.

IV. Táblázat

(I) általános képletű teszt-vegyület	ED_{50} (mg/kg, p.o.)
9-klór-6-(2-klór-fenil)-4H-imidazo[1,5-a]-[1,4]benzodiazepin-3-karboxamid	0,97
N-acetil-6-(2-klór-fenil)-4H-imidazo-[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxamid	1,3
6-(2-klór-fenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a]-[1,4]benzodiazepin-3-karboxamid	5,1
6-(2-klór-fenil)-4-hidroxi-4H-imidazo[1,5-a]-[1,4]benzodiazepin-3-karboxamid	0,86
6-(2-klór-fenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]-benzodiazepin-3-karboxamid	7,4

7

Az (I) általános képletű imidazo-benzodiazepin-származékok szelektív anxiolitikus hatásuk révén a gyógyászatban alkalmazhatók.

Találmányunk tárgya továbbá eljárás gyógyászati készítmények előállítására oly módon, hogy valamely (I) általános képletű vegyületet szokásos inert gyógyászati hordozóanyagokkal összekeverünk és gyógyászati készítménnyé alakítunk.

Hordozóanyagként a gyógyszeriparban szokásos, parenterális vagy enterális adagolásra alkalmas, inert, szerves vagy szervetlen hordozókat alkalmazhatunk (pl. víz, zselatin, tejcukor, keményítő, magnézium-sztearát, talkum, növényi olajok, gumi, polialkilén-glikolok, vazelin stb.). A gyógyászati készítmények szilárd (pl. tabletta, drazsé, kapszula, kúp) vagy folyékony (pl. oldat, szuszpenzió, emulzió) formában állíthatók elő. A gyógyászati készítmények továbbá szokásos gyógyszeripari műveleteknek (pl. sterilezés) vethetők alá, illetve szokásos gyógyászati excipienseket (pl. konzerváló-, stabilizáló-, emulgeálószerek, az ozmózisnyomás változását előidéző sók vagy pufferek) és gyógyászatilag értékes más anyagokat tartalmazhatnak.

A gyógyászati készítmények előállítása a gyógyszergyártás önmagukban ismert módszereivel történhet.

A gyógyászati készítmények adagolási egységenként általában kb. 0,1—500 mg (I) általános képletű imidazo-benzodiazepin-származékot tartalmazhatnak.

A dózis-tartomány orális adagolás esetében előnyösen kb. 0,1—100 mg, míg parenterális adagolás mellett általában előnyösen 0,1—50 mg. Az alkalmazandó dózist, illetve adagolást azonban mindenkor az adott eset összes körülményeinek figyelembevételével, a kezelő orvos előírásai alapján határozzuk meg. A fenti dózis-értékek csupán tájékoztató jellegűek és semmiképpen sem tekinthetők az oltalmi kör korlátozásának.

Az „adagolási egység" kifejezésen melegvérűeknek egyszerre beadható, a kívánt hatás eléréséhez szükséges és elegendő, a hatóanyagon kívül megfelelő gyógyászati hígító- vagy hordozóanyagokat tartalmazó dózis-egységeket értünk.

Eljárásunk további részleteit az alábbi példákban ismertetjük anélkül, hogy találmányunkat a példákra korlátoznánk.

1. példa

6-(2-klór-fenil)-4H-imidazo[1,5-a] [1,4]benzodiazepin-3-karbonsav-etil-észter előállítása

9 g (0,08 mól) kálium-tercier butilátot 19 g (0,07 mól) 5-(2-klór-fenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on és 350 ml dimetil-formamid 5°C-ra hűtött oldatához adunk. Az elegyhez ötperces keverés után nitrogén-atmoszférában 18,1 g dietil-klór-foszfátot adunk, majd az elegyet további 10 percen át keverjük. Ezután 12,7 g (0,112 mól) etil-izociano-acetát és 150 ml dimetil-formamid oldatát, majd 12,6 g kálium-tercier butilátot adunk hozzá. A reakcióelegyet 1 órán át hűtés nélkül keverjük, majd jégecettel megsavanyítjuk és toluol és telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között megosztjuk. A szerves fázist szárítjuk és bepároljuk. Éteres kristályosítás után 225—227°C-on olvadó cím szerinti vegyületet kapunk. A termék analitikai tisztaságú mintája metilén-klorid és etil-acetát elegyéből történő átkristályosítás után 226—228°C-on olvadó sárgás kristályokat képez.

2. példa

6-(2-fluor-fenil)-4H-imidazo[1,5-a] [1,4]benzodiazepin-3-karbonsav-etil-észter előállítása

2,5 g (23 millimól) kálium-tercier butilátot 5,08 g (20 millimól) 5-(2-fluor-fenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on és 75 ml tetrahidrofurán 0°C-ra lehűtött oldatához adunk. Az elegyhez ötperces keverés után 4,3 ml (30 millimól) dietil-klór-foszfátot adunk és a keverést nitrogén alatt 15 percen át folytatjuk. Ezután 3,4 ml (32 millimól) etil-izociano-acetátot, majd közvetlenül utána 3,5 g (32 millimól) kálium-tercier butilátot adunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük, jégecettel megsavanyítjuk és víz és metilén-klorid között megosztjuk. A szerves fázist szárítjuk és bepároljuk, majd a maradékot éterből kristályosítjuk. A cím szerinti vegyület analitikai tisztaságú mintája éteres átkristályosítás után 197—198°C-on olvad.

3. példa

6-(2-bróm-fenil)-4H-imidazo[1,5-a] [1,4]benzodiazepin-3-karbonsav-etil-észter előállítása

4,5 g (40 millimól) kálium-tercier butilátot 11 g (35 millimól) 5-(2-bróm-fenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on és 300 ml, jegesvízzel hűtött dimetil-formamid oldatához adunk. Keverés közben nitrogén-atmoszférában 7,6 ml (9 g, 52 millimól) dietil-klór-foszfátot adunk hozzá. Az elegyhez ötperces keverés után 7,9 g (70 millimól) etil-izociano-acetátot, majd 7,8 g (70 millimól) kálium-tercier butilátot adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük, jégecettel megsavanyítjuk és toluol és víz között megosztjuk. A szerves fázist vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradékot 10 térfogat% etil-acetátot tartalmazó metilén-kloridban felvesszük és szilikagélen átszűrjük. A szűrletet bepároljuk és a maradékot éterből kristályosítjuk. A kapott cím szerinti vegyület 230—232°C-on olvad. A termék analitikai tisztaságú mintája metilén-klorid és etil-acetát elegyéből történő átkristályosítás után azonos olvadáspontú színtelen kristályokat képez.

A 3. példában kiindulási anyagként felhasznált benzodiazepin-2-on-származékot a 4—8. példában leírt módon állíthatjuk elő

4. példa

N-{2-[(2-bróm-fenil)-hidroxi-metil]-fenil}-N--(fenil-metil)-2-klór-acetamid előállítása

17,5 g (0,15 mól) bór-trikloridot 100 ml metilén-kloridban oldunk és jéghűtés közben 27,45 g (0,15 mól) N-(fenil)-benzil-amin és 400 ml metilén-klorid oldatához adunk. Ezután 15,1 g (0,15 mól) trietil-amint adunk hozzá, majd a reakcióelegyet 2 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk, jegesvízzel lehűtjük és 27,75 g (0,15 mól) 2-bróm-benzaldehid és 19,7 g (0,195 mól) trietil-amin 400 ml metilén-kloriddal képezett oldatát lassan hozzáadjuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük, majd 10%-os vizes nátrium-karbonát-oldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. Az olajos maradékot 1 liter metilén-kloridban oldjuk és jegesvízzel történő hűtés közben 32 g klór-acetil-kloridot adunk hozzá. A reakcióelegyet 10%-os vizes nátrium-karbonát-oldattal elegyítjük és a kétfázisú rendszert 30 percen át erőteljesen keverjük. A szerves fázist szárítjuk és bepároljuk. Etil-acetát és éter elegyéből történő kristályosítással a mellékterméket elválasztjuk és leszűrjük. A szűrletet bepároljuk és a maradékot éterből átkristályosítjuk. Három frakcióban a cím szerinti vegyületet kapjuk. Ezt a terméket további tisztítás nélkül oxidáljuk. A termék analitikai tisztaságú mintája metilén-klorid és hexán elegyéből történő átkristályosítás után 163—166°C-on olvad. Az NMR spektrum ($CDCl_3$) két rotamer keverékét mutatja.

5. példa

N-[2-(2-bróm-benzoil)-fenil]-N-(fenil-metil)--2-klór-acetamid előállítása

27,7 g (62 millimól) N-{2-[(2-bróm-fenil)--hidroxi-metil]-fenil}-N-(fenil-metil)-2-klór--acetamid, 140 g mangán-dioxid és 1,4 l metilén-klorid elegyét szobahőmérsékleten 5 órán át keverjük. A mangán-dioxidot celiten leszűrjük és a szűrletet bepároljuk. A maradék 2-propanolos kristályosítása után kapott cím szerinti vegyület 120—123°C-on olvad.

6. példa

2-azido-N-[2-(2-bróm-benzoil)-fenil]-N-(fenil-metil)-acetamid előállítása

16,7 g (37,5 millimól) N-[2-(2-bróm-benzoil)-fenil]-N-(fenil-metil)-2-klór-acetamid, 3,45 g (53 millimól) nátrium-azid és 200 ml dimetil-formamid elegyét 45 percen át 65—76°C-on melegítjük. A reakcióelegyet víz és metilén-klorid között megosztjuk. A szerves fázist szárítjuk, bepároljuk és a maradékot éter-hexánelegyből kristályosítjuk. A kapott cím szerinti vegyület 93—95°C-on olvad.

7. példa

5-(2-bróm-fenil)-1,3-dihidro-1-(fenil-metil)--2H-1,4-benzodiazepin-2-on előállítása

14,8 g (33 millimól) 2-azido-N-[2-(bróm--benzoil)-fenil]-N-(fenil-metil)-acetamid, 200 ml tetrahidrofurán, 350 ml etanol és 15 g Raney-nikkel elegyét atmoszférikus nyomáson 1,5 órán át hidrogénezzük. A katalizátort leszűrjük, a szűrletet 30 percen át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk, majd 10 ml jégecetet adunk hozzá. Az oldatot bepároljuk és a maradékot metilén--klorid és 10%-os vizes nátrium-karbonát-oldat között megosztjuk. A szerves fázist szárítjuk és bepároljuk. A maradék 2-propanolos kristályosítása után 132—134°C-on olvadó színtelen cím szerinti vegyületet kapunk. A termék analitikai tisztaságú mintája 2-propanolos átkristályosítás után 135—138°C-on olvad.

8. példa

5-(2-bróm-fenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on előállítása

6,6 g (16,3 millimól) 5-(2-bróm-fenil)-1,3--dihidro-1-(fenil-metil)-2H-1,4-benzodiazepin--2-on és 125 ml tömény kénsav oldatát gőzfürdőn 12 percen át melegítjük. A reakcióelegyet lehűtjük, jégre öntjük és ammóniával meglúgosítjuk. A kiváló csapadékot metilén-klorid és etanol elegyével extraháljuk. Az extraktumot szárítjuk, szilikagélen átszűrjük és a mosáshoz 5 térfogat% etanolt tartalmazó metilén-kloridot alkalmazunk. A szűrletet bepároljuk és a maradékot metilén-klorid, etil-acetát és hexán elegyéből kristályosítjuk. Színtelen kristályok alakjában 220—222°C-on olvadó cím szerinti vegyületet kapunk.

9. példa

6-[2-(trifluor-metil)-fenil]-4H-imidazo[1,5-a]-[1,4]benzodiazepin-3-karbonsav-etil-észter előállítása

8 g (26,3 millimól) 1,3-dihidro-5-[2-(trifluor-metil)-fenil]-2H-1,4-benzodiazepin-2--ont kálium-tercier butiláttal és dietil-klór--foszfáttal reagáltatunk, majd etil-izocianátból képezett anionnal kezelünk. Metilén-klorid és éter elegyéből történő kristályosítás, majd metilén-klorid és etanol elegyéből végzett átkristályosítás után 236—238°C-on olvadó, analitikai tisztaságú cím szerinti vegyületet kapunk.

10. példa

9-fluor-6-(2-fluor-fenil)-4H-imidazo[1,5-a]-[1,4]benzodiazepin-3-karbonsav-etil-észter előállítása

0,82 g (3 millimól) 8-fluor-5-(2-fluor-fenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on és 20 ml tetrahidrofurán oldatát —10°C-ra hűtjük, majd nitrogén-atmoszférában keverés közben 0,4 g (3,65 millimól) kálium-tercier butilátot adunk hozzá. Az elegyhez 5 perc elteltével 0,61 g (0,51 ml, 3,56 mól) dietil-klór--foszfátot adunk és további 10 percen át keverjük. Az elegyhez 0,4 ml etil-izocianátot, majd 0,4 g (3,56 millimól) kálium-tercier butilátot adunk. A reakcióelegyet a hűtés megszüntetése után 30 percen át keverjük, ecetsavval megsavanyítjuk és metilén-klorid és

nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között megosztjuk. A szerves fázist szárítjuk és bepároljuk. A maradék éteres kristályosítása után kapott cím szerinti vegyület analitikai tisztaságú mintája etil-acetát és hexán elegyéből történő átkristályosítás után 215—217°C-on olvad.

A 10. példa szerint felhasznált benzodiazepin-2-on kiindulási anyagot az indol-módszerrel, a 11—15. példában leírtak szerint állíthatjuk elő.

11. példa

6-fluor-3-(2-fluor-fenil)-1H-indol-2-karbonsav-metil-észter előállítása

30,4 g (0,44 mól) nátrium-nitrit és 200 ml víz oldatát —20°C és —5°C közötti hőmérsékleten 44,4 g (0,4 mól) 3-fluor-anilin és 160 ml tömény sósav elegyéhez adjuk. Az adagolás befejezése után nyert oldatot —5°C és 0°C közötti hőmérsékleten keverjük és az alábbiak szerint előállított elegybe öntjük: 90 g (0,4 mól) 2-acetil-3-(2-fluor-fenil)-propionsav-metil-észtert 320 ml metanolban oldunk és a kapott oldatot —50°C-ra hűtjük. Ezután 76 g (1,9 millimól) nátrium-hidroxid és 200 ml víz oldatát adjuk hozzá, miközben a hőmérsékletet —5°C alatt tartjuk. A két reakcióelegyet 0°C alatti hőmérsékleten egyesítjük, majd a kapott elegyet hűtés nélkül 45 percen át keverjük. Az elegyet vízzel hígítjuk és metilén-kloriddal extraháljuk. Az extraktumot szárítjuk és bepároljuk. A visszamaradó vörös olajat 1 liter metanolban oldjuk és az oldatot klór-hidrogéngázzal telítjük. Az oldatot visszafolyató hűtő alkalmazása mellett 2 órán át forraljuk, majd vízzel hígítjuk és a kiváló kristályokat elválasztjuk. Éter és hexán elegyéből történő átkristályosítás után a cím szerinti vegyületet kapjuk. A termék analitikai tisztaságú mintája szilikagélen történő kromatografálás, metilén-klorid és hexán elegyével végzett eluálás és metilén-klorid/hexán elegyből történő kristályosítás után 158—160°C-on olvadó színtelen kristályokat képez.

12. példa

6-fluor-3-(2-fluor-fenil)-1H-indol-2-karbonsav előállítása

50 g (0,174 mól) 6-fluor-3-(2-fluor-fenil)-1H-indol-2-karbonsav-metil-észter, 39 g (0,7 mól) kálium-hidroxid, 150 ml víz és 1,5 liter metanol elegyét 2 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet jégecettel megsavanyítjuk és részlegesen bepároljuk. A forró oldatot vízzel hígítjuk. A terméket beoltással kristályosítjuk. A kristályokat lehűtés után szűrjük és szárazra szívatjuk. Éter és hexán elegyéből történő átkristályosítás után 215—218°C-on olvadó színtelen cím szerinti vegyületet kapunk. A termék analitikai tisztaságú mintája a fenti oldószer-elegyből történő átkristályosítás után változatlan olvadáspontot mutat.

13. példa

6-fluor-3-(2-fluor-fenil)-1H-indol-2-karboxamid előállítása

34,8 g (0,127 mól) 6-fluor-3-(2-fluor-fenil)-1H-indol-2-karbonsavat 37,1 g (0,178 mól) foszfor-pentakloriddal 3 liter metilén-kloridban 1 órán át szobahőmérsékleten keverünk. A képződő savklorid oldatába addig vezetünk ammóniát, míg a reakcióelegy lúgossá válik. Ezután vizet adunk hozzá és 1 órán át keverjük. A szerves fázist elválasztjuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradékot etil-acetát és hexán elegyéből kristályosítjuk. A kapott cím szerinti vegyület 191—193°C-on olvad. A termék analitikai tisztaságú mintája a fenti oldószer-elegyből történő átkristályosítás után 195—197°C-on olvadó színtelen kristályokat képez.

14. példa

6-fluor-3-(2-fluor-fenil)-1H-indol-2-metán-amin-hidroklorid előállítása

5 g (18,4 millimól) 6-fluor-3-(2-fluor-fenil)-1H-indol-2-karboxamid és 100 ml tetrahidrofurán oldatát 5 g lítium-alumínium-hidrid 150 ml éterrel képezett szuszpenziójához adjuk. A reakcióelegyet nitrogén-atmoszférában 6 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk, majd egy éjjelen át szobahőmérsékleten keverjük. A reagens fölöslegét 25 ml víz óvatos hozzáadásával megbontjuk. Az elegyet éterrel hígítjuk, a szervetlen anyagot leszűrjük és metilén-kloriddal mossuk. A szűrletet szárítjuk és bepároljuk. A maradékot éterben oldjuk és etanolos sósavval elegyítjük. A kiváló kristályokat szűrjük, éterrel mossuk. Színtelen cím szerinti vegyületet kapunk. A termék analitikai tisztaságú mintája etanol-éterelegyből történő átkristályosítás után 241—245°C-on olvad (bomlás).

15. példa

8-fluor-5-(2-fluor-fenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on előállítása

8,4 g (28,5 millimól) 6-fluor-3-(2-fluor-fenil)-1H-indol-2-metán-amin-hidroklorid, 84 ml ecetsav, 8,4 ml víz és 8,4 g króm-trioxid elegyét hűtőfürdőben 2 órán át keverjük. A reakcióelegyet jegesvízbe öntjük, ammóniával meglúgosítjuk és metilén-kloriddal extraháljuk. Az extraktumokat szárítjuk és 10 ml ecetsav hozzáadása után egy hétvégén át állni hagyjuk. A metilén-kloridos oldatot vizes hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradékot 100 g szilikagélen kromatografáljuk és 1:1 térfogatarányú metilén-klorid/etil-acetát eleggyel eluáljuk. A kívánt vegyületet tartalmazó frakciókat egyesítjük és bepároljuk. A maradékot etil-acetát és hexán elegyéből átkristályosítjuk. A kapott cím szerinti vegyület 175—177°C-on sárgás kristályokat képez. A termék analitikai tisztaságú mintája a fenti oldószer-elegyből történő átkristályosítás után 177—179°C-on olvadó színtelen kristályokból áll.

16. példa

6-(2-klór-fenil)-9-fluor-4H-imidazo[1,5-a]-[1,4]benzodiazepin-3-karbonsav-etil-észter előállítása

A cím szerinti vegyületet a 9. példában ismertetett eljárással analóg módon 5-(2-klór-fenil)-8-fluor-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, kálium-tercier butilát és dietil-klór-foszfát reakciójával, majd az etil-izocianoacetát anionjával történő azt követő kezeléssel állítjuk elő. Az észtert éterből kristályosítjuk. A termék analitikai tisztaságú mintája etil-acetátos átkristályosítás után 213—215°C-on olvadó színtelen kristályokat képez.

A kiindulási anyagot az indol-oxidációs módszerrel a 17—21. példában leírtak szerint állítjuk elő.

17. példa

3-(2-klór-fenil)-6-fluor-1H-indol-2-karbonsav-etil-észter előállítása

A cím szerinti vegyületet a 11. példában ismertetett eljárással analóg módon állítjuk elő oly módon, hogy 3-fluor-anilin diazónium-sóját 2-acetil-3-(2-klór-fenil)-propionsav-etil-észter-nátriumsóval kapcsolunk, majd etanolos sósavval melegítünk. A cím szerinti vegyületet etanol-vízelegyből kristályosítjuk. A termék analitikai tisztaságú mintája hexános átkristályosítás után 123—125°C-on olvadó színtelen kristályokat képez.

18. példa

3-(2-klór-fenil)-6-fluor-1H-indol-2-karbonsav előállítása

A cím szerinti vegyületet a 12. példában ismertetett eljárással analóg módon az etil-észter lúgos hidrolízisével állítjuk elő. A cím szerinti vegyületet éter-hexánelegyből kristályosítjuk. A termék analitikai tisztaságú mintája a fenti oldószer-elegyből történő átkristályosítás után 198—200°C-on olvadó enyhén sárgás kristályokat képez.

19. példa

3-(2-klór-fenil)-6-fluor-1H-indol-2-karboxamid előállítása

A 3-(2-klór-fenil)-6-fluor-1H-indol-2-karbonsavat a 13. példában leírt foszfor-pentakloridos/ammóniás módszerrel alakítjuk a cím szerinti vegyületté. A terméket etil-acetát/hexán elegyből kristályosítjuk. A termék analitikai tisztaságú mintája a fenti oldószer-elegyből történő átkristályosítás után 208—211°C-on olvadó, színtelen kristályokat képez.

20. példa

3-(2-klór-fenil)-6-fluor-1H-indol-2-metán-amin-hidroklorid előállítása

11 g (38 millimól) 3-(2-klór-fenil)-6-fluor-1H-indol-2-karboxamid és 250 ml tetrahidrofurán oldatát 6,5 g lítium-alumínium-hidrid 500 ml tetrahidrofuránnal képezett szuszpenziójához adjuk. A reakcióelegyet 1 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk, majd a reagens fölöslegét 40 ml víz óvatos hozzáadásával megbontjuk. A szervetlen anyagot leszűrjük, a szűrletet szárítjuk és bepároljuk. A maradékhoz etanolos sósavat, majd étert adunk. A kiváló terméket szűrjük. A cím szerinti vegyületet 242—245°C-on olvadó kristályok alakjában kapjuk. A termék analitikai tisztaságú mintája etanol-éter-elegyből történő átkristályosítás után 252—255°C-on olvad.

21. példa

5-(2-klór-fenil)-8-fluor-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on előállítása

A cím szerinti vegyületet a 15. példában ismertetett eljárással analóg módon állítjuk elő 3-(2-klór-fenil)-6-fluor-1H-indol-2-metán-amin-hidroklorid króm-trioxidos oxidációja útján. A terméket szilikagélen történő kromatografálással, 1:1 térfogatarányú metilén-klorid/etil-acetát eleggyel végzett eluálással és etil-acetát/hexán elegyből történő kristályosítással tisztítjuk. A cím szerinti vegyületet 239—242°C-on olvadó színtelen kristályok alakjában kapjuk.

22. példa

6-(2-klór-fenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karbonsav előállítása

13,8 g (35 millimól) 6-(2-klór-fenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karbonsav-1,1-dimetil-etil-észter és 50 ml trifluor-ecetsav oldatát szobahőmérsékleten 16 órán át keverjük. A reagenst lehajtjuk, a végén toluollal képezett azeotrop alakjában. A maradékot etil-acetáttal és vízzel keverjük, a kiváló kristályokat szűrjük. A cím szerinti vegyület 257—259°C-on olvad. A szűrletet híg ammóniával extraháljuk és az extraktumot ecetsavval megsavanyítjuk. A csapadékot elkülönítjük. A cím szerinti vegyület második frakcióját kapjuk, amelyet metanol és etil-acetát elegyéből átkristályosítunk. A termék analitikai tisztaságú mintája a fenti oldószer-elegyből történő átkristályosítás után 258—260°C-on olvad.

23. példa

9-klór-6-(2-klór-fenil)-4H-imidazo[1,5-a]-[1,4]benzodiazepin-3-karbonsav előállítása

3,2 g (7,5 millimól) 9-klór-6-(2-klór-fenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karbonsav-1,1-dimetil-etil-észter és 30 ml trifluor-ecetsav oldatát szobahőmérsékleten másfél órán át állni hagyjuk. A reagenst vákuumban lehajtjuk, a végén toluollal képezett azeotrop alakjában. A maradékot metilén-kloridban oldjuk, vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk. Etanolos kristályosítás után színtelen cím szerinti vegyületet kapunk. A termék analitikai tisztaságú mintája etanolos átkristályosítás után 264—265°C-on olvad.

24. példa

6-(2-klór-fenil)-9-fluor-4H-imidazo[1,5-a]-[1,4]benzodiazepin-3-karbonsav előállítása

6,3 g (16,5 millimól) 6-(2-klór-fenil)-9-fluor-4H-imidazo[1,5-a] [1,4]benzodiazepin-3-karbonsav-etil-észter és 200 ml 6 n sósav oldatát 8 órán át gőzfürdőn melegítjük. A reakcióelegyet szárazra pároljuk, majd a maradékot 150 ml vízzel, 6 g nátrium-acetáttal és 6 ml ecetsavval 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A kiváló kristályokat szűrjük, vízzel mossuk, szárazra szívatjuk és metanol/etil-acetát elegyből átkristályosítjuk. A színtelen cím szerinti vegyület 270—272°C-on olvad.

25. példa

9-fluor-6-(2-fluor-fenil)-4H-imidazo[1,5-a] -[1,4]benzodiazepin-3-karbonsav előállítása

2,6 g (7 millimól) 9-fluor-6-(2-fluor-fenil)-4H-imidazo[1,5-a] [1,4]benzodiazepin-3-karbonsav-etil-észter és 100 ml 6 n sósav oldatát 8 órán át gőzfürdőn melegítjük. A reakcióelegyet szárazrapároljuk, majd a maradékot 50 ml vízzel, 2 g nátrium-acetáttal és 2 ml ecetsavval keverjük. A kiváló karbonsavat szűrjük, vízzel mossuk és szárazra szívatjuk. A cím szerinti vegyület metanol és etil-acetát elegyéből történő átkristályosítás után 255—257°C-on olvad (bomlás).

26. példa

6-(2-fluor-fenil)-4H-imidazo[1,5-a] [1,4]benzodiazepin-3-karbonsav előállítása

16,9 g (45 millimól) 6-(2-fluor-fenil)-4H-imidazo[1,5-a] [1,4]benzodiazepin-3-karbonsav-1,1-dimetil-etil-észter és 60 ml trifluor-ecetsav oldatát szobahőmérsékleten másfél órán át állni hagyjuk. A reagenst vákuumban ledesztilláljuk és a maradékot 250 ml metilén-kloridban oldjuk és 10%-os vizes nátrium-acetát-oldattal elegyítjük. Az elegyet 30 percen át erőteljesen keverjük, a kiváló kristályokat szűrjük, szárazra szívatjuk és vákuumban egy éjjelen át szárítjuk. Metanol és etil-acetát elegyéből történő átkristályosítás után színtelen, 241—243°C-on olvadó kristályok alakjában kapjuk a cím szerinti vegyületet.

27. példa

6-(2-klór-fenil)-4H-imidazo[1,5-a] [1,4]benzodiazepin-3-karboxamid előállítása

A) 5 g (13,7 millimól) 6-(2-klór-fenil)-4H-imidazo[1,5-a] [1,4]benzodiazepin-3-karbonsav-etil-észter, 5 g ammónium-klorid és 100 ml, 20 térfogat% ammóniát tartalmazó metanol elegyét acélbombában 18 órán át 100°C-on melegítjük. Az oldószer nagyrészét eltávolítjuk és a maradékot vízzel hígítjuk. A kristályokat szűrjük, szárazra szívatjuk és metilén-klorid/etanol elegyből átkristályosítjuk. A cím szerinti vegyületet 310—314°C-on olvadó színtelen kristályok alakjában kapjuk. Kitermelés: 73%.

B) A cím szerinti vegyületet oly módon is előállíthatjuk, hogy 6-(2-klór-fenil)-4H-imidazo[1,5-a] [1,4]benzodiazepin-3-karbonsavat foszfor-pentakloriddal reagáltatunk, majd a keletkező savkloridot izolálás nélkül ammóniával hozzuk reakcióba.

28. példa

6-(2-fluor-fenil)-4H-imidazo[1,5-a] [1,4]benzodiazepin-3-karboxamid előállítása

A) 1,5 g (4,3 millimól) 6-(2-fluor-fenil)-4H-imidazo[1,5-a] [1,4]benzodiazepin-3-karbonsav-etil-észter, 1,5 g ammónium-klorid és 20 ml, 20 térfogat%-os metanolos ammónia elegyét acélbombában 18 órán át 100°C-on melegítjük. A reakcióelegyet a szokásos módon dolgozzuk fel. Metanol, etanol és metilén-klorid elegyéből történő átkristályosítás után színtelen, 300°C felett olvadó kristályok alakjában kapjuk a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 58%.

B) A cím szerinti vegyületet oly módon is előállíthatjuk, hogy 6-(2-fluor-fenil)-4H-imidazo[1,5-a] [1,4]benzodiazepin-3-karbonsavat foszfor-pentakloriddal reagáltatunk, majd a képződő savkloridot izolálás nélkül ammóniával hozzuk reakcióba.

29. példa

6-(2-bróm-fenil)-4H-imidazo[1,5-a] [1,4]benzodiazepin-3-karboxamid előállítása

3 g (7,3 millimól) 6-(2-bróm-fenil)-4H-imidazo[1,5-a] [1,4]benzodiazepin-3-karbonsav-etil-észter és 100 ml 6 n sósav elegyét gőzfürdőn 8 órán át melegítjük. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk és a maradékot 150 ml vízzel, 2 ml ecetsavval és 1,5 g nátrium-acetáttal szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük. A kiváló csapadékot szűrjük és szárazra szívatjuk. A kapott karbonsav 265—268°C-on olvad.

A fenti karbonsavat a 31. példában ismertetésre kerülő foszfor-pentakloridos/ammóniás módszerrel amiddá alakítjuk. A cím szerinti vegyületet 307—309°C-on olvadó kristályok alakjában kapjuk (metilén-klorid-etanol-elegyből). Kitermelés: 68%.

30. példa

6-[2-(trifluor-metil)-fenil]-4H-imidazo[1,5-a]-[1,4]benzodiazepin-3-karboxamid előállítása

6-[2-(trifluor-metil)-fenil]-4H-imidazo-[1,5-a] [1,4]benzodiazepin-3-karbonsav-etil-észtert a 27. példában ismertetett eljárással analóg módon ammónium-klorid jelenlétében metanolos ammóniában melegítünk. A kapott cím szerinti vegyület metilén-klorid és etanol elegyéből történő átkristályosítás után 295—296°C-on olvadó színtelen kristályokat képez. Kitermelés: 75%.

31. példa

9-klór-6-(2-klór-fenil)-4H-imidazo[1,5-a] -[1,4]benzodiazepin-3-karboxamid előállítása

2,3 g (6 millimól) 9-klór-6-(2-klór-fenil)-4H-imidazo[1,5-a] [1,4]benzodiazepin-3-karbonsav, 1,6 g (7,6 millimól) foszfor-pentaklorid és 75 ml metilén-klorid elegyét szobahőmérsékleten másfél órán át keverjük. Az oldatot ammónia-bevezetéssel meglúgosítjuk,

majd vizet adunk hozzá. A képződő kétfázisú rendszert 1 órán át keverjük. A kívánt vegyületet 10 térfogat% etanolt tartalmazó metilén-kloriddal extraháljuk. Az extraktumokat szárítjuk és bepároljuk. A cím szerinti vegyület metilén-klorid és etanol elegyéből történő átkristályosítás után 278—280°C-on olvadó színtelen kristályokat képez. Kitermelés: 74%.

32. példa

9-fluor-6-(2-fluor-fenil)-4H-imidazo[1,5-a]-[1,4]benzodiazepin-3-karboxamid előállítása

A) 2,4 g 9-fluor-6-(2-fluor-fenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karbonsavat a 31. példában ismertetett foszfor-pentakloridos-ammóniás módszerrel amiddá alakítunk. A cím szerinti vegyületet metilén-klorid és etanol elegyéből kristályosítjuk. A termék analitikai tisztaságú mintája 283—286°C-on olvadó színtelen kristályokat képez. Kitermelés: 79%.

B) A cím szerinti vegyületet a megfelelő etilészterből ammóniás/ammónium-kloridos kezeléssel is előállítjuk.

33. példa

6-(2-klór-fenil)-9-fluor-4H-imidazo[1,5-a]-[1,4]benzodiazepin-3-karboxamid előállítása

3,3 g 6-(2-klór-fenil)-9-fluor-4H-imidazo-[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karbonsavat a 31. példában ismertetett foszfor-pentakloridos/ammóniás módszerrel amiddá alakítunk. A cím szerinti vegyület metilén-klorid és etanol elegyéből végzett kristályosítás után 295—297°C-on olvad. Kitermelés: 85%.

34. példa

6-(2-klór-fenil)-N-metil-4H-imidazo[1,5-a]-[1,4]benzodiazepin-3-karboxamid előállítása

2 g (6 millimól) 6-(2-klór-fenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karbonsav és 400 ml metilén-klorid oldatához előbb 1,7 g (8 millimól) foszfor-pentakloridot adunk, majd metil-aminnal reagáltatjuk. A nyers amidot szilikagélen átszűrjük, oldószerként 5 térfogat% etanolt tartalmazó metilén-kloridot alkalmazva. A szűrletet bepároljuk és a maradékot etil-acetát és hexán elegyéből kristályosítjuk. A cím szerinti vegyület 216—219°C-on olvadó színtelen kristályokat képez. Kitermelés: 72%.

35. példa

6-(2-klór-fenil)-N-etil-4H-imidazo[1,5-a]-[1,4]benzodiazepin-3-karboxamid előállítása

2 g 6-(2-klór-fenil)-4H-imidazo[1,5-a]-[1,4]benzodiazepin-3-karbonsavat a 34. példában ismertetett módon kloriddá alakítunk, majd etil-aminnal reagáltatjuk. A terméket 50 g szilikagélen történő kromatografálással és 1:1 térfogatarányú metilén-klorid/etil-acetát eleggyel végzett eluálással tisztítjuk. A tiszta bepárolt frakciókat etanolból átkristályosítjuk. A cím szerinti vegyület 211—212°C-on olvadó színtelen kristályokat képez. Kitermelés: 73%.

36. példa

6-(2-klór-fenil)-N-(1-metil-etil)-4H-imidazo-[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxamid előállítása

1,5 g (4,45 millimól) 6-(2-klór-fenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karbonsavat és 1,3 g (6,25 millimól) foszfor-pentakloridot 150 ml metilén-kloridban reagáltatunk, majd fölös mennyiségű izopropil-aminnal hozzuk reakcióba. A cím szerinti vegyület analitikai tisztaságú mintája szilikagélen történő kromatografálás, 1:1 térfogatarányú etil-acetát/metilén-klorid eleggyel végzett eluálás és etil-acetát/éter elegyből történő kristályosítás után 218—221°C-on olvadó színtelen kristályokat képez. Kitermelés: 73%.

37. példa

9-klór-6-(2-klór-fenil)-N-etil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxamid előállítása

9-klór-6-(2-klór-fenil)-4H-imidazo[1,5-a]-[1,4]benzodiazepin-3-karbonsavat a 31. példában ismertetett eljárás szerint savkloriddá alakítunk, amelyet in situ fölös mennyiségű etil-aminnal reagáltatunk. A cím szerinti színtelen vegyület metilén-klorid és etanol elegyéből történő kristályosítás után 198—200°C-on olvad. Kitermelés: 70%.

38. példa

(2-amino-4-klór-fenil)-(2-klór-fenil)-metanon előállítása

52,8 g (0,5 mól) 3-klór-anilint részletekben 142,5 ml (1,125 mól) 120°C-ra melegített 2-klór-benzoil-kloridhoz adunk. A reakcióelegyet 180—200°C-ra melegítjük és részletekben 87,2 g (0,64 mól) cink-kloridot adunk hozzá. Az adagolás befejeződése után a reakcióelegyet másfél órán át 200—205°C-on melegítjük; ezután a sósav-fejlődés megszűnik. A reakcióelegyet 120°C-ra hűtjük, majd 500 ml 3 n sósavat adunk hozzá és az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A sósavat dekantáljuk, majd ezt a műveletet még kétszer megismételjük. A maradékot melegítés közben 500 ml ecetsavban oldjuk. Az oldathoz 300 ml tömény sósavat adunk és az elegyet 18 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk és a maradékot metilén-klorid és víz között megosztjuk. A szerves fázist 3 n nátrium-hidroxid-oldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradékot toluolban 300 g szilikagélen átszűrjük. A kívánt vegyületet tartalmazó frakciók etanolos kristályosítása után két frakcióban sárga kristályok alakjában kapjuk a cím szerinti vegyületet, amelynek analitikai tisztaságú mintája etanolos átkristályosítás után 104—106°C-on olvad.

39. példa

2-(klór-metil)-4-(2-klór-fenil)-6-fluor-1,2-dihidro-kinazolin-3-oxid előállítása

25 g (0,1 mól) (2-amino-5-fluor-fenil)-(2-klór-fenil)-metanon, 9 g hidroxil-amin-szulfát, 120 ml etanol és 2-klór-acetaldehid (utóbbi vegyületet oly módon állítjuk elő, hogy 20 g klór-acetaldehid-dimetil-acetál 20 ml 1,5 n sósavval képezett oldatát visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk) oldatát szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük. A reakcióelegyet víz és metilén-klorid között megosztjuk. A szerves fázist telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradék éter-hexán-elegyből történő kristályosítása után két frakcióban kapjuk a cím szerinti vegyületet. A termék analitikai tisztaságú mintája etil-acetát, éter és hexán elegyéből történő átkristályosítás után 138—141°C-on olvadó sárga kristályokat képez.

40. példa

7-klór-2-(klór-metil)-4-(2-klór-fenil)-1,2-dihidro-kinazolin-3-oxid előállítása

A cím szerinti vegyületet (2-amino-4-klór-fenil)-(2-klór-fenil)-metanon, hidroxil-amin-szulfát és 2-klór-acetaldehid reakciójával, a 41. példában ismertetésre kerülő eljárással analóg módon 78%-os kitermeléssel állítjuk elő. A termék analitikai tisztaságú mintája metilén-klorid és etanol elegyéből történő átkristályosítás után 197—198°C-on olvadó sárga kristályokat képez. Ebben az esetben az 1,2-dihidro-származékot a 42. példa szerinti oxidáció elvégzése előtt analitikai célokra izoláljuk.

41. példa

2-(klór-metil)-4-(2-klór-fenil)-kinazolin-3-oxid előállítása

2-klór-acetaldehid oldatát (amelyet 200 g 2-klór-1,1-dimetoxi-etán és 200 ml 1,5 n sósav elegyének visszafolyató hűtő alkalmazása mellett történő ötperces forralásával állítunk elő) 231 g (1 mól) (2-amino-fenil)-(2-klór-fenil)-metanon, 90 g hidroxil-amin-szulfát és 1,1 liter etanol oldatához adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük, majd vízzel hígítjuk, a kiváló kristályokat szűrjük, vízzel mossuk és szárazra szívatjuk. A kapott nyers 2-(klór-metil)-4-(2-klór-fenil)-1,2-dihidro-kinazolin-3-oxidot a következőképpen közvetlenül oxidáljuk.

A kapott vegyület 1,4 liter metilén-kloriddal képezett oldatához 600 g mangán-dioxidot adunk és 2 órán át keverjük. A mangán-dioxidot leszűrjük, a szűrletet bepároljuk és a kristályosodást éter hozzáadásával megindítjuk. A cím szerinti vegyületet sárga kristályok alakjában kapjuk. A termék analitikai tisztaságú mintája metilén-klorid, éter és hexán elegyéből történő átkristályosítás után 167—168°C-on olvad.

42. példa

7-klór-2-(klór-metil)-4-(2-klór-fenil)-kinazolin-3-oxid előállítása

24 g (70 millimól) 7-klór-2-(klór-metil)-4-(2-klór-fenil)-1,2-dihidro-kinazolin-3-oxid 300 ml metilén-kloriddal képezett oldatát 50 g mangán-dioxiddal oxidáljuk. A cím szerinti vegyület 159—162°C-on olvad. A termék analitikai tisztaságú mintája tetrahidrofurán-etanol-elegyből történő átkristályosítás után 161-162°C-on olvadó sárga kristályokat képez.

43. példa

5-(2-klór-fenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ilidén-ecetsav-etilészter-4-oxid előállítása

193 ml 1,55 mólos hexános butil-lítium-oldatot (0,3 mól) —50°C-on 200 ml 2 mólos tetrahidrofuránós diizopropil-amin-oldathoz adunk. Ezután lassan etil-acetátot adunk hozzá, miközben a hőmérsékletet —45°C alatt tartjuk. Ezután 30,5 g (0,1 mól) 2-(klór-metil)-4-(2-klór-fenil)-kinazolin-3-oxid és 200 ml tetrahidrofurán oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet a hűtés megszüntetése után 2 órán át nitrogén-atmoszférában keverjük, majd 30 ml ecetsavat adunk hozzá és az elegyet toluol és víz között megosztjuk. A szerves fázist szárítjuk és bepároljuk. A maradék éteres kristályosítása után a cím szerinti vegyületet kapjuk, amelynek analitikai tisztaságú mintája metilén-klorid és éter elegyéből történő átkristályosítás után 172—174°C-on olvad.

44. példa

5-(2-fluor-fenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ilidén-ecetsav-1,1-dimetil-etil-észter-4-oxid előállítása

406 ml 1,6 mólos hexános n-butil-lítium-oldatot (0,65 mól) —50°C-on 400 ml (0,8 mól) 2 mólos tetrahidrofuránós diizopropil-amin-oldathoz adunk. Az elegyet nitrogén-atmoszférában 10 percen át keverjük, majd 108 ml (0,8 mól) tercier butil-acetátot adunk hozzá, miközben a hőmérsékletet —40°C és —50°C között tartjuk. A reakcióelegyet az adagolás befejeződése után 10 percen át keverjük, majd —60°C-ra hűtjük. 57,7 g (0,2 mól) 2-(klór-metil)-4-(2-fluor-fenil)-kinazolin-3-oxid és 750 ml tetrahidrofurán oldatát adjuk egyszerre hozzá. A reakcióelegyet a hűtés megszüntetése után 2,5 órán át keverjük, jégecettel megsavanyítjuk és víz és toluol között megosztjuk. A szerves fázist szárítjuk és bepároljuk. A maradékot hexánnal hígítjuk, a kiváló terméket szűrjük és kevés éterrel mossuk. A cím szerinti vegyület 184—186°C-on olvad. A termék analitikai tisztaságú mintája etanolos átkristályosítás után 186—188°C-on bomlás közben olvadó színtelen kristályokat képez.

45. példa

5-(2-klór-fenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ilidén-ecetsav-1,1-dimetil-etil-észter-4-oxid előállítása

61 g (0,2 mól) 2-(klór-metil)-4-(2-klór-fenil)-kinazolin-3-oxidot a tercier butil-acetát anionjával a 44. példában leírt módon reagáltatunk. A cím szerinti vegyület 229—231°C-on olvad (bomlás). A termék analitikai tisztaságú mintáját metilén-klorid és etanol elegyéből történő átkristályosítás után nyerjük.

46. példa

8-klór-5-(2-klór-fenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ilidén-ecetsav-1,1-dimetil-etil-észter-4-oxid előállítása

20 g (0,059 mól) 7-klór-2-(klór-metil)-4-(2-klór-fenil)-kinazolin-3-oxidot a tercier butil-acetát anionjával a 44. példában ismertetett eljárással analóg módon reagáltatunk. A cím szerinti vegyületet éteres kristályosítás után kapjuk. A termék analitikai tisztaságú mintája éteres átkristályosítás után 197—199°C-on olvad.

47. példa

5-(2-klór-fenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ilidén-ecetsav-1,1-dimetil-etil-észter előállítása

145 ml foszfor-trikloridot 15 perc alatt három részletben 145 g (0,376 mól) 5-(2-klór-fenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ilidén-ecetsav-1,1-dimetil-etil-észter-4-oxid és 1,5 liter metilén-klorid jegesvízzel hűtött oldatához adunk. A reakcióelegyet további 15 percen át keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot metilén-klorid és 10%-os vizes nátrium-karbonát-oldat között megosztjuk. A szerves fázist szárítjuk és bepároljuk. A cím szerinti vegyületet sárga olaj formájában kapjuk. A termék 2 g-os mintáját szilikagélen átszűrjük; oldószerként 10 térfogat% etil-acetátot tartalmazó metilén-kloridot alkalmazunk. Metilén-klorid és etanol elegyéből történő kristályosítás után 170—173°C-on olvadó sárgás kristályokat nyerünk.

48. példa

5-(2-fluor-fenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ilidén-ecetsav-1,1-dimetil-etil-észter előállítása

126 ml foszfor-trikloridot három részletben 15 perc alatt 126,5 g (0,343 mól) 5-(2-fluor-fenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ilidén-ecetsav-1,1-dimetil-etil-észter-4-oxid és 1,3 liter metilén-klorid jegesvízzel hűtött oldatához adunk. Az oldatot további 30 percen át keverjük, majd bepároljuk és a visszamaradó olajat metilén-klorid és 10%-os vizes nátrium-karbonát-oldat között megosztjuk. A szerves fázist nátrium-karbonát-oldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. Metanolos kristályosítás után 154—157°C-on olvadó cím szerinti vegyületet kapunk. A termék analitikai tisztaságú mintája metanolos átkristályosítás után 155—157°C-on olvad.

49. példa

8-klór-5-(2-klór-fenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ilidén-ecetsav-1,1-dimetil-etil-észter előállítása

A cím szerinti vegyületet a 47. példában ismertetett eljárással analóg módon 8-klór-5-(2-klór-fenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ilidén-ecetsav-1,1-dimetil-etil-észter-4-oxid és foszfor-triklorid reakciójával állítjuk elő. A termék analitikai tisztaságú mintája éteres kristályosítás és metilén-klorid/etanol elegyből végzett kristályosítás után 158—160°C-on olvadó színtelen kristályokat képez.

50. példa

5-(2-klór-fenil)-α-(hidroxi-imino)-3H-1,4-benzodiazepin-2-ecetsav-1,1-dimetil-etil-észter előállítása

53 ml foszfor-trikloridot két részletben 15 perc alatt jéghűtés közben 53,4 g (0,138 mól) 5-(2-klór-fenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ilidén-ecetsav-1,1-dimetil-etil-észter-4-oxid és 650 ml metilén-klorid oldatához adunk. A reakcióelegyet 15 percen át keverjük, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk és a maradékot metilén-klorid és 10%-os vizes nátrium-karbonát-oldat között megosztjuk. A feldolgozás után nyert maradékot 12,45 g (0,18 mól) nátrium-nitrit és 350 ml jégecet oldatával elegyítjük. Vízzel történő hígítás, szűrés és tetrahidrofurán-etanol-elegyből végzett átkristályosítás után 229—230°C-on olvadó sárga kristályokat kapunk. A cím szerinti termék analitikai tisztaságú mintája metilén-klorid és etanol elegyéből történő átkristályosítás után változatlan olvadáspontot ad.

51. példa

5-(2-klór-fenil)-α-(hidroxi-imino)-3H-1,4-benzodiazepin-2-ecetsav-etil-észter előállítása

25 ml foszfor-trikloridot három részletben 15 perc alatt 25,2 g (0,07 mól) 5-(2-klór-fenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ilidén-ecetsav-etil-észter-4-oxid 250 ml metilén-kloriddal képezett, jegesvízzel hűtött oldatához adunk. A reakcióelegyet további 15 percen át szobahőmérsékleten keverjük, majd bepároljuk. A maradékot metilén-klorid és 10%-os vizes nátrium-karbonát-oldat között megosztjuk. A szerves fázist szárítjuk és bepároljuk. A maradékot 150 ml jégecetben oldjuk és 6,8 g nátrium-nitritet két részletben adunk hozzá. A reakcióelegyet egy órán át keverjük, vízzel hígítjuk. A kiváló terméket szűrjük, vízzel mossuk és szárazraszivatjuk. A cím szerinti vegyület tetrahidrofurán-etanol-elegyből történő átkristályosítás után 245—248°C-on bomlás közben olvadó sárgás kristályokat képez.

52. példa

8-klór-5-(2-klór-fenil)-α-(hidroxi-imino)-3H-1,4-benzodiazepin-2-ecetsav-1,1-dimetil-etil-észter előállítása

4 g (58 millimól) nátrium-nitritet 19 g (47 millimól) 8-klór-5-(2-klór-fenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ilidén-ecetsav-1,1-dimetil-etil-észter és 150 ml jégecet oldatához adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 30 percen át keverjük, majd vízzel hígítjuk, a kiváló kristályokat szűrjük, vízzel mossuk és szárazra szívatjuk. A cím szerinti vegyület metilén-klorid és etanol elegyéből történő átkristályosítás után 208—210°C-on olvad.

53. példa

5-(2-klór-fenil)-α-(hidroxi-imino)-3H-1,4-benzodiazepin-2-ecetsav-etil-észter-4-oxid előállítása

35,7 g (0,1 mól) 5-(2-klór-fenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ilidén-ecetsav-etil-észter-4-oxid és 225 ml jégecet szuszpenziójához két részletben 10 perc alatt 9,75 g (0,14 mól) nátrium-nitritet adunk. A reakcióelegyet egy órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd a kristályos terméket vizes hígítással újra lecsapjuk, szűrjük, vízzel mossuk és szárazra szívatjuk. Tetrahidrofurán-etanol-elegyből történő átkristályosítás után sárgás, 262—264°C-on (bomlás) olvadó kristályok alakjában kapjuk a cím szerinti vegyületet. Az anyalúgból a termék második frakcióját izolálhatjuk.

54. példa

5-(2-fluor-fenil)-α-(hidroxi-imino)-3H-1,4-benzodiazepin-2-ecetsav-1,1-dimetil-etil-észter 1 mól etanollal képezett szolvatált termékének előállítása

70,4 g (0,2 mól) 5-(2-fluor-fenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ilidén-ecetsav-1,1-dimetil-etil-észtert 19,3 g (0,28 mól) nátrium-nitrittel és 425 ml jégecettel reagáltatunk. A cím szerinti termék 214—216°C-on olvad (bomlás). A termék analitikai tisztaságú mintáját metilén-klorid és etanol elegyéből történő átkristályosítás után nyerjük.

55. példa

6-(2-klór-fenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karbonsav-1,1-dimetil-etil-észter előállítása

17 g (42,5 millimól) 5-(2-klór-fenil)-α-(hidroxi-imino)-3H-1,4-benzodiazepin-2-ecetsav-1,1-dimetil-etil-észter, 240 ml tetrahidrofurán, 120 ml metanol, 17 g Raney-nikkel és 3 ml metanolos ammónia (20 térfogat%) elegyét atmoszférikus nyomáson 2 órán át hidrogénezzük. A katalizátort leszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot 100 ml etil-acetátban oldjuk. Az oldatot 6,8 ml (50 millimól) dimetil-formamid-dimetil-acetállal elegyítjük és 5 percen át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. Az elegyhez 100 ml hexánt adunk, majd lehűtjük, a kiváló terméket szűrjük. Barnás kristályok alakjában kapjuk a cím szerinti vegyületet. A termék analitikai tisztaságú mintája metilén-klorid és etil-acetát elegyéből történő átkristályosítás után 247—249°C-on olvadó színtelen kristályokat képez.

56. példa

6-(2-fluor-fenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karbonsav-1,1-dimetil-etil-észter előállítása

38,2 g (0,09 mól) 5-(2-fluor-fenil)-α-(hidroxi-imino)-3H-1,4-benzodiazepin-2-ecetsav-1,1-dimetil-etil-észtert (1 mól etanollal szolvatált) az 55. példában ismertetett eljárással analóg módon Raney-nikkel jelenlétében hidrogénezünk. A nyers hidrogénezett terméket 200 ml etil-acetátban oldjuk, majd 19 ml dimetil-formamid-dimetil-acetált adunk hozzá és a reakcióelegyet 5 percen át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A terméket 500 ml hexán hozzáadásával és lehűtéssel kristályosítjuk. A kapott kristályos, cím szerinti vegyület 216—219°C-on olvad. A termék analitikai tisztaságú mintája etil-acetát és hexán elegyéből történő átkristályosítás után 218—220°C-on olvad.

57. példa

6-(2-klór-fenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karbonsav-etil-észter-5-oxid előállítása

31 g (0,08 mól) 5-(2-klór-fenil)-α-(hidroxi-imino)-3H-1,4-benzodiazepin-2-ecetsav-etil-észter-4-oxid, 600 ml tetrahidrofurán, 300 ml etanol, 12 ml metanolos ammónia (20 térfogat%-os) és 31 g Raney-nikkel elegyét atmoszférikus nyomáson a hidrogénfelvétel abbamaradásáig hidrogénezzük. A reakcióelegyet leszűrjük és a szűrletet bepároljuk. A maradékot 150 ml etil-acetátban oldjuk, 16 ml dimetil-formamid-dimetil-acetált adunk hozzá és az oldatot 5 percen át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A terméket lehűtéssel kristályosítjuk, szűrjük és éterrel mossuk. A cím szerinti vegyületet 245—248°C-on olvadó kristályok alakjában kapjuk. A termék analitikai tisztaságú mintája metilén-klorid és etil-acetát elegyéből történő átkristályosítás után változatlan olvadáspontot ad.

58. példa

6-(2-klór-fenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karbonsav-1,1-dimetil-etil-észter előállítása

12 g (0,03 mól) 5-(2-klór-fenil)-α-(hidroxi-imino)-3H-1,4-benzodiazepin-2-ecetsav-1,1-dimetil-etil-észter, 200 ml tetrahidrofurán, 100 ml etanol, 3 ml metanolos ammónia (20 térfogat%-os) és 23 g Raney-nikkel elegyét atmoszférikus nyomáson 1,5 órán át hidrogénezzük. A katalizátort leszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A sárga maradékot 400 ml metilén-kloridban oldjuk 5 ml (0,09 mól) acetaldehidet adunk hozzá, 20 percen át szobahőmérsékleten keverjük, majd 12 g mangán-dioxidot adunk hozzá és a keverést 30 percen át folytatjuk. A mangán-dioxidot leszűrjük és a szűrletet bepároljuk. A maradék etil-acetátos kristályosítása után

250—253°C-on olvadó cím szerinti vegyületet kapunk. A termék analitikai tisztaságú mintája etil-acetátos átkristályosítás után változatlan olvadáspontot ad.

59. példa

6-(2-klór-fenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a]-[1,4]benzodiazepin-3-karbonsav-etil-észter-5-oxid előállítása

11 g 5-(2-klór-fenil)-α-(hidroxi-imino)-3H-1,4-benzodiazepin-2-ecetsav-etil-észter-4-oxidot az 58. példában leírt módszerrel hidrogénezünk. A nyers hidrogénezett terméket 350 ml metilén-kloridban oldjuk, az oldathoz 5,5 ml acetaldehidet adunk és 20 percen át keverjük. Az elegyhez 11 g mangán-dioxidot adunk és további 30 percen át keverjük. A mangán-dioxidot celiten leszűrjük és a szűrletet bepároljuk. A maradék etil-acetátos kristályosítás után kapott cím szerinti vegyület 221—224°C-on olvad. A termék analitikai tisztaságú mintája metilén-klorid és etil-acetát elegyéből történő átkristályosítás után 224—226°C-on olvad.

60. példa

6-(2-klór-fenil)-1-etil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]-benzodiazepin-3-karbonsav-1,1-dimetil-etil-észter előállítása

5 g (12,6 millimól) 5-(2-klór-fenil)-α-(hidroxi-imino)-3H-1,4-benzodiazepin-2-ecetsav-1,1-dimetil-etil-észter, 100 ml tetrahidrofurán, 50 ml etanol, 2 ml metanolos ammónia (20 térfogat%-os) és 5 g Raney-nikkel elegyét atmoszférikus nyomáson a hidrogénfelvétel abbamaradásáig (1-2 óra) hidrogénezzük. A reakcióelegyet szűrjük és a szűrletet bepároljuk. A maradékot 200 ml metilén-kloridban oldjuk és 2 ml propionaldehid hozzáadása után 20 percen át keverjük. Az oldathoz 5 g mangán-dioxidot adunk és további 20 percen át keverjük. A mangán-dioxidot celiten leszűrjük. A szűrletet bepároljuk és a maradékot éterből átkristályosítjuk. A kapott cím szerinti vegyület etil-acetát és hexán elegyéből történő átkristályosítás után 211—213°C-on olvad.

61. példa

9-klór-6-(2-klór-fenil)-4H-imidazo[1,5-a]-[1,4]benzodiazepin-3-karbonsav-1,1-dimetil-etil-észter előállítása

15 g (35 millimól) 8-klór-5-(2-klór-fenil)-α-(hidroxi-imino)-3H-1,4-benzodiazepin-2-ecetsav-1,1-dimetil-etil-észter, 150 ml tetrahidrofurán, 75 ml metanol, 15 g Raney-nikkel és 5 ml metanolos ammónia elegyét (20 térfogat%-os) atmoszférikus nyomáson 2,5 órán át hidrogénezzük. A hidrogénfelvétel abbamaradása után a katalizátort leszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot 200 ml etil-acetátban oldjuk és az oldathoz 10 ml dimetil-formamid-dimetil-acetált adunk. A reakcióelegyet 5 percen át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk, az oldószert lehajtjuk és a maradékot éterből átkristályosítjuk. A kapott cím szerinti vegyület 232—234°C-on olvad. A termék analitikai tisztaságú mintája szilikagélen történő kromatografálás, 1:1 térfogatarányú metilén-klorid/etil-acetát elegygyel végzett eluálás és etanolos kristályosítás után 234—236°C-on olvad.

62. példa

6-(2-klór-fenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a]-[1,4]benzodiazepin-3-karbonsav előállítása

10 g (24,5 millimól) 6-(2-klór-fenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karbonsav-1,1-dimetil-etil-észter és 50 ml trifluor-ecetsav elegyét egy éjjelen át állni hagyjuk, majd lassan nitrogént fúvatunk át. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a végén toluolos azeotrop alakjában. A maradékot híg ammónia és etil-acetát között megosztjuk. Az ammóniás extraktumot ecetsavval megsavanyítjuk és részben bepároljuk. A kiváló kristályokat elválasztjuk, vízzel mossuk. Színtelen kristályok alakjában kapjuk a cím szerinti vegyületet. A termék analitikai tisztaságú mintája metanol és etil-acetát elegyéből történő átkristályosítás után 272—274°C-on olvad.

63. példa

6-(2-klór-fenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a]-[1,4]benzodiazepin-3-karboxamid előállítása

18,8 g (53 millimól) 6-(2-klór-fenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karbonsavat 2 liter metilén-kloridban 15,6 g (75 millimól) foszfor-pentakloriddal reagáltatunk, majd fölös mennyiségű ammónia-gázzal kezelünk. A cím szerinti vegyületet metilén-klorid és etanol elegyéből átkristályosítjuk. A termék analitikai tisztaságú mintája tetrahidrofurán-etanol-elegyből történő átkristályosítás után 318—321°C-on olvad. Kitermelés: 85%.

64. példa

6-(2-klór-fenil)-N-etil-1-metil-4H-imidazo-[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxamid előállítása

2,8 g (8 millimól) 6-(2-klór-fenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karbonsavat a 63. példában ismertetett eljárással analóg módon a foszfor-pentakloridos etil-aminos módszerrel a cím szerinti etil-amiddá alakítunk, amelyet metilén-klorid és etil-acetát elegyéből kristályosítunk. A termék analitikai tisztaságú mintája a fenti oldószer-elegyből történő átkristályosítás után 240—242°C-on olvad. Kitermelés: 60%.

65. példa

6-(2-klór-fenil)-1-etil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]-benzodiazepin-3-karboxamid előállítása

1,85 g (5 millimól) 6-(2-klór-fenil)-1-etil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karbonsavat (ezt a vegyületet a 60. példa végtermékét képező tercier butil-észterből trifluor-ecetsavas hasítással állítjuk elő) és 1,47 g

(7 millimól) foszfor-pentaklorid 200 ml metilén-kloriddal képezett elegyét 1 órán át keverjük, majd ammóniával reagáltatjuk. A cím szerinti vegyület 288—290°C-on olvadó színtelen anyag, amelyet tetrahidrofurán-etanol-elegyből kristályosítunk. Kitermelés: 72%.

66. példa

6-(2-klór-fenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a]-[1,4]benzodiazepin-3-karboxamid-5-oxid előállítása

1 g (2,5 millimól) 6-(2-klór-fenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karbonsav-etil-észter-5-oxid, 1 g ammónium-klorid és 20 ml metanolos ammónia (20 térfogat%-os) elegyét acélbombában 18 órán át 95—100°C-on melegítjük. A reakcióelegyet vízzel hígítjuk, a kiváló kristályokat szűrjük, szárazra szívatjuk és metilén-klorid/etanol elegyből átkristályosítjuk. Színtelen, 307—310°C-on olvadó (bomlás) terméket nyerünk.

67. példa

6-(2-klór-fenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxamid-5-oxid előállítása

A) 1,55 g (9 millimól) m-klór-perbenzoesavat 2 g (5,9 millimól) 6-(2-klór-fenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxamid és 500 ml metilén-klorid oldatához adunk. A reakcióelegyet egy éjjelen át szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd az oldatot telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A kristályos maradék metilén-klorid és metanol elegyéből történő átkristályosítás után 301—304°C-on bomlás közben olvadó színtelen terméket kapunk.

B) 3 g (7,6 millimól) 6-(2-klór-fenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karbonsav-etil-észter-5-oxid, 3 g ammónium-klorid és 75 ml 20%-os metanolos ammónia elegyét acélcsőben 18 órán át 100°C-on melegítjük. A reakcióelegyet vízzel hígítjuk, a kiváló terméket szűrjük, szárazra szívatjuk és metilén-klorid/metanol elegyből átkristályosítjuk. A kapott, cím szerinti vegyület az A) bekezdés szerint előállított termékkel azonos.

68. példa

N-acetil-6-(2-klór-fenil)-4H-imidazo[1,5-a]-[1,4]benzodiazepin-3-karboxamid előállítása

3,36 g (10 millimól) 6-(2-klór-fenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxamid és 125 ml ecetsavanhidrid elegyét másfél órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk, miközben 50 ml reagenst ledesztillálunk. Az oldószert eltávolítjuk, a végén xilolos azeotrop alakjában, majd a maradékot etil-acetátból kristályosítjuk. A cím szerinti vegyület tetrahidrofurán, etil-acetát és hexán elegyéből történő átkristályosítás után 178—180°C-on olvadó színtelen kristályokat képez. Kitermelés: 71%.

69. példa

N-acetil-6-(2-klór-fenil)-4H-imidazo[1,5-a]-[1,4]benzodiazepin-3-karboxamid-5-oxid előállítása

1,57 g (9 millimól) m-klór-perbenzoesavat 2,3 g (6 millimól) N-acetil-6-(2-klór-fenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxamid és 125 ml metilén-klorid oldatához adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 24 órán át állni hagyjuk, majd az oldatot telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradékot metilén-klorid és metanol elegyéből kristályosítjuk. Színtelen, 275—278°C-on bomlás közben olvadó, cím szerinti vegyületet kapunk.

70. példa

4-acetil-oxi-N-acetil-6-(2-klór-fenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxamid előállítása

1,8 g (4,5 millimól) N-acetil-6-(2-klór-fenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxamid-5-oxid és 150 ml ecetsavanhidrid elegyét másfél órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. Az oldatot bepároljuk, a végén xilolos azeotrop alakjában. A maradékot etil-acetát és éter elegyéből kristályosítjuk. A nyers terméket szilikagélen történő kromatografálással, 10 térfogat% etil-acetátot tartalmazó metilén-kloriddal végzett eluálással, majd etil-acetát/hexán elegyből történő kristályosítással tisztítjuk. A kapott színtelen kristályok 170—173°C-on olvadnak. Kitermelés: 60%.

71. példa

N-acetil-4-acetil-oxi-6-(2-klór-fenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxamid előállítása

1 g (3 millimól) 6-(2-klór-fenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxamid-5-oxid és 75 ml ecetsavanhidrid elegyét egy órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. Az oldószer egy részét (25 ml) Dean-Stark féle feltét segítségével eltávolítjuk. Szárazrapárlás után a maradékot 30 g szilikagélen kromatografáljuk és 1:1 térfogatarányú metilén-klorid/etil-acetát eleggyel eluáljuk. A cél-vegyületet tartalmazó tiszta frakciókat egyesítjük és bepároljuk. A maradék éteres kristályosítása után színtelen, 176—180°C-on olvadó kristályok alakjában kapjuk a cím szerinti vegyületet. Az NMR spektrum ($CDCl_3$) szerint a két rotamer kb. 1:1 arányú keveréke van jelen (a 7-tagú gyűrű korlátozott átfordulása). Kitermelés: 40%.

72. példa

6-(2-klór-fenil)-4-hidroxi-4H-imidazo[1,5-a]-[1,4]benzodiazepin-3-karboxamid előállítása

0,75 g (1,7 millimól) 4-acetiloxi-N-acetil-6-(2-klór-fenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxamid és 25 ml metanol oldatához 8,5 ml (17 millimól) 2 n nátrium-

-hidroxid-oldatot adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten, atmoszférikus nyomáson másfél órán át keverjük, majd az oldatot szén-dioxiddal pufferoljuk és vízzel hígítjuk. A kiváló kristályokat szűrjük, vízzel mossuk és szárazrapároljuk. Metilén-klorid és metanol elegyéből történő átkristályosítás után színtelen, 305—308°C-on olvadó kristályok alakjában kapjuk a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 90%.

73. példa

6-(2-klór-fenil)-4-hidroxi-1-metil-4H-imidazo-[1,5-a] [1,4]benzodiazepin-3-karboxamid előállítása

3,4 g (7,5 millimól) N-acetil-4-acetiloxi--6-(2-klór-fenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a]-[1,4]benzodiazepin-3-karboxamid és 40 ml metanol oldatához 37,5 ml 2 n nátrium-hidroxid-oldatot adunk. A reakcióelegyet nitrogén--atmoszférában szobahőmérsékleten egy órán át keverjük, majd jégecettel megsavanyítjuk és vízzel hígítjuk. A kiváló terméket szűrjük és metilén-klorid/metanol elegyből átkristályosítjuk. Színtelen, 305—307°C-on olvadó kristályok alakjában kapjuk a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 72%.

74. példa

6-(2-klór-fenil)-4H-imidazo[1,5-a] [1,4]benzodiazepin-3-karbonsav-etil-észter-5-oxid előállítása

A) 40,2 g (0,109 mól) 6-(2-klór-fenil)--4H-imidazo[1,5-a] [1,4]benzodiazepin-3-karbonsav-etil-észter, 35,6 g (0,165 mól) 80%-os klór-perbenzoesav és 1 liter metilén-klorid elegyét a szilárd anyag feloldódásáig keverjük (15 perc), majd szobahőmérsékleten 18 órán át állni hagyjuk. Az elegyet 10%-os vizes nátrium-karbonát-oldattal mossuk, a metilén-kloridos fázist szárítjuk és bepároljuk. A maradékot 300 ml forrásban levő metil--acetátból kristályosítjuk. A cím szerinti vegyület 242—245°C-on olvad.

B) A cím szerinti vegyületet 5-(2-klór--fenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on--4-oxid és valamely bázis reakciójával, majd dietil-klór-foszfáttal és etil-izociano-acetáttal végzett reagáltatással is előállítjuk; kitermelés: 56%.

75. példa

4-acetil-oxi-6-(2-klór-fenil)-4H-imidazo[1,5--a] [1,4]benzodiazepin-3-karbonsav-etil-észter előállítása

10 g (0,026 mól) 6-(2-klór-fenil)-4H-imidazo[1,5-a] [1,4]benzodiazepin-3-karbonsav--etil-észter-5-oxid és 140 ml ecetsavanhidrid elegyét keverés közben egy órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. Az oldatot kis térfogatra bepároljuk, éterrel hígítjuk és jéggel hűtjük. A terméket szűrjük és éterrel mossuk. A cím szerinti vegyület 190—192°C-on olvad. A termék analitikai tisztaságú mintája etil-acetát és hexán elegyéből történő átkristályosítás után 192—195°C-on olvad.

76. példa

6-(2-klór-fenil)-4-hidroxi-4H-imidazo[1,5-a]-[1,4]benzodiazepin-3-karboxamid előállítása

9,5 g (0,022 mól) 4-acetil-oxi-6-(2-klór--fenil)-4H-imidazo[1,5-a] [1,4]benzodiazepin--3-karbonsav-etil-észter és 95 ml 20%-os metanolos ammónia elegyét zárt berendezésben 23 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A terméket leszűrjük és metanollal mossuk. A cím szerinti vegyület 306—308°C-on olvad. Kitermelés: 90%.

77. példa

6-(2-klór-fenil)-4-hidroxi-N-metil-4H-imidazo-[1,5-a] [1,4]benzodiazepin-3-karboxamid előállítása

3 g (0,007 mól) 4-acetiloxi-6-(2-klór-fenil)-4H-imidazo[1,5-a] [1,4]benzodiazepin-3--karbonsav-etil-észter és 45 ml 20%-os etanolos metil-amin-oldat elegyét zárt berendezésben szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük. A terméket szűrjük és etanollal és éterrel mossuk. A cím szerinti vegyület 258—260°C-on olvad. A termék analitikai tisztaságú mintája tetrahidrofurán és metanol elegyéből történő átkristályosítás után 260—262°C-on olvad. Kitermelés: 95%.

78. példa

6-(2-klór-fenil)-N-etil-4-hidroxi-4H-imidazo-[1,5-a] [1,4]benzodiazepin-3-karboxamid előállítása

A) 2 g 4-acetiloxi-6-(2-klór-fenil)-N-etil--4H-imidazo[1,5-a] [1,4]benzodiazepin-3-karboxamid (79. példa), 30 ml metanol és 4 ml 3 n nátrium-hidroxid-oldat elegyét 30 percen át szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyet metilén-klorid-oldat és vizes nátrium-hidrogén--karbonát-oldat között megosztjuk. A szerves fázist szárítjuk és bepároljuk. A maradék metilén-klorid és etil-acetát elegyéből történő kristályosítása után színtelen, 246—248°C-on olvadó kristályok alakjában kapjuk a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 94%.

B) 0,43 g 4-acetiloxi-6-(2-klór-fenil)-4H--imidazo[1,5-a] [1,4]benzodiazepin-3-karbonsav-etil-észter és 10 ml, 20 térfogat% etil--amint tartalmazó etanol elegyét szobahőmérsékleten 24 órán át keverjük. Az oldószert ledesztilláljuk és a maradékot etilén--klorid és etil-acetát elegyéből átkristályosítjuk. A kapott színtelen cím szerinti vegyület 264—248°C-on olvad.

79. példa

4-acetiloxi-6-(2-klór-fenil)-N-etil-4H-imidazo-[1,5-a] [1,4]benzodiazepin-3-karboxamid előállítása

5,4 g 6-(2-klór-fenil)-N-etil-4H-imidazo--[1,5-a] [1,4]benzodiazepin-3-karboxamid-5--oxid és 70 ml ecetsavanhidrid elegyét 18 órán át 100°C-on melegítjük. A reagenst vákuumban eltávolítjuk és a maradékot etil--acetát, éter és hexán elegyéből kristályosítjuk, majd etil-acetát/hexán elegyből átkristályosítjuk. Színtelen, 145—150°C-on olvadó

kristályok alakjában kapjuk a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 37%.

80. példa

6-(2-klór-fenil)-N-etil-4H-imidazo[1,5-a]-[1,4]benzodiazepin-3-karboxamid-5-oxid előállítása

6,5 g (0,017 mól) 6-(2-klór-fenil)-N-etil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxamid, 4,75 g (0,22 mól) 80%-os tiszta m-klór-perbenzoesav és 250 ml metilén-klorid elegyét teljes oldódásig keverjük. Az oldatot ezután 18 órán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd 10%-os vizes nátrium-karbonát-oldattal mossuk, a metilén-kloridos oldatot szárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk és 1:19 arányú etanol-metilén-klorid-eleggyel eluáljuk. A cél-vegyületet tartalmazó frakciókat egyesítjük és bepároljuk. A maradék etanolos átkristályosítása után 175—180°C-on olvadó cím szerinti vegyületet kapunk.

81. példa

6-(2-klór-fenil)-1-(1,1-dimetil-etil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karbonsav-1,1-dimetil-etil-észter előállítása

7,95 g (0,02 mól) 5-(2-klór-fenil)-α-(hidroxi-imino)-3H-1,4-benzodiazepin-2-ecetsav-1,1-dimetil-etil-észter, 8 g Raney-nikkel, 150 ml tetrahidrofurán, 75 ml etanol és 2 ml 20%-os metanolos ammónia elegyét atmoszférikus nyomáson 2,5 órán át hidrogénezzük. A katalizátort leszűrjük és a szűrletet bepároljuk. A maradékot 200 ml toluolban oldjuk, 5,16 g (0,06 mól) pivaldehidet adunk hozzá és 1 órán át keverjük. Ezután 8 g mangán-dioxidot adunk hozzá, majd további 1 órán át keverjük. A mangán-dioxidot leszűrjük és a szűrletet bepároljuk. Éter-hexán-elegyből történő kristályosítás után 194—197°C-on olvadó, cím szerinti vegyületet kapunk. A termék analitikai tisztaságú mintája etil-acetát és hexán elegyéből történő átkristályosítás után 195—197°C-on olvad.

82. példa

6-(2-klór-fenil)-1-(1,1-dimetil-etil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karbonsav előállítása

1,1 g (2,5 millimól) 6-(2-klór-fenil)-1-(1,1-dimetil-etil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karbonsav-1,1-dimetil-etil-észter és 10 ml trifluor-ecetsav oldatát szobahőmérsékleten 2 órán át állni hagyjuk, majd bepároljuk. Az olajos maradékot toluolos azeotrop alakjában ledesztilláljuk, majd a maradékot forrásban levő etil-acetátból kristályosítjuk. Metanol és etil-acetát elegyéből történő átkristályosítás után kapjuk a cím szerinti vegyületet.

83. példa

6-(2-klór-fenil)-1-(1,1-dimetil-etil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxamid előállítása

0,56 g (1,4 millimól) 6-(2-klór-fenil)-1-(1,1-dimetil-etil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karbonsav és 75 ml metilén-klorid szuszpenziójához 0,38 g (1,8 millimól) foszfor-pentakloridot adunk, majd a reakcióelegyet 1 órán át keverjük. Az oldatot ammónia-bevezetéssel meglúgosítjuk. Ezután 25 ml vizet és 10 ml etanolt adunk hozzá, 1 órán át keverjük, a metilén-kloridos fázist elválasztjuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradék metilén-klorid/etanol elegyből történő átkristályosítása után kapott cím szerinti vegyület 275—278°C-on olvad. Kitermelés: 71%

84. példa

6-(2-klór-fenil)-1-propil-4H-imidazo[1,5-a]-[1,4]benzodiazepin-3-karbonsav-1,1-dimetil-etil-észter előállítása

7,95 g (0,02 mól) 5-(2-klór-fenil)-α-(hidroxi-imino)-3H-1,4-benzodiazepin-2-ecetsav-1,1-dimetil-etil-észter, 8 g Raney-nikkel, 150 ml tetrahidrofurán, 75 ml etanol és 2 ml 20%-os metanolos ammónia elegyét szobahőmérsékleten 2,5 órán át hidrogénezzük. A katalizátort leszűrjük és a szűrletet bepároljuk. A maradékot 200 ml metilén-kloridban oldjuk, 4,32 g (0,06 mól) butiraldehidet adunk hozzá és 1 órán át nyitott berendezésben keverjük, majd bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk és 1:9 arányú etil-acetát/metilén-klorid eleggyel eluáljuk. A kívánt vegyületet tartalmazó frakciókat egyesítjük és bepároljuk. Éteres kristályosítás után 176—179°C-on olvadó, cím szerinti vegyületet kapunk. A termék analitikai tisztaságú mintája éteres átkristályosítás után 178—180°C-on olvad.

85. példa

6-(2-klór-fenil)-1-propil-4H-imidazo[1,5-a]-[1,4]benzodiazepin-3-karbonsav előállítása

1,9 g (4,3 millimól) 6-(2-klór-fenil)-1-propil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karbonsav-1,1-dimetil-etil-észter és 20 ml trifluor-ecetsav oldatát szobahőmérsékleten 2 órán át állni hagyjuk, majd bepároljuk és toluolos azeotropot desztillálunk le. A maradék metanol/etil-acetát elegyből történő kristályosítás és ugyanebből az oldószer-elegyből végzett átkristályosítás után 271—273°C-on olvadó, cím szerinti vegyületet kapunk.

86. példa

6-(2-klór-fenil)-1-propil-4H-imidazo[1,5-a]-[1,4]benzodiazepin-3-karboxamid előállítása

1,1 g (2,8 millimól) 6-(2-klór-fenil)-1-propil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karbonsav és 125 ml metilén-klorid szuszpenziójához 0,78 g (3,7 millimól) foszfor-pentakloridot adunk, majd 1 órán át keverjük. Az oldatba lúgos kémhatásig ammóniát vezetünk, majd 50 ml vizet és 25 ml etanolt adunk hozzá és az oldatot 1 órán át keverjük. A metilén-kloridos fázist elválasztjuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradék me-

tilén-kloridos átkristályosítása után 290—292°C-on olvadó, cím szerinti vegyületet kapunk. Kitermelés: 91%.

87. példa

5-(2-klór-fenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on-4-oxid előállítása

A) 50 ml 1 n nátrium-hidroxid-oldatot 5 g 2-(klór-metil)-4-(2-klór-fenil)-kinazolin-3-oxid és 250 ml tetrahidrofurán oldatához adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük, majd jégecettel megsavanyítjuk és kis térfogatra bepároljuk. A maradékot 10% etanolt tartalmazó metilén-klorid és vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között megosztjuk. A szerves fázist szárítjuk, bepároljuk és a maradékot metilén-klorid/etanol elegyből átkristályosítjuk. Színtelen, 231—232°C-on olvadó kristályok alakjában kapjuk a cím szerinti vegyületet.

B) A cím szerinti vegyületet 5-(2-klór-fenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-onból metilén-kloridos közegben m-klór-perbenzoesavval elvégzett oxidációval is előállítjuk. Kitermelés: 88%.

88. példa

5-(2-klór-fenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ilidén-propán-dikarbonsav-dimetil-észter előállítása

27 g (0,1 mól) 5-(2-klór-fenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on és 400 ml tetrahidrofurán oldatát jegesvízzel lehűtjük, majd 13 g (0,115 mól) kálium-tercier butilátot adunk hozzá és az elegyet nitrogén-atmoszférában 5 percen át keverjük. Ezután 18 ml (0,125 mól) dietil-klór-foszfátot adunk hozzá és a keverést további 10 percen át folytatjuk. Ezután 26,4 g (0,2 mól) dimetil-malonátot és 22,4 g (0,2 mól) kálium-tercier butilátot adunk hozzá, majd 20 ml ecetsavval megsavanyítjuk és toluol és nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között megosztjuk. A szerves fázist elválasztjuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradék éteres kristályosítása után 133—138°C-on olvadó sárgás kristályokat kapunk. A termék analitikai tisztaságú mintáját szilikagélen történő kromatografálással, 5 térfogat% etil-acetátot tartalmazó metilén-kloriddal végzett eluálással és éteres kristályosítással állítjuk elő, op. 135—138°C.

89. példa

5-(2-klór-fenil)-α-(hidroxi-imino)-3H-1,4-benzodiazepin-2-ecetsav-metil-észter előállítása

9 g (23,4 millimól) 5-(2-klór-fenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ilidén-propán-dikarbonsav-dimetil-észter, 6,6 g (0,117 mól) kálium-hidroxid és 300 ml metanol elegyét nitrogén-atmoszférában 3 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. Az oldószer nagyrészét vákuumban ledesztilláljuk és a maradékot víz és metilén-klorid között megosztjuk. A szerves fázist elválasztjuk, szárítjuk és bepároljuk. Olajos 5-(2-klór-fenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ilidén-ecetsav-metil-észtert kapunk.

A kapott olajos terméket 50 ml jégecetben oldjuk és 1,96 g (28 millimól) nátrium-nitritet adunk hozzá. Az elegyet szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük, majd vízzel hígítjuk. A kiváló terméket szűrjük, vízzel mossuk és szárazra szívatjuk. Metilén-klorid és etanol elegyéből történő átkristályosítás után sárga, 246—248°C-on olvadó kristályok alakjában kapjuk a cím szerinti vegyületet.

90. példa

6-(2-klór-fenil)-1-[(2-dimetil-amino)-etil]-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karbonsav-metil-észter előállítása

8 g 5-(2-klór-fenil)-α-(hidroxi-imino)-3H-1,4-benzodiazepin-2-ecetsav-metil-észter, 200 ml tetrahidrofurán, 80 ml metanol, 14 g Raney-nikkel és 2 ml 20 térfogat%-os metanolos ammónia elegyét atmoszférikus nyomáson 2 órán át hidrogénezzük. A katalizátort leszűrjük és a szűrletet bepároljuk. A maradékot 100 ml metilén-kloridban oldjuk és 20 ml térfogat%-os tetrahidrofuránós dimetil-amin-oldattal és 4 ml akroleinnel elegyítjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 20 percen át keverjük, majd 14 g aktivált mangán-dioxidot adunk hozzá és a keverést 30 percen át folytatjuk. A mangán-dioxidot celiten leszűrjük és a szűrletet bepároljuk. A maradékot etil-acetát és éter elegyéből kristályosítjuk. A termék analitikai tisztaságú mintája metanol, etil-acetát és éter elegyéből történő átkristályosítás után 170—172°C-on olvadó színtelen kristályokat képez.

91. példa

6-(2-klór-fenil)-1-[2-(dimetil-amino)-etil]-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxamid előállítása

3 g 6-(2-klór-fenil)-1-[2-(dimetil-amino)-etil]-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karbonsav-metil-észter, 3 g ammónium-klorid és 75 ml, 20 térfogat% ammóniát tartalmazó metanol elegyét acélbombában 18 órán át 100°C-on melegítjük. Az oldószer egy részét ledesztilláljuk és a maradékot metilén-klorid és vizes ammónium-hidroxid között megosztjuk. A szerves fázist szárítjuk és bepároljuk. A maradékot metanol és etil-acetát elegyéből kristályosítjuk. A cím szerinti vegyület analitikai tisztaságú mintája a fenti oldószer-elegyből végzett átkristályosítás után 257—260°C-on sárgás kristályokat képez. Kitermelés: 69%.

92. példa

6-(2-klór-fenil)-1-(hidroxi-metil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karbonsav-1,1-dimetil-etil-észter előállítása

1,9 g 6-(2-klór-fenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-1,3-dikarbonsav-1-etil-3-1,1-dimetil-etil-észter, 100 ml etanol és 1 g

nátrium-bór-hidrid elegyét 15 percen át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. Az oldószer egy részét ledesztilláljuk és a maradékot víz és metilén-klorid között megosztjuk. A szerves fázist szárítjuk és bepároljuk. A maradékot metilén-klorid és etil-acetát elegyéből kristályosítjuk. A cím szerinti vegyület analitikai tisztaságú mintája metanol és etil-acetát elegyéből történő átkristályosítás után 253—254°C-on olvadó (bomlás) színtelen kristályokat képez.

93. példa

1-(klór-metil)-6-(2-klór-fenil)-4H-imidazo-[1,5-a] [1,4]benzodiazepin-3-karbonsav-1,1-dimetil-etil-észter előállítása

6 g 6-(2-klór-fenil)-1-(hidroxi-metil)-4H-imidazo[1,5-a] [1,4]benzodiazepin-3-karbonsav-1,1-dimetil-etil-észtert 30 ml tionil-kloridhoz adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 1 órán át keverjük, majd a reagens fölöslegét ledesztilláljuk és a maradékot metilén-klorid és 10%-os vizes jégtartalmú nátrium-karbonát-oldat között megosztjuk. A szerves fázist szárítjuk és bepároljuk. A maradékot metilén-klorid és éter elegyéből kristályosítjuk. A cím szerinti vegyület 190—194°C-on olvad (bomlás). A termék analitikai tisztaságú mintája 30-szoros mennyiségű szilikagélen történő kromatografálás, 10 térfogat% etil-acetátot tartalmazó metilén-kloriddal végzett eluálás és etil-acetát/hexán elegyből való kristályosítás után 194—195°C-on olvad (bomlás).

94. példa

6-(2-klór-fenil)-1-[(dimetil-amino)-metil]-4H-imidazo[1,5-a] [1,4]benzodiazepin-3-karbonsav-1,1-dimetil-etil-észter előállítása

3 g 1-(klór-metil)-6-(2-klór-fenil)-4H-imidazo[1,5-a] [1,4]benzodiazepin-3-karbonsav-1,1-dimetil-etil-észter és 40 ml tetrahidrofurán 20 térfogat% dimetil-amint tartalmazó oldatát acélbombában 3 órán át 100°C-on melegítjük. Az oldószert lehajtjuk és a maradékot metilén-klorid és 10%-os vizes nátrium-karbonát-oldat között megosztjuk. A szerves fázist szárítjuk és bepároljuk. A maradék etil-acetát és éter elegyéből történő kristályosítása után kapott, cím szerinti vegyület 192—195°C-on olvad. A termék analitikai tisztaságú mintája etil-acetát és hexán elegyéből történő átkristályosítás után 198—200°C-on olvadó színtelen kristályokat képez.

95. példa

6-(2-klór-fenil)-1-[(dimetil-amino)-metil]-4H-imidazo[1,5-a] [1,4]benzodiazepin-3-karbonsav-metil-észter előállítása

2 g 6-(2-klór-fenil)-1-[(dimetil-amino)-metil]-4H-imidazo[1,5-a] [1,4]benzodiazepin-3-karbonsav-1,1-dimetil-etil-észter, 40 ml metanol és 5 ml tömény kénsav elegyét 24 órán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk. A reakcióelegyet metilén-klorid és jéggel hígított ammónia között megosztjuk. A metilén-kloridos fázist elválasztjuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, 5% etanolt tartalmazó metilén-kloriddal eluáljuk és etil-acetát/éter elegyből kristályosítjuk. A cím szerinti vegyületet két frakcióban kapjuk. A termék analitikai tisztaságú mintája éteres átkristályosítás után 184—185°C-on olvad. A termék alacsonyabb olvadáspontú módosulata 166—169°C-on olvad.

96. példa

6-(2-klór-fenil)-1-[(dimetil-amino)-metil]-4H-imidazo[1,5-a] [1,4]benzodiazepin-3-karboxamid előállítása

2,5 g 6-(2-klór-fenil)-1-[(dimetil-amino)-metil]-4H-imidazo[1,5-a] [1,4]benzodiazepin-3-karbonsav-metil-észter, 2,5 g ammónium-klorid és 40 ml, 20 térfogat% ammóniát tartalmazó metanol elegyét acélbombában 18 órán át 100°C-on melegítjük. Az oldószert részben ledesztilláljuk és a maradékot metilén-klorid és víz között megosztjuk. A szerves fázist szárítjuk és bepároljuk. A maradékot 50 g szilikagélen kromatografáljuk és 5 térfogat% etanolt tartalmazó metilén-kloriddal eluáljuk. Etil-acetát és éter elegyéből történő kristályosítás után színtelen, 228—230°C-on olvadó kristályok alakjában kapjuk a cím szerinti vegyületet. Kitermelés: 70%.

97. példa

6-(2-klór-fenil)-4H-imidazo[1,5-a] [1,4]benzodiazepin-1,3-dikarbonsav-1-etil-3-(1,1-dimetil-etil-észter előállítása

4 g (10 millimól) 5-(2-klór-fenil)-α-(hidroxi-imino)-3H-1,4-benzodiazepin-2-ecetsav-1,1-dimetil-etil-észter, 50 ml tetrahidrofurán, 20 ml etanol, 1 ml, 20 térfogat% ammóniát tartalmazó metanol és 5 g Raney-nikkel elegyét atmoszférikus nyomáson a hidrogénfelvétel abbamaradásáig hidrogénezzük (2 óra). A katalizátort leszűrjük és a szűrletet bepároljuk. A maradékot 100 ml metilén-kloridban oldjuk, 2,5 g etil-glioxalátot adunk hozzá és nyitott berendezésben szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük. A reakcióelegyet szilikagélen kromatografáljuk és 5 térfogat% etil-acetátot tartalmazó metilén-kloriddal eluáljuk. A szűrletet bepároljuk és a maradékot éterből kristályosítjuk. A cím szerinti vegyület analitikai tisztaságú mintája etil-acetát és hexán elegyéből történő átkristályosítás után 185—187°C-on olvadó színtelen kristályokat képez.

98. példa

Hatóanyagként mikronizált 6-(2-klór-fenil)-4-hidroxi-4H-imidazo[1,5-a] [1,4]benzodiazepin-3-karboxamidot tartalmazó, alábbi összetételű gyógyászati készítményeket állítunk elő.

a/ Tabletták előállítása (közvetlen préselés)

Komponens	Mennyiség, mg/tabletta				
1. Hatóanyag	0,1	0,5	5,0	10,0	25,0
2. Tejcukor	85,4	85,5	81,0	103,0	112,5
3. Avicel	30,0	30,0	30,0	45,0	60,0
4. Módosított keményítő	8	7,5	7,5	10,0	15,0
5. Magnézium-sztearát	1,5	1,5	1,5	2,0	2,5
Összsúly:	125	125	125	170	215

b/ Tabletták előállítása (közvetlen préselés)

Komponens	Mennyiség, mg/tabletta		
1. Hatóanyag	10,0	20,0	40,0
2. Tejcukor	182,0	172,0	216,0
3. Mikrokristályos celluloz	60,0	60,0	80,0
4. Módosított keményítő	15,0	15,0	20,0
5. Kukoricakeményítő	30,0	30,0	40,0
6. Magnézium-sztearát	3,0	3,0	4,0
Összsúly:	300	300	400

c/ Kapszulák előállítása

Komponens	Mennyiség, mg/kapszula				
1. Hatóanyag	0,1	0,5	5,0	10,0	25,0
2. Tejcukor	183,9	183,5	179,0	218,0	257,0
3. Keményítő	30,0	30,0	30,0	50,0	70,0
4. Talkum	5,0	5,0	5,0	10,0	15,0
5. Magnézium-sztearát	1,0	1,0	1,0	2,0	3,0
Összsúly:	220	220	220	290	370

d/ Kapszulák előállítása

Komponens	Mennyiség, mg/kapszula		
1. Hatóanyag	10,0	20,0	40,0
2. Tejcukor	215,0	205,0	260,0
3. Kukoricakeményítő	60,0	60,0	80,0
4. Magnézium-sztearát	3,0	3,0	4,0
5. Talkum	12,0	12,0	16,0
Összsúly:	300	300	400

23

99. példa

Hatóanyagként mikronizált 6-(2-klór-fenil)-4H - imidazo[1,5-a] [1,4]benzodiazepin-3-karboxamidot tartalmazó, alábbi összetételű gyógyászati készítményeket állítunk elő.

a/ Tabletták előállítása (közvetlen préselés)

Komponens	Mennyiség, mg/tabletta				
1. Hatóanyag	0,1	0,5	5,0	10,0	25,0
2. Tejcukor	85,4	85,5	81,0	103,0	112,5
3. Avicel	30,0	30,0	30,0	45,0	60,0
4. Módosított keményítő	8,0	7,5	7,5	10,0	15,0
5. Magnézium-sztearát	1,5	1,5	1,5	2,0	2,5
Összsúly:	125	125	125	170	215

b/ Tabletták előállítása (közvetlen préselés)

Komponens	Mennyiség, mg/tabletta		
1. Hatóanyag	10,0	20,0	40,0
2. Tejcukor	182,0	172,0	216,0
3. Mikrokristályos cellulóz	60,0	60,0	80,0
4. Módosított keményítő	15,0	15,0	20,0
5. Kukoricakeményítő	30,0	30,0	40,0
6. Magnézium-sztearát	3,0	3,0	4,0
Összsúly:	300	300	400

c/ Kapszulák előállítása

Komponens	Mennyiség, mg/kapszula				
1. Hatóanyag	0,1	0,5	5,0	10,0	25,0
2. Tejcukor	183,9	183,5	179,0	218,0	257,0
3. Keményítő	30,0	30,0	30,0	50,0	70,0
4. Talkum	5,0	5,0	5,0	10,0	15,0
5. Magnézium-sztearát	1,0	1,0	1,0	2,0	3,0
Összsúly:	220	220	220	290	370

d/ Kapszulák előállítása

Komponens	Mennyiség, mg/kapszula		
1. Hatóanyag	10,0	20,0	40,0
2. Tejcukor	215,0	205,0	260,0
3. Kukoricakeményítő	60,0	60,0	80,0
4. Magnézium-sztearát	3,0	3,0	4,0
5. Talkum	12,0	12,0	16,0
Összsúly:	300	300	400

24

100. példa

Hatóanyagként mikronizált 9-klór-6-(2-klór-fenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxamidot tartalmazó, alábbi összetételű gyógyászati készítményeket állítunk elő.

a/ Tabletták előállítása (közvetlen préselés)

Komponens	Mennyiség, mg/tabletta				
1. Hatóanyag	0,1	0,5	5,0	10,0	25,0
2. Tejcukor	85,4	85,5	81,0	103,0	112,5
3. Avicel	30,0	30,0	30,0	45,0	60,0
4. Módosított keményítő	8,0	7,5	7,5	10,0	15,0
5. Magnézium-sztearát	1,5	1,5	1,5	2,0	2,5
Összsúly:	125	125	125	170	215

b/ Tabletták előállítása (közvetlen préselés)

Komponens	Mennyiség, mg/tabletta		
1. Hatóanyag	10,0	20,0	40,0
2. Tejcukor	182,0	172,0	216,0
3. Mikrokristályos cellulóz	60,0	60,0	80,0
4. Módosított keményítő	15,0	15,0	20,0
5. Kukoricakeményítő	30,0	30,0	40,0
6. Magnézium-sztearát	3,0	3,0	4,0
Összsúly:	300	300	400

c/ Kapszulák előállítása

Komponens	Mennyiség, mg/kapszula				
1. Hatóanyag	0,1	0,5	5,0	10,0	25,0
2. Tejcukor	183,9	183,5	179,0	218,0	257,0
3. Keményítő	30,0	30,0	30,0	50,0	70,0
4. Talkum	5,0	5,0	5,0	10,0	15,0
5. Magnézium-sztearát	1,0	1,0	1,0	2,0	3,0
Összsúly:	220	220	220	290	370

d/ Kapszulák előállítása

Komponens	Mennyiség, mg/kapszula		
1. Hatóanyag	10,0	20,0	40,0
2. Tejcukor	215,0	205,0	260,0
3. Kukoricakeményítő	60,0	60,0	80,0
4. Magnézium-sztearát	3,0	3,0	4,0
5. Talkum	12,0	12,0	16,0
Összsúly:	300	300	400

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű imidazo-benzodiazepin-származékok előállítására — a képletben
R^1 jelentése hidrogénatom, di-(kis szénatomszámú alkil)-amino-(kis szénatomszámú alkil)-csoport vagy kis szénatomszámú alkilcsoport;
R^2 jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkanoil- vagy kis szénatomszámú alkilcsoport;
R^3 jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkanoil-oxi- vagy hidroxilcsoport;
R^4 jelentése klór-, bróm- vagy fluoratom vagy trifluor-metil-csoport és
R^5 jelentése hidrogén-, fluor- vagy klóratom;
azzal a feltétellel, hogy
amennyiben R^2 jelentése kis szénatomszámú alkanoilcsoport, úgy R^3 hidroxilcsoporttól eltérő jelentésű; illetve
amennyiben R^1 jelentése di-(kis szénatomszámú alkil)-amino-(kis szénatomszámú alkil)-csoport, úgy R^3 hidrogénatomot képvisel; és
amennyiben R^3 jelentése kis szénatomszámú alkanoil-oxi-csoport, úgy R^2 hidrogénatomtól eltérő jelentésű —
azzal jellemezve, hogy

a) R^2 helyén hidrogénatomot vagy kis szénatomszámú alkilcsoportot és R^3 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén, valamely (A) általános képletű vegyületet — a képletben X jelentése kis szénatomszámú alkoxicsoport vagy klóratom és R^1, R^4 és R^5 a fenti jelentésű — valamely H_2NR^{21} általános képletű vegyülettel — a képletben R^{21} jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport — történő aminolízisnek vetünk alá, és kívánt esetben — R^2 helyén kis szénatomszámú alkanoilcsoportot és R^3 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén — egy ily módon kapott (Ia) általános képletű vegyületet — a képletben R^1, R^{21}, R^4 és R^5 jelentése a fent megadott — 1—4 szénatomos karbonsavanhidriddel reagáltatunk; vagy

b) R^2 helyén kis szénatomszámú alkanoilvagy kis szénatomszámú alkilcsoportot és R^3 helyén kis szénatomszámú alkanoil-oxi-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén, valamely (XVII) általános képletű vegyületet — a képletben R^1, R^{21}, R^4 és R^5 jelentése az a) eljárásnál megadott — egy 1—4 szénatomos karbonsavanhidriddel reagáltatunk, majd kívánt esetben — R^2 helyén hidrogénatomot vagy kis szénatomszámú alkilcsoportot és R^3 helyén hidroxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén — egy ily módon kapott (Ib') általános képletű vegyületet — a képletben R' jelentése 1—4 szénatomos alkilcsoport és R^{22} jelentése kis szénatomszámú alkanoilvagy kis szénatomszámú alkilcsoport és R^1, R^4 és R^5 jelentése a fent megadott — alkálifém-hidroxiddal reagáltatunk; vagy

c) R^1 és R^2 helyén hidrogénatomot vagy kis szénatomszámú alkilcsoportot és R^3 helyén hidroxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén, valamely (XVIII) általános képletű vegyületet — a képletben R^{11} jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport R és R' jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport, R^4 és R^5 jelentése pedig a tárgyi körben megadott — valamely H_2NR^{21} általános képletű vegyülettel történő aminolízisnek vetünk alá — a képletben R^{21} jelentése az a) eljárásnál megadott.

2. Az 1. igénypont szerinti a), b) vagy c) eljárás R^1 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

3. Az 1. igénypont szerinti a), b) vagy c) eljárás vagy a 2. igénypont szerinti eljárás R^2 helyén hidrogénatomot vagy etilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

4. Az 1. igénypont szerinti a), b) vagy c) eljárás vagy a 2. vagy 3. igénypont szerinti eljárás R^4 helyén klór- vagy fluoratomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

5. Az 1. igénypont szerinti a), b) vagy c) eljárás vagy a 2., 3. vagy 4. igénypont szerinti eljárás R^5 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

6. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás 9-klór-6-(2-klór-fenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]-benzodiazepin-3-karboxamid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

7. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás 6-(2-klór-fenil)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxamid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

8. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás 6-(2-klór-fenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a]-[1,4]benzodiazepin-3-karboxamid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

9. Az 1. igénypont szerinti b) vagy c) eljárás 6-(2-klór-fenil)-4-hidroxi-4H-imidazo-[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxamid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

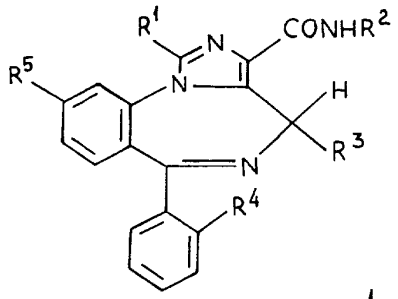
10. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás N-acetil-6-(2-klór-fenil)-4H-imidazo[1,5-a]-[1,4]benzodiazepin-3-karboxamid előállításá-

ra, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagok alkalmazásával előállított 3-karboxamidot utólagosan N-acetilezzük.

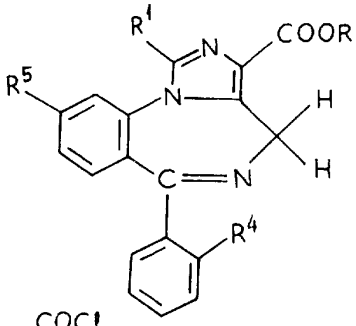
11. Eljárás gyógyászati készítmények — különösen anxiolitikus készítmények — előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet — a képletben R^1—R^5 jelentése az 1. igénypontban megadott — és kívánt esetben egy vagy több további gyógyászatilag alkalmas értékes, az (I) általános képletű vegyületekkel szinergetikus hatást nem mutató vegyületet inert gyógyászati hordozóanyagokkal és/vagy excipiensekkel összekeverünk és gyógyászati készítménnyé alakítunk.

10 lap rajz képletekkel

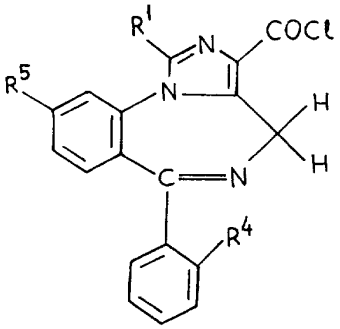
Int.Cl$_4$ C 07 D 487/04, A 61 K 31/55



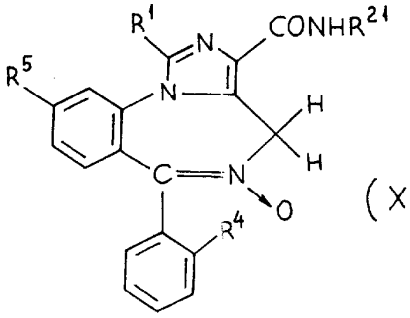
(I)



(XII)

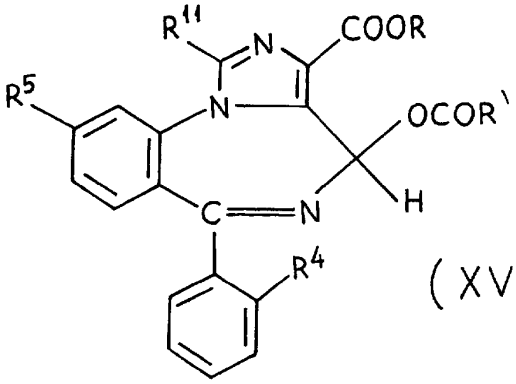


(XVI)

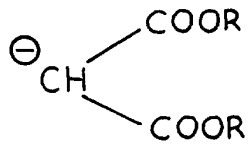


(XVII)

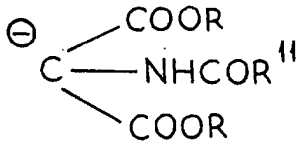
Int.Cl$_4$ C 07 D 487/04, A 61 K 31/55



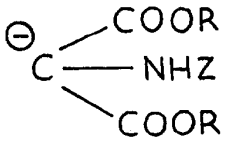
(XVIII)



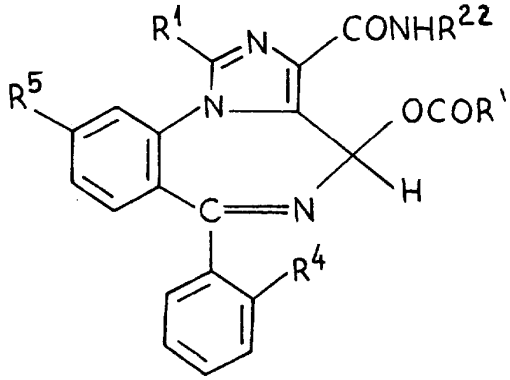
(XXIII)



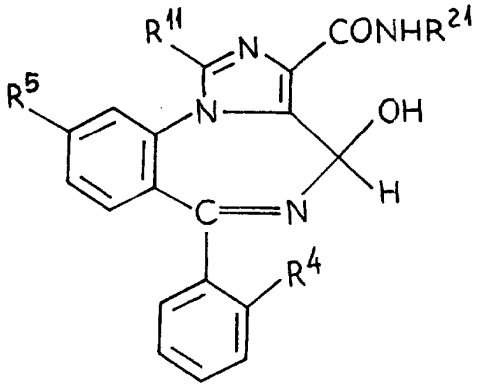
(XXIV)



(XXV)



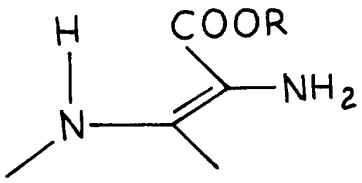
(Ib')



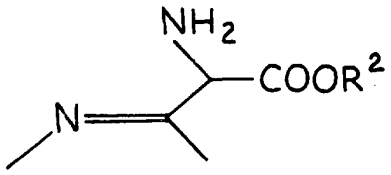
(Ib")

28

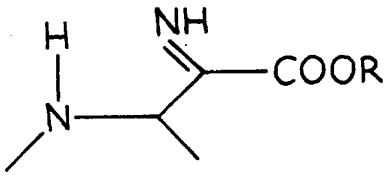
Int.Cl$_4$ C 07 D 487/04, A 61 K 31/55



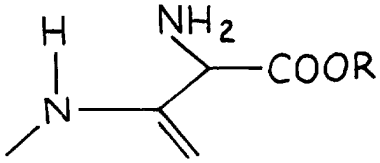
(VII A)



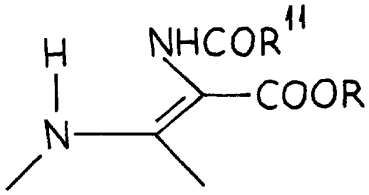
(VII B)



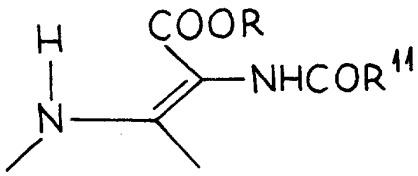
(VII C)



(VII D)

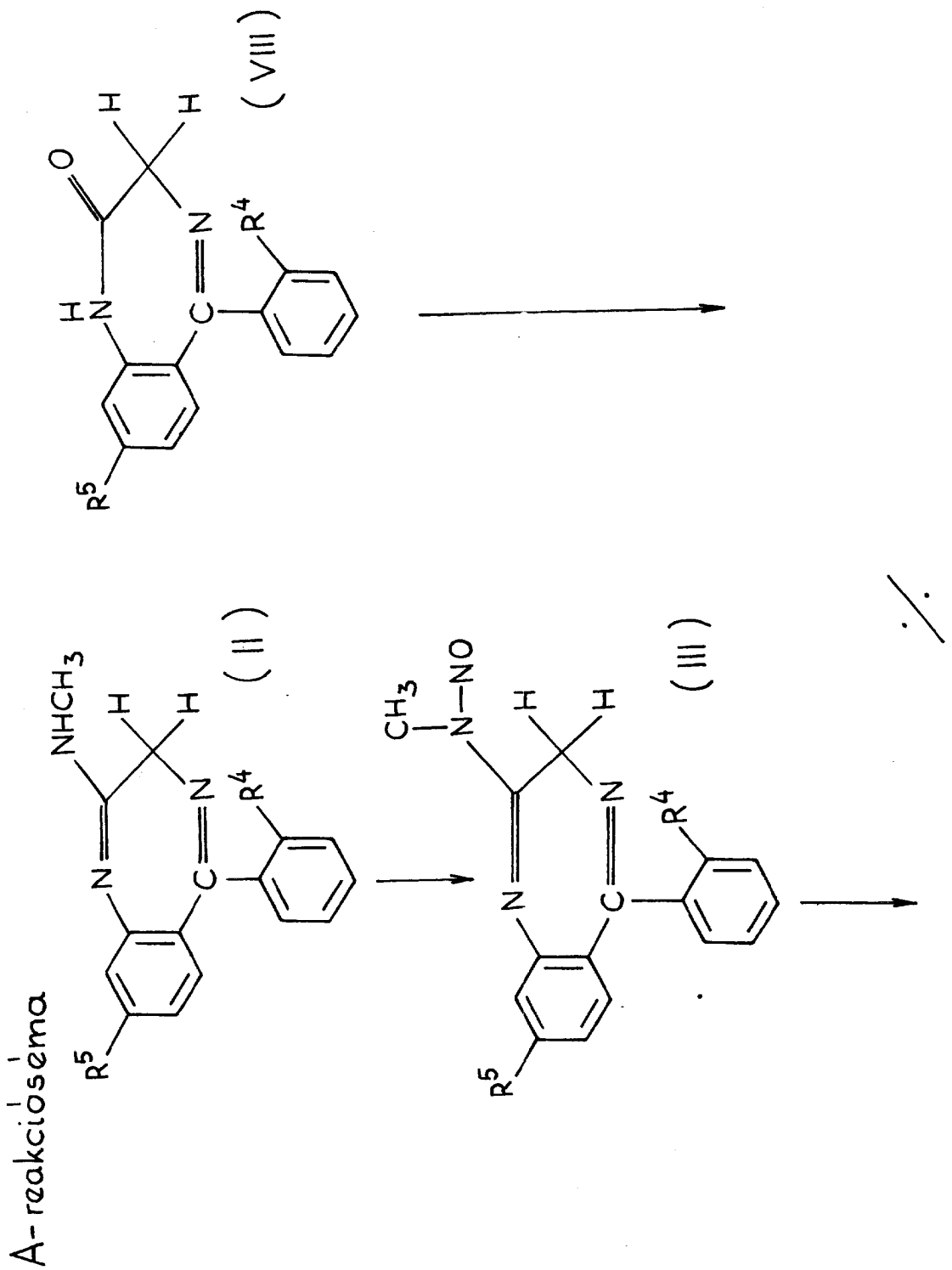


(XI A)



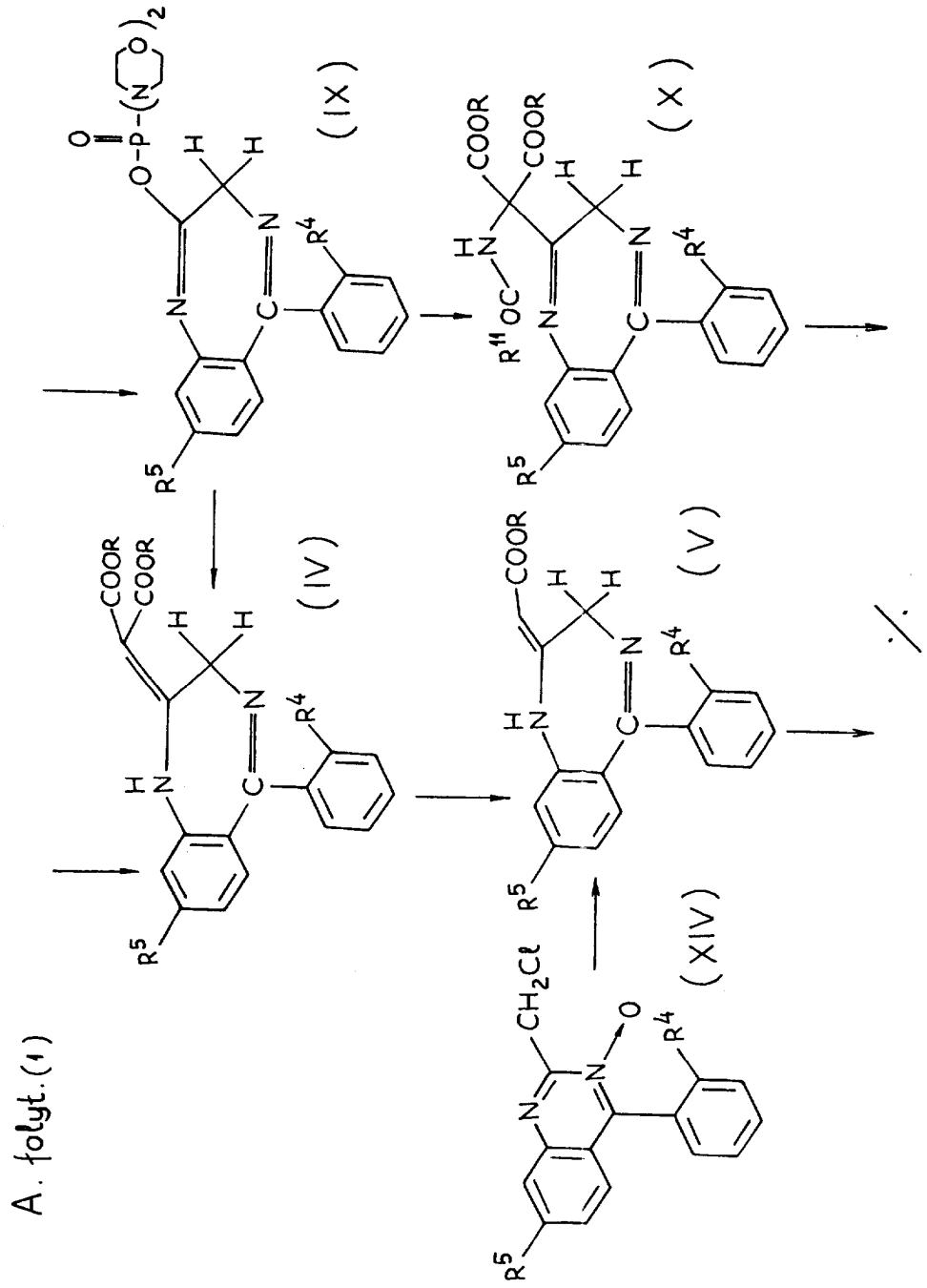
(XI B)

Int.Cl$_4$ C 07 D 487/04, A 61 K 31/55

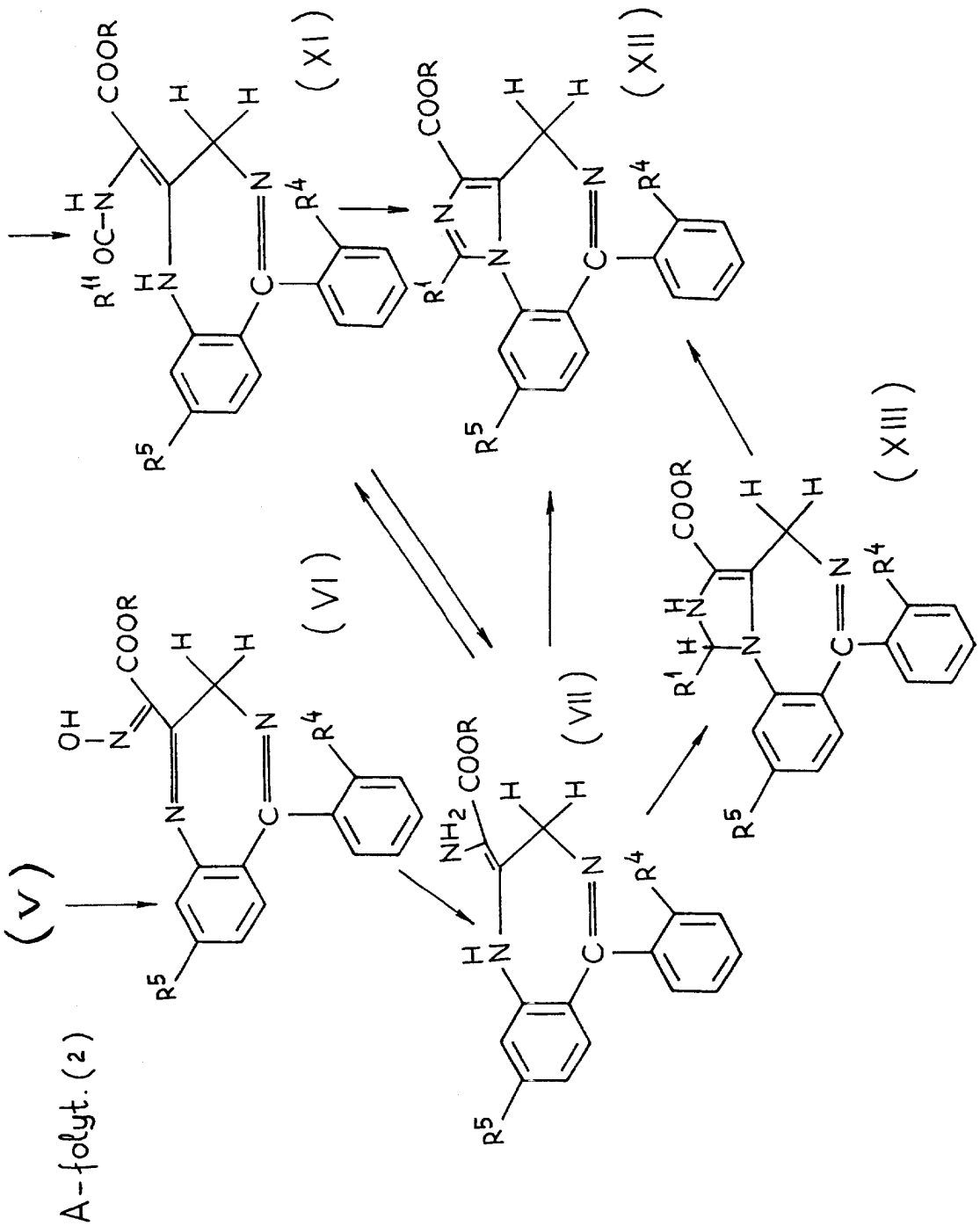


30

Int.Cl$_4$ C 07 D 487/04, A 61 K 31/55



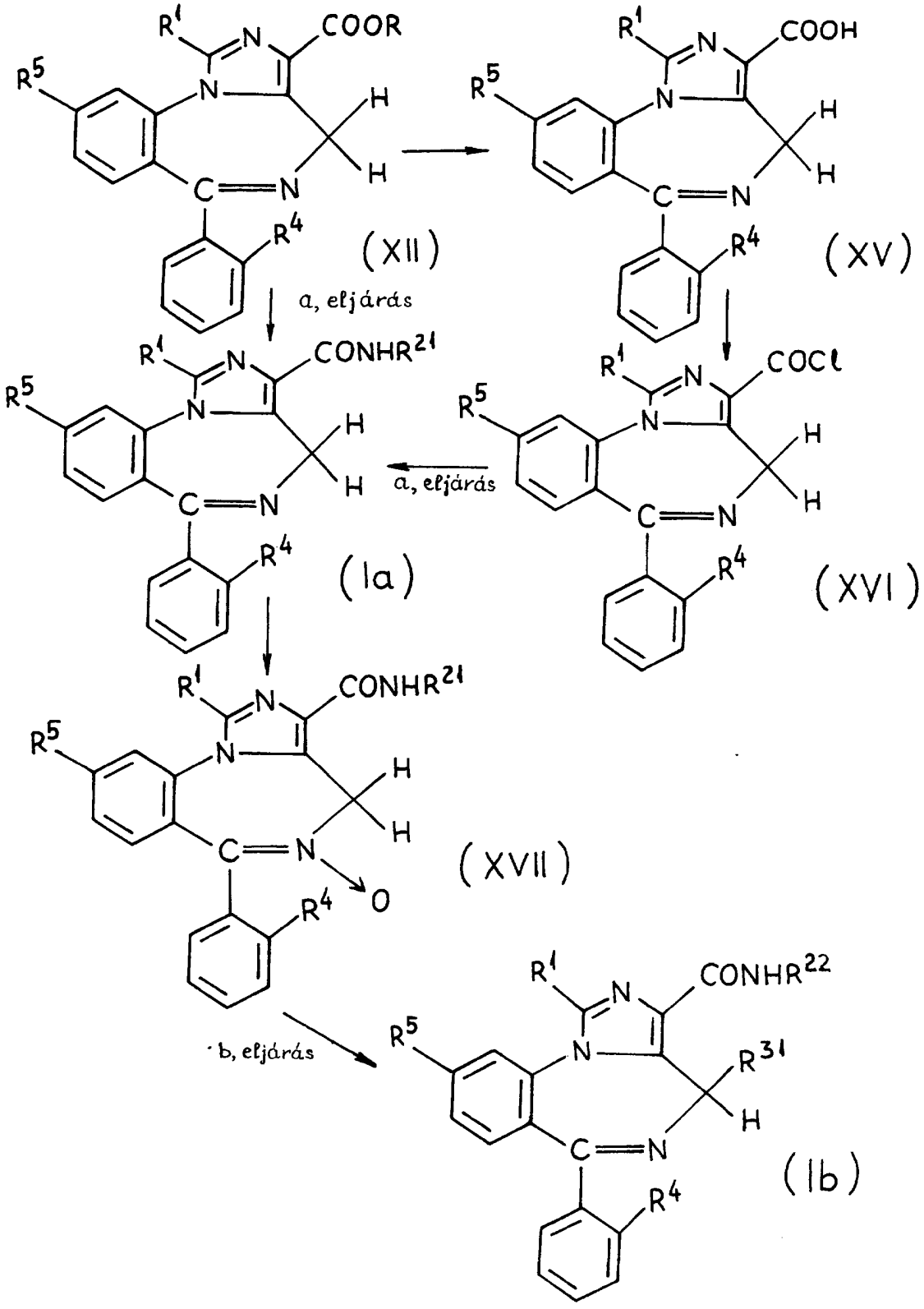
Int.Cl$_4$ C 07 D 487/04, A 61 K 31/55



32

Int.Cl$_4$ C 07 D 487/04, A 61 K 31/55

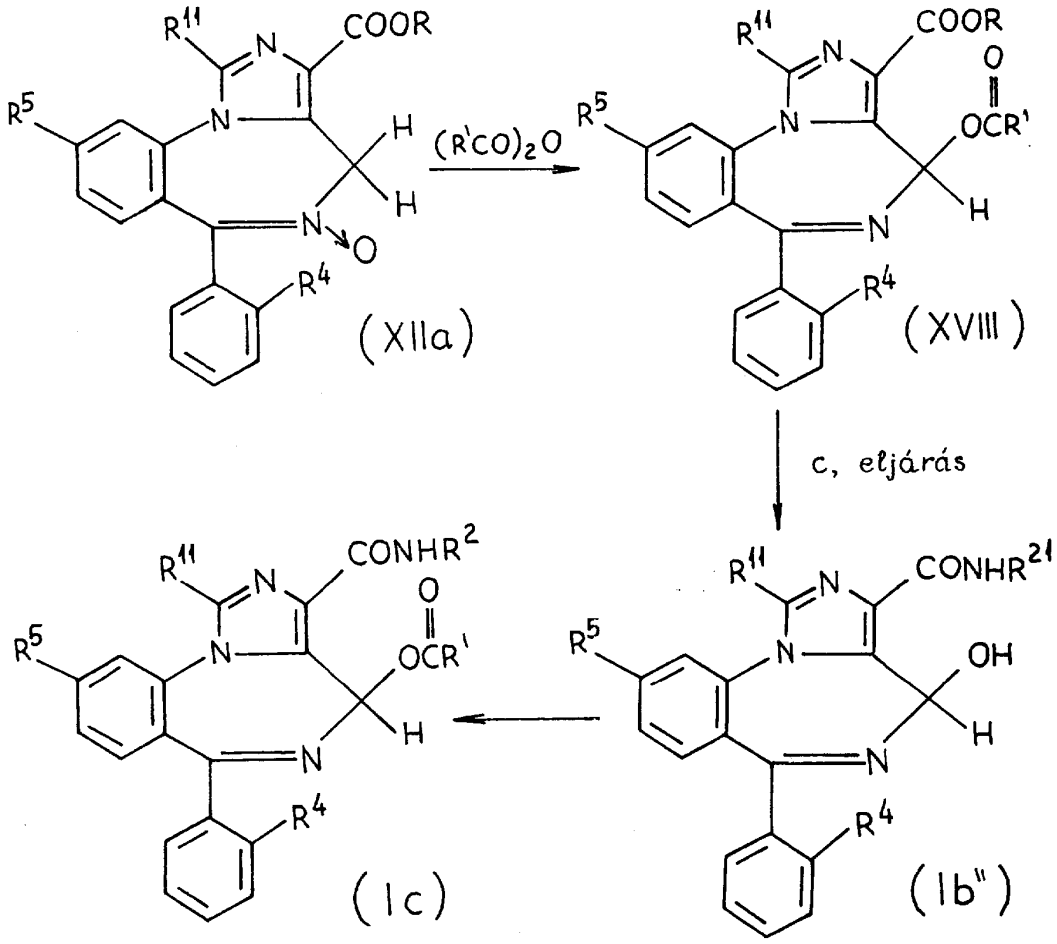
B-reakciósséma



33

Int.Cl$_4$ C 07 D 487/04, A 61 K 31/55

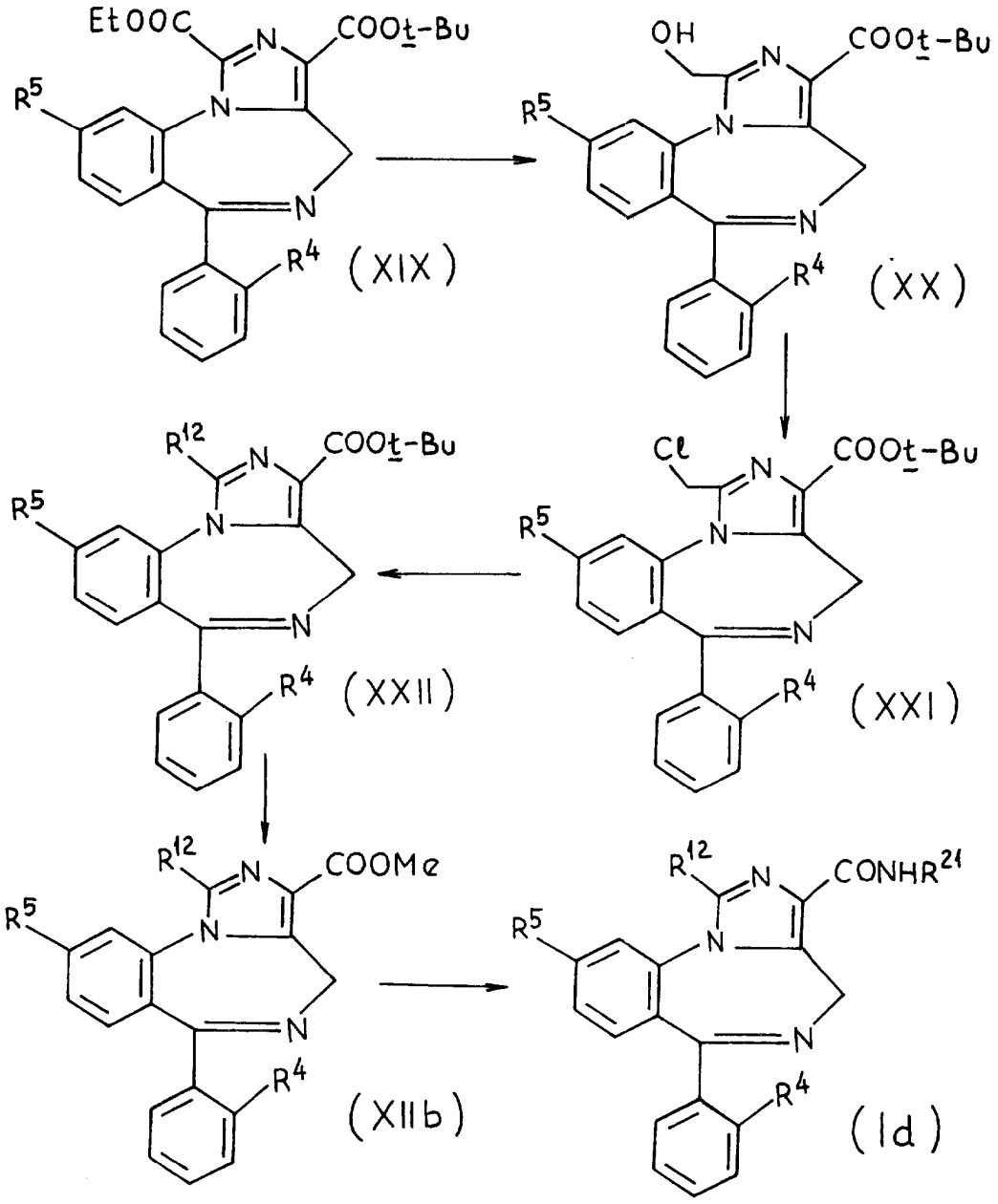
C-reakcióséma



34

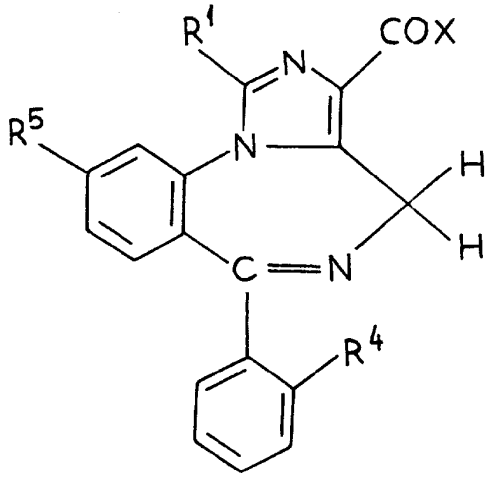
Int.Cl$_4$ C 07 D 487/04, A 61 K 31/55

D-reakciósséma

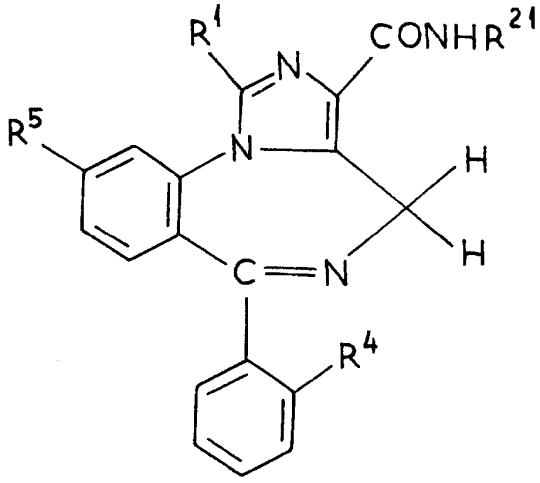


35

Int.Cl$_4$ C 07 D 487/04, A 61 K 31/55



(A)



(Ia)

Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető

№ 3347. Nyomdaipari vállalat, Ungvár