



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

246100

(11) (12)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 487/04

(22) Přihlášeno 19 07 83

(21) (PV 3682-85)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 21 07 82
(4460/82) Švýcarsko

(40) Zveřejněno 16 01 86

(45) Vydáno 15 12 87

(72)

Autor vynálezu

HUNKELER WALTER dr., MAGDEN; KYBURZ EMILIO dr., REINACH
(Švýcarsko)

(73)

Majitel patentu

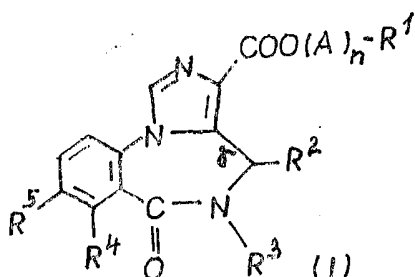
F. HOFFMANN — LA ROCHE & CO., AKTIENGESELLSCHAFT, BASILEJ
(Švýcarsko)

(54) Způsob výroby imidazobenzodiazepinů

1

Předložený vynález se týká způsobu výroby nových imidazobenzodiazepinů, které mají cenné farmakologické vlastnosti.

Zvláště pak se vynález týká způsobu výroby nových tri- a tetracyklických imidazobenzodiazepinů obecného vzorce I



v němž

A znamená alkylencovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

n znamená číslo 0 nebo 1,

R¹ znamená alkynylovou skupinu se 2 až 7 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 7 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, která je popřípadě substituována halogenem nebo alkoxy skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku,

2

vždy popřípadě alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku substituovanou cykloalkylovou skupinou se 3 až 8 atomy uhlíku nebo cykloalkenylovou skupinou s 5 až 8 atomy uhlíku, nebo popřípadě alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku substituovanou tetrahydro-2H-pyran-4-ylovou skupinou,

R⁴ a R⁵ znamenají atom vodíku, atom halogenu, trifluormethylovou skupinu, kyano skupinu, nitroskupinu, aminoskupinu nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku a buď

R² znamená atom vodíku a

R³ znamená alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, nebo

R² a R³ znamenají společně dimethylenovou skupinu, trimethylenovou skupinu nebo propenylenovou skupinu, přičemž sloučeniny vzorce I, v němž R² a R³ zamenají společně dimethylenovou skupinu, trimethylenovou skupinu nebo propenylenovou skupinu, mají s ohledem na atom uhlíku, který je označen písmenem γ, (S)- nebo (R,S)-konfiguraci, a jejich farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinami.

Uvedené sloučeniny jsou nové a vyznačují se cennými farmakodynamickými vlast-

nostmi. Mohou se používat k léčení chorob, popřípadě k profylaxi chorob.

Dále v popisované části popřípadě používaný výraz „nižší“ v kombinacích, jako „nižší alkyl“, „nižší alkylové skupiny“, „nižší alkylen“, „nižší alkyloxy“, „nižší alkiny“, „nižší alkenyl“ apod., znamená, že takto označené zbytky obsahují nejvýše 7 atomů uhlíku, výhodně však nejvýše 4 atomy uhlíku.

Alkylová skupina s 1 až 7 atomy uhlíku může mít řetězec přímý nebo rozvětvený a je představována například methylovou skupinou, ethylovou skupinou, n-propylovou skupinou, isopropylovou skupinou, n-butylovou skupinou, sek.butylovou skupinou, terc.butylovou skupinou apod.

Alkyloxyskupina s 1 až 7 atomy uhlíku označuje alkylové skupiny vázané přes atom kyslíku, jako je například methoxyskupina, ethoxyskupina, isopropoxyskupina apod.

Výraz „alkylenová skupina“ označuje dvojitě, přímé nebo rozvětvené, nasycené uhlovodíkové skupiny s 1 až 7 atomy uhlíku, jako je methylenová skupina, 1,2-ethylenová skupina, ethylidenová skupina apod.

Výraz „alkinylová skupina“ označuje přímé nebo rozvětvené uhlovodíkové skupiny s jednou trojnou vazbou, obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, jako je propargylová skupina a podobně.

Výraz „alkenylová skupina“ označuje přímé nebo rozvětvené uhlovodíkové skupiny s jednou dvojnou vazbou, které obsahují 2 až 7 atomů uhlíku, jako je allylová skupina a podobně.

Výraz „cykloalkylová skupina se 3 až 8 atomy uhlíku“ označuje cyklické uhlovodíkové skupiny se 3 až 8 členy v kruhu, jako je cyklopropylová skupina, cyklobutylová skupina, cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina, cykloheptylová skupina a cyklooktylová skupina.

Výraz „cykloalkenylová skupina s 5 až 8 atomy uhlíku“ označuje nenasycené cyklické uhlovodíkové skupiny s 5 až 8 členy v kruhu, jako je 2-cyklohexen-1-yllová skupina a podobně.

Jako fenylová skupina, která je popřípadě substituována halogenem nebo alkoxy skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku přichází v úvahu výhodně monosubstituovaná fenylová skupina, jako je fenylová skupina, o-chlorfenylová skupina, m-chlorfenylová skupina, p-chlorfenylová skupina, o-methoxyfenylová skupina, m-methoxyfenylová skupina, p-methoxyfenylová skupina apod.

Výraz „halogen“ znamená fluor, chlor, brom nebo jod.

Výhodně se připravují sloučeniny obecného vzorce I, v němž buď n znamená číslo 0 nebo n znamená číslo 1 a potom A znamená popřípadě alkylovou skupinu s 1 až 6, popřípadě až 5 atomy uhlíku substituovanou methylenovou skupinu nebo 1,2-ethylenovou skupinu, R¹ znamená výhodně alkinylo-

vou skupinu se 2 až 7 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo vždy popřípadě alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku substituovanou cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku nebo cykloalkenylovou skupinu s 5 až 8 atomy uhlíku, přičemž zvláště výhodnou je cykloalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku.

Při zcela zvláště výhodném provedení znamená skupina —(A)_n-R¹ cyklohexylovou skupinu, 2-cyklohexen-1-yllovou skupinu, cyklopropylmethylovou skupinu, 1-cyklopropylethylovou skupinu nebo 2-cyklopropylethylovou skupinu.

R² a R³ znamenají výhodně společně dimethylenovou skupinu, trimethylenovou skupinu nebo propenylenovou skupinu, přičemž odpovídající sloučeniny vzorce I mají, pokud jde o atom uhlíku označený písmenem γ, výhodně (S)-konfiguraci.

R⁴ znamená výhodně atom vodíku, halogenu, trifluormethylovou skupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku.

R⁵ znamená výhodně atom vodíku nebo atom halogenu.

Zcela zvláště výhodnou sloučeninou v rámci předloženého vynálezu je cyklopropylmethyl-(S)-8-chlor-12,12a-dihydro-9-oxo-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát.

Dalšími zcela zvláště výhodnými sloučeninami jsou:

cyklohexyl-(S)-8-brom-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c]-[1,4]benzodiazepin-1-karboxylát,

(R,S)-2-cyklohexen-1-yl-(S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát,

cyklohexyl-(S)-8-chlor-12,12a-dihydro-9-oxo-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a]-[1,4]benzodiazepin-1-karboxylát,

cyklohexyl-(S)-7-fluor-12,12a-dihydro-9-oxo-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a]-[1,4]benzodiazepin-1-karboxylát,

cyklohexyl-(S)-8-chlor-7-fluor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-a][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát,

(R,S)-1-cyklopropylethyl-(S)-8-chlor-12,12a-dihydro-9-oxo-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[2,5-a][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát,

cyklohexyl-(S)-12,12a-dihydro-8-jod-9-oxo-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát,

cyklopropylmethyl-(S)-7-fluor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát,

(R,S)-1-cyklopropylethyl-(S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát,

cyklopropylmethyl-(S)-7-fluor-12,12a-dihydro-9-oxo-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a]-[1,4]benzodiazepin-1-karboxylát,

a

cyklohexyl-(S)-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-8-(trifluormethyl)-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát.

Dalšími výhodnými sloučeninami, které spadají pod rozsah obecného vzorce I, jsou následující sloučeniny:

cyklohexyl-(S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c]benzodiazepin-1-karboxylát,

2-propinyl-(S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát,

cyklopropylmethyl-8-chlor-11,13a-dihydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát,

cyklopropylmethyl-(S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát,

cyklopropylmethyl-(S)-8-brom-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát,

cyklopropylmethyl-(S)-11,12,13,13a-tetrahydro-8-jod-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát,

2-cyklopropylethyl-(S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát,

cyklohexyl-(S)-12,12a-dihydro-8-methyl-9-oxo-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát,

rac.-cis-3-methylcyklohexyl-(S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát,

cyklopentyl-(S)-12,12a-dihydro-8-jod-9-oxo-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát,

cykloheptyl-(S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát,

benzyl-(S)-8-chlor-12,12a-dihydro-9-oxo-

-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát,

cyklopropylmethyl-(S)-12,12a-dihydro-8-jod-9-oxo-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát,

cyklohexyl-(S)-8-brom-12,12a-dihydro-9-oxo-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát,

cyklopropylmethyl-(S)-8-brom-12,12a-dihydro-9-oxo-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát,

cyklohexyl-(S)-11,12,13,13a-tetrahydro-8-nitro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát a

cyklohexyl-(S)-8-kyan-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát.

Dalšími reprezentativními zástupci této skupiny sloučenin podle vynálezu jsou následující sloučeniny:

cyklopropylmethyl-(S)-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-8-(trifluormethyl)-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát,

cyklohexyl-(S)-12,12a-dihydro-9-oxo-8-(trifluormethyl)-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát,

cyklopropylmethyl-(S)-12,12a-dihydro-9-oxo-8-(trifluormethyl)-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát,

cyklopropylmethyl-(S)-8-chlor-7-fluor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát,

cyklohexyl-(S)-8-chlor-7-fluor-12,12a-dihydro-9-oxo-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát,

cyklopropylmethyl-(S)-8-chlor-7-fluor-12,12a-dihydro-9-oxo-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát,

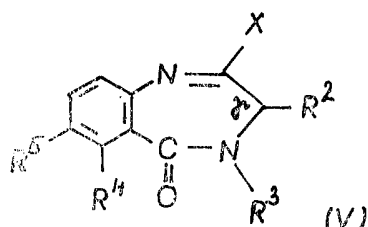
cyklohexyl-(S)-8-fluor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát,

cyklopropylmethyl-(S)-8-fluor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát,

cyklohexyl-(S)-8-fluor-12,12a-dihydro-9-oxo-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát, a

cyklopropylmethyl-(S)-8-fluor-12,12a-dihydro-9-oxo-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát.

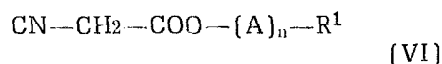
Imidazobenzodiazepiny shora uvedeného obecného vzorce I a jejich farmaceuticky použitelné adiční soli s kyselinami se podle tohoto vynálezu připravují tím, že se na sloučeninu obecného vzorce V



v němž

X znamená odštěpitelnou skupinu a

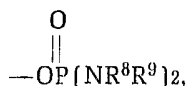
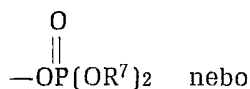
R², R³, R⁴ a R⁵ mají shora uvedený význam, působí v přítomnosti báze esterem isokyanoctové kyseliny obecného vzorce VI



v němž

A, n a R¹ mají shora uvedený význam, a získané sloučeniny vzorce I se popřípadě převedou na farmaceuticky použitelné adiční soli s kyselinami.

Postupem podle vynálezu se sloučeniny obecného vzorce I připravují ze sloučenin obecného vzorce V a esterů isokyanoctové kyseliny obecného vzorce VI. Odštěpitelnou skupinou, která je ve vzorci V označena symbolem X, je například snadno odštěpitelná fosforylová skupina, například skupina vzorce



kde

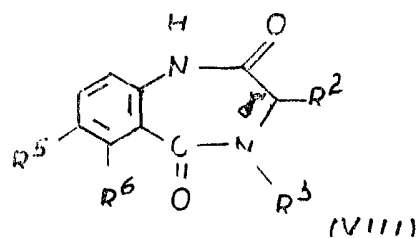
R⁷ znamená nižší alkylovou skupinu a

R⁸ a R⁹ znamenají nižší alkylovou skupinu, allylovou skupinu, fenylovou skupinu nebo substituovanou fenylovou skupinu nebo společně s atomem dusíku znamenají nesubstituovaný nebo substituovaný heterocyklický kruh se 3 až 8 členy, jako například morfolinový kruh, dále atom halogenu, alkylthioskupina, aral-

kylthioskupina, N-nitrosoalkylaminoskupina, alkoxykupina, merkaptoskupina apod. [jestliže X znamená merkaptoskupinu, pak se jedná u odpovídající sloučeniny vzorce V o iminotiolovou formu odpovídajícího thiolaktamu]. Reakce sloučenin obecných vzorců V a VI se provádí v inertiálním rozpouštědle, jako v dimethylformamidu, hexamethyltriamidu fosforečné kyseliny, dimethylsulfoxidu, tetrahydrofuranu nebo nějakém dalším vhodném organickém rozpouštědle a v přítomnosti báze, která je dostatečně silně báze, aby vytvořila z esteru isokyanoctové kyseliny vzorce VI aniont. Jako báze jsou vhodné alkoxidy alkalických kovů, jako methoxid sodný, nebo terc.butoxid draselný, hydridy alkalických kovů, jako hydrid sodný, amidy alkalických kovů, jako amid lithný, nebo lithiumdiisopropylamid, terciární aminy, jako triethylamin apod. Reakční teplota se účelně pohybuje mezi asi -40 °C a asi teplotou místnosti.

Postupem podle vynálezu se mohou sloučeniny vzorce I převádět na farmaceuticky použitelné adiční soli s kyselinami. Výroba takovýchto farmaceuticky použitelných adičních solí s kyselinami se provádí podle obecně obvyklých metod. V úvahu přitom přicházejí jak soli s anorganickými kyselinami, tak i soli s organickými kyselinami, například hydrochloridy, hydrobromidy, sírany, methansulfonáty, p-toluensulfonáty, oxaláty apod.

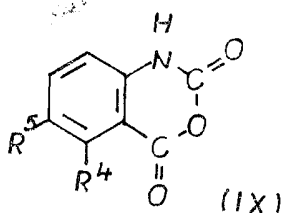
Výchozí sloučeniny obecného vzorce V náleží k o sobě známé skupině látek a mohou se vyrábět ze sloučenin obecného vzorce VIII



v němž

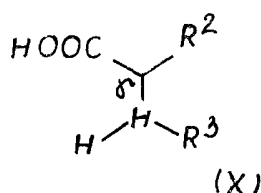
R², R³, R⁴ a R⁵ mají shora uvedený význam, a to o sobě známými metodami (srov. například belgické patentové spisy č. 802 233, 833 249 a 865 653, americký patentový spis č. 3 681 341 a J. Org. chemistry **29**, 231 [1961]).

Sloučeniny obecného vzorce VIII jsou rovněž známými sloučeninami, nebo se dají snadno připravit o sobě známými metodami. Tak se mohou připravovat například reakcí odpovídajícího anhydridu karboxylové kyseliny obecného vzorce IX



v němž

R⁴ a R⁵ mají shora uvedený význam, s aminokyselinou obecného vzorce X



v němž

R² a R³ mají shora uvedené významy.

Sloučeniny obecného vzorce VIII, v němž jeden ze zbytků R⁴ a R⁵ znamená atom halogenu, a druhý znamená atom vodíku, trifluormethylovou skupinu, aminoskupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu nebo nižší alkylovou skupinu, se mohou převádět působením kyanidu měďnatého na odpovídající kyanderiváty. Další možnost přeměny sloučenin obecného vzorce VIII spočívá v tom, že se taková sloučenina, ve které jeden ze zbytků R⁴ a R⁵ znamená aminoskupinu a druhý znamená atom vodíku, halogenuje v α -poloze k aminoskupině. Dále je možno ve sloučenině obecného vzorce VIII, v němž jeden ze zbytků R⁴ a R⁵ znamená aminoskupinu a druhý znamená atom vodíku, halogen, trifluormethylovou skupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu nebo nižší alkylovou skupinu, odštěpit aminoskupinu například redukcí odpovídající diazoniové soli, nebo nahradit aminoskupinu přes příslušnou diazoniovou sůl atomem halogenu nebo kyanoskupinou nebo nitroskupinou, nebo oxidovat aminoskupinu na nitroskupinu. Konečně lze také sloučeninu obecného vzorce VIII, v němž R⁴ a R⁵ znamenají vodík, nitrovat, přičemž se získá odpovídající sloučenina obecného vzorce VIII, v němž R⁵ znamená nitroskupinu a R⁴ znamená atom vodíku, nebo je možno odpovídající sloučeninu, ve které jeden ze zbytků R⁴ a R⁵ znamená nitroskupinu, redukovat na odpovídající aminosloučeninu.

Jak již bylo na začátku uvedeno, jsou sloučeniny vzorce I nové. Tyto sloučeniny mají

mimořádně cenné farmakologické vlastnosti a mají jen nepatrnou toxicitu.

Tyto sloučeniny mají jako společný znak výraznou afinitu k centrálním benzodiazepinovým receptorům a mají buď výrazné anxiolytické, antikonvulsivní, svalově relaxační a sedativně-hypnotické vlastnosti, nebo/a antagonizují selektivně částečně nebo úplně některé nebo všechny účinky, které rozvíjejí trankvilizačně účinné 1,4-benzodiazepiny nebo další látky prostřednictvím centrálních benzodiazepinových receptorů.

Afinita sloučenin obecného vzorce I k centrálním benzodiazepinovým receptorům byla zjišťována metodou popsanou v Life Science 20, 2101 až 2110 (1977) a Science 198, 849 až 851 (1977). Podle této metody se zjišťuje potlačení vazby tritiem značeného diazepamu na specifické benzodiazepinové receptory v kůře mozkové příslušnými testovanými sloučeninami. Jako IC₅₀ (50% inhibiční koncentrace) se označuje ta koncentrace příslušné testované látky, která způsobuje 50% potlačení specifické vazby tritiem značeného diazepamu na specifické benzodiazepinové receptory v kůře mozkové.

Centrální vlastnosti sloučenin obecného vzorce I, které se vyrábějí postupem podle předloženého vynálezu, se mohou prokázat například v dále popsaném antipentetrazolovém testu, který je obecně uznáván pro zjišťování antikonvulsivních vlastností.

Při tomto testu na zvířatech se orálně podává samičím exemplářům krys o hmotnosti 60 až 80 g testovaná sloučenina a o 30 minut později se intraperitoneálně aplikuje 120 mg/kg pentetrazolu, který u nechráněných pokusných zvířat způsobuje 1 až 4 minuty po injekci emprostotonus a tonické napětí předních nebo/a zadních končetin. Na jednu dávku testované látky se používá 10 pokusných zvířat. Po spočítání chráněných pokusných zvířat se zjišťuje hodnota ED₅₀ metodou probitů. ED₅₀ znamená takovou dávku, která chrání 50 % pokusných zvířat před záchvaty křečí způsobených pentetrazolem.

Antagonistické vlastnosti sloučenin vzorce I, tj. jejich schopnost antagonizovat účinky, které rozvíjejí trankvilizačně účinné 1,4-benzodiazepiny nebo další látky prostřednictvím centrálních benzodiazepinových receptorů, se mohou prokázat například dále popsaným, známým trakčním testem. Při tomto testu na zvířatech se zjišťuje schopost testovaných látek antagonizovat sedativní, svalově relaxační účinek narušující motorickou koordinaci, který je vyvolán vyššími dávkami diazepamu.

Myši o hmotnosti 17 až 29 g se pověsí za ocásek tak, aby se předními tlapkami dotýkaly horizontálně napnutého drátu (délka 15 cm, výška 20 cm, průměr 1 mm), načež se pokusné zvířata uvolní. Neošetřená kon-

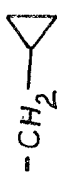
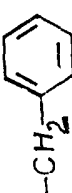
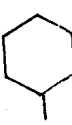
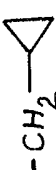
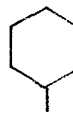
trolní zvířata jsou schopna zachytit se během 3 sekund oběma předními tlapkami alespoň jednou zadní tlapkou trátu. Aplikuje-li se pokusným zvířatům 3 mg/kg i. p. diazepam, pak ztrácejí tato zvířata své shora uvedené schopnosti, tzn., že nejsou schopna zachytit se během 3 sekund oběma předními tlapkami a alespoň jednou zadní tlapkou horizontálně napnutého drátu. 15 minut po aplikaci diazepam se pokusným zvířatům aplikuje testovaná sloučenina (perorálně), načež se spočítají ta zvířata, která znovu

nabyla shora zmíněné schopnosti. Jako ED₅₀ se označuje ta dávka, která antagonizuje u 50 % pokusných zvířat účinek diazepam, tj. tento účinek ruší.

V následující tabulce jsou shrnuty výsledky, kterých bylo dosaženo s vybranými zástupci sloučenin definovaných obecným vzorcem I. Kromě toho obsahuje tato tabulka údaje akutní toxicity některých těchto sloučenin (DL₅₀ v mg/kg při jednorázové perorální aplikaci krysám).

Sloučenina vzorce I, v němž znamená

$-(A)_n-R^1$

R^2	R^3	R^4	R^5	konfi- gurace	IC ₅₀ v $\mu M/1$	antipentetra- zolový test, ED ₅₀ v mg/kg p. o.	trakční test ED ₅₀ v mg/kg p. o.	toxická DL ₅₀ v mg/kg p. o.
	$-CH_2-CH_2-CH_2-$	Cl	H	(S)	2,3	0,66	0,8	1000—2000
	$-CH_2-CH_2-$	Cl	H	(S)	1,1	0,27	<30	—
	$-CH_2-CH_2-CH_2-$	Cl	H	(S)	2,2	2,9	0,5	—
	$-CH_2-CH_2-CH_2-$	Cl	H	(S)	1,5	>100	0,09	—
$-CH_2-C\equiv CH$	$-CH_2-CH_2-CH_2-$	Cl	H	(S)	2,1	>100	0,005	—
	$-CH_2-CH_2-CH_2-$	Rr	H	(S)	2,7	7,0	<30	>5000
	$-CH_2-CH_2-CH_2-$	Br	H	(S)	2,6	0,63	<30	625—1250
	$-CH_2-CH_2-CH_2-$	J	H	(S)	2,1	2,2	>30	>5000

Selektivní antagonistická složka, jak ji lze prokázat u četných sloučenin vzorce I, má značný terapeutický význam tím, že dovoluje využití žádoucích vlastností (například antioxylytického nebo antikonvulsivního účinku) sloučenin vyráběných podle vynálezu, za potlačení přídavných vlastností, které jsou v určitém případě aplikace nežádoucí (například sedativních účinků, svalově relaxačních účinků a účinků narušujících motorickou koordinaci).

Sloučeniny vzorce I a jejich farmaceuticky použitelné adiční soli s kyselinami se mohou používat jako léčiva, například ve formě farmaceutických přípravků. Farmaceutické přípravky se mohou aplikovat orálně, například ve formě tablet, lakovaných tablet, dražé, tvrdých a měkkých želatinových kapslí, roztoků, emulzí nebo suspenzí. Aplikace se však může provádět také rektálně, například ve formě čípků, nebo parenterálně, například ve formě injekčních roztoků.

Za účelem výroby farmaceutických přípravků se mohou látky podle vynálezu aplikovat společně s farmaceuticky inertními, anorganickými nebo organickými nosnými látkami. Jako takovéto nosné látky lze pro tablety, lakované tablety, dražé a tvrdé želatinové kapsle použít například laktózu, kukuřičného škrobu nebo jeho derivátů, mastku, stearové kyseliny nebo jejich soli apod. Pro měkké želatinové kapsle se hodí jako nosné látky například rostlinné oleje, vosky, tuky, polopevné a kapalné polyoly a podobné látky; podle skupenství účinné látky nejsou však u měkkých želatinových kapslí zapotřebí vůbec žádné nosné látky. Pro výrobu roztoků a sirupů se jako nosné látky hodí například voda, polyoly, sacharóza, invertní cukr, glukóza a podobné látky. Pro injekční roztoky se hodí jako nosné látky například voda, alkoholy, polyoly, glycerin, rostlinné oleje a podobné látky. Pro čípky se hodí jako nosné látky například přírodní nebo ztužené oleje, vosky, tuky, polokapalné nebo kapalné polyoly a podobné látky.

Farmaceutické přípravky mohou vedle toho obsahovat ještě konzervační prostředky, pomocná rozpouštědla, stabilizátory, smáčedla, emulgátory, sladidla, barviva, aromatizující prostředky, soli k ovlivňování osmotického tlaku, puify, povlaky nebo antioxydační prostředky. Dále mohou obsahovat také ještě další terapeuticky cenné látky.

Léčiva, která obsahují sloučeninu vzorce I nebo její farmaceuticky použitelnou adiční sůl s kyselinou, se mohou připravovat tím, že se jedna nebo několik sloučenin vzorce I nebo jejich farmaceuticky použitelných adičních soli a popřípadě jedna nebo několik dalších terapeuticky cenných látek převede na galenickou aplikační formu.

Jak již bylo shora uvedeno, mohou se sloučeniny vzorce I a jejich farmaceuticky použitelné adiční soli používat k léčení cho-

rob a popřípadě k profylaxi chorob, a to zejména k léčení křečí a stavů strachu nebo/ a při částečném nebo úplném antagonizování některých nebo všech účinků, které mají trankvilizačně účinné 1,4-benzodiazepiny nebo další látky a které se uplatňují pomocí centrálních benzodiazepinových receptorů. Dávka se může měnit v širokých mezích a lze ji přirozeně v každém individuálním případě přizpůsobit daným podmínkám. Obecně smí při orální aplikaci činit denní dávka asi 0,1 mg až 100 mg.

Následující příklady předložený vynález blíže objasňují, avšak jeho rozsah v žádném případě neomezuje.

P ř í k l a d

a)

Směs 23,7 g (0,131 mol) anhydridu 5-fluor-isonové kyseliny, 13,23 g (0,131 mol) L-azetidín-2-karboxylové kyseliny a 150 ml dimethylsulfoxidu se zahřívá po dobu 3 hodin na teplotu 90 °C, potom se odpaří ve vysokém vakuu a zbytek se zahřívá 17 hodin ve vysokém vakuu. Překrystalováním z methanolu se získá (S)-6-fluor-1,10a-dihydroazeto[2,1-c][1,4]benzodiazepin-4,10(2H,9H)-dion o teplotě tání 216 až 217 °C.

b)

K suspenzi 5,5 g (125 mmol) hydridu sodného (55% olejová disperze) ve 100 ml absolutního dimethylformamidu se při teplotě -20 až -10 °C za míchání přidá 25 g (113,5 mmol) (S)-6-fluor-1,10a-dihydroazeto[2,1-c][1,4]benzodiazepin-4,10(2H,9H)-dionu, směs se míchá ještě 45 minut při shora uvedené teplotě a potom se přikape při teplotě -40 °C 18,1 ml (125 mmol) diethylchlorfosfátu.

Mezitím se rozpustí 14,1 g (125 mmol) terc-butoxidu draselného ve 40 ml absolutního dimethylformamidu, roztok se ochladí v lázni acetonu a pevného oxidu uhličitého, k roztoku se přidá 20,9 g (125 mmol) cyklohexylesteru isokyanoctové kyseliny a získaný roztok se přikape při teplotě -20 až -15 °C ke shora uvedené reakční směsi. Potom se reakční směs nechá zahřát na teplotu 20 °C, zneutralizuje se přidáním 7,1 ml ledové kyseliny octové, vylije se na 600 ml ledové vody a směs se třikrát extrahuje methylenchloridem. Organické extrakty se postupně promyje jednou vodou a jednou nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za vymývání směsí ethylacetátu a n-hexanu (3:2). Překrystalováním z ethylacetátu se získá cyklohexyl-(S)-7-fluor-12,12a-dihydro-9-oxo-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a]-[1,4]benzodiazepin-1-karboxylát o teplotě tání 231 až 232 °C.

Analogickým postupem jako je popsán shora se rovněž připraví následující sloučeniny:

cyklopropylmethyl-(S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát, teplota tání 195 až 196 °C;

cyklopropylmethyl-(S)-8-chlor-12,12a-dihydro-9-oxo-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát, t. t. 183 až 185 °C (rozklad) (parciálně racemizovaný produkt);

cyklohexyl-(S)-8-brom-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát, teplota tání 167 až 168 °C;

cyklohexyl-(S)-8-brom-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát, teplota tání 167 až 168 °C;

cyklopropylmethyl-(S)-8-brom-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát; teplota tání 135 až 136 °C;

cyklopropylmethyl-(S)-8-brom-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát; teplota tání 135 až 136 °C;

cyklopropylmethyl-(S)-12,12a-dihydro-8-jod-9-oxo-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát, teplota tání 190 až 191 °C;

cyklohexyl-(S)-11,12,13,13a-tetrahydro-8-jod-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát, teplota tání 181 až 182 °C;

cyklohexyl-(S)-12,12a-dihydro-8-jod-9-oxo-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát, teplota tání 174 až 125 °C;

cyklopropylmethyl-(S)-11,12,13,13a-tetrahydro-8-jod-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát, teplota tání 164 až 165 °C;

cyklopropylmethyl-8-chlor-11,13a-dihydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát, teplota tání 189 až 190 °C;

cyklobutylmethyl-(S)-12,12a-dihydro-8-jod-9-oxo-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát, teplota tání 169 až 170 °C;

cyklopentyl-(S)-12,12a-dihydro-8-jod-9-oxo-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]-

benzodiazepin-1-karboxylát, teplota tání 184 až 185 °C;

cyklohexyl-(S)-8-brom-12,12a-dihydro-9-oxo-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát, teplota tání 203 až 204 °C;

cyklopropylmethyl-(S)-8-brom-12,12a-dihydro-9-oxo-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát, teplota tání 212 až 213 °C;

cyklohexyl-(S)-8-chlor-12,12a-dihydro-9-oxo-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát, teplota tání 223 až 224 °C;

cyklohexyl-(S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát, teplota tání 166 až 167 °C;

cyklohexyl-(S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát, teplota tání 210,5 až 212 °C;

cyklobutylmethyl-(S)-9-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát, teplota tání 204 až 205 °C;

fenyl-(S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát, teplota tání 211 až 212 °C;

cyklopropylmethyl-(S)-7-fluor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát, teplota tání 140 až 142 °C;

cyklohexyl-(S)-12,12a-dihydro-8-methyl-9-oxo-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát, teplota tání 199 až 200 °C;

benzyl-(S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát, teplota tání 141 až 142 °C;

1-methylcyklopentyl-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát, teplota tání 190 až 191 °C;

cyklopentyl-7-chlor-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxylát, teplota tání 162 až 163 °C;

2-propinyl-(S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát, teplota tání 213 až 214 °C;

cyklopentylmethyl-(S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát, teplota tání 123 až 124 °C;

cyklopentylmethyl-(S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát, teplota tání 112 až 114 °C;

trans-2-methylcyklohexyl-(S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát, teplota tání 213 až 215 °C (směs obou diastereomerů v poměru 1 : 1);

tetrahydro-2H-pyran-4-yl-(S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát, teplota tání 226 až 227 °C;

2-propinyl-7-chlor-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxylát, teplota tání 198 až 200 °C;

2-propinyl-8-fluor-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxylát, teplota tání 220 až 222 °C;

cyklopropylmethyl-7-chlor-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxylát, teplota tání 194 až 195 °C;

cyklopropylmethyl-(S)-7,8-dichlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát, teplota tání 185 až 186 °C;

cyklopropylmethyl-(S)-7-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát, teplota tání 146 až 148 °C;

rac.-trans-3-methylcyklohexyl-(S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát, teplota tání 130 až 142 °C (směs obou diastereomerů v poměru 1 : 1);

rac.-cis-3-methylcyklohexyl-(S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát, teplota tání 142 až 160 °C (směs obou diastereomerů v poměru 1 : 1);

(R,S)-2-cyklohexen-1-yl-(S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-

-karboxylát, teplota tání 179 až 180 °C;

cykloheptyl-(S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát, teplota tání 179 až 180 °C;

cyklooktyl-(S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát, teplota tání 183 až 184 °C;

2-cyklohexylethyl-(S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát, teplota tání 131 až 132 °C;

cyklohexyl-7-chlor-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxylát, teplota tání 208 až 209 °C;

o-chlorbenzyl-(S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát, teplota tání 192 až 193 °C;

m-chlorbenzyl-(S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát, teplota tání 114 až 116 °C;

p-chlorbenzyl-(S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát, teplota tání 183 až 184 °C;

o-methoxybenzyl-(S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát, teplota tání 178 až 179 °C;

m-methoxybenzyl-(S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát, teplota tání 131 až 133 °C;

p-methoxybenzyl-(S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát, teplota tání 185 až 186 °C;

benzyl-(S)-8-chlor-12,12a-dihydro-9-oxo-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát, teplota tání 180 až 182 °C;

cyklohexyl-(S)-8-amino-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát, teplota tání 211 až 212 °C;

p-methoxyfenyl-(S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát, teplota tání 210 až 211 °C;

p-chlorfenyl-(S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát, teplota tání 241 až 242 °C;

o-chlorfenyl-(S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát, teplota tání 214 až 215 °C;

m-chlorfenyl-(S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát, teplota tání 194 až 195 °C;

o-methoxyfenyl-(S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát, teplota tání 205 až 206 °C;

m-methoxyfenyl-(S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát, teplota tání 184 až 185 °C;

cis-4-methylcyklohexyl-(S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát, teplota tání 176 až 177 °C;

cis-2-methylcyklohexyl-(S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát, teplota tání 178 až 180 °C (směs obou diastereomerů v poměru 1 : 1);

trans-4-methylcyklohexyl-(S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát, teplota tání 220 až 221 °C;

cyklobutylmethyl-(S)-8-brom-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-3-karboxylát, teplota tání 170 až 172 °C;

(R,S)-1-cyklopropylethyl-(S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát, teplota tání 157 až 158 °C;

cyklohexyl-(S)-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát, teplota tání 212 až 213 °C;

cyklobutylmethyl-7-chlor-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxylát, teplota tání 181 až 182 °C;

cyklopropylmethyl-(S)-7-fluor-12,12a-dihydro-9-oxo-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo-

[1,5-a][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát, teplota tání 171 až 172 °C;

cyklohexyl-(S)-8-kyan-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát, teplota tání 246 až 247 °C;

cyklohexyl-(S)-11,12,13,13a-tetrahydro-8-nitro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát, teplota tání 204 °C (rozklad);

cyklopropylmethyl-(S)-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát, teplota tání 189 až 190 °C;

cyklopropylmethyl-(S)-8-chlor-12,12a-dihydro-9-oxo-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát, teplota tání 193 až 194 °C;

cyklopropylmethyl-8-fluor-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxylát, teplota tání 156 až 157 °C;

allyl-(S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát, teplota tání 122 až 123 °C;

cyklohexyl-(S)-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9-(trifluormethyl)-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát, teplota tání 193 až 194 °C;

cyklohexyl-(S)-8-chlor-7-fluor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát, teplota tání 163 až 166 °C;

m-methoxybenzyl-(S)-8-chlor-12,12a-dihydro-9-oxo-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát, teplota tání 126 až 127 °C;

2-cyklopropylethyl-(S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát, teplota tání 163 až 164 °C;

(R,S)-1-cyklopropylethyl-(S)-8-chlor-12,12a-dihydro-9-oxo-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát, teplota tání 187 až 188 °C (směs obou diastereomerů).

Cyklohexyl-(S)-8-brom-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát je možno používat jako účinnou látku k výrobě farmaceutických přípravků, jak je uvedeno v následujících příkladech A až C:

Příklad A

Obvyklým způsobem se připravují tablety následujícího složení:

	mg/tableta
účinná látka	5
laktóza	45
kukuřičný škrob	15
mikrokrystalická celulóza	34
hořečnatá sůl stearové kyseliny	1
hmotnost tablety	100

Příklad B

Příprava kapslí následujícího složení:

	mg/kapsle
účinná látka	10
laktóza	155
kukuřičný škrob	30
mastek	5
hmotnost náplně kapsle	200

Účinná látka, laktóza a kukuřičný škrob se nejprve smísí v mísiči a potom se rozmělní v rozmělnovacím stroji. Směs se poté opět vrátí do mísiče, přidá se mastek a vše se důkladně promísí. Směs se potom pomocí stroje plní do tvrdých želatinových kapslí.

Příklad C

Příprava čípků následujícího složení:

	mg/čípek
účinná látka	15
základová hmota pro přípravu čípků	1 285
celkem	1 300

Základová hmota pro přípravu čípků se roztaví ve skleněné nebo v ocelové nádobě, důkladně se promísí a potom se ochladí na teplotu 45 °C. Poté se přidá jemně práškováná účinná látka a směs se míchá až do stavu, kdy je účinná látka dokonale dispergována. Směs se potom lije do forem ve tvaru čípků vhodné velikosti, potom se čípky vyjmou z forem a jednotlivě se balí do voskovaného papíru nebo do kovové fólie.

Místo cyklohexyl-(S)-8-brom-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylátu se mohou jako účinné látky uvedené v příkladech A až C používat dále uvedené sloučeniny vzorce I:

cyklopropylmethyl-(S)-8-chlor-12,12a-dihydro-9-oxo-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát,

cyklohexyl-(S)-8-chlor-7-fluor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát,

cyklopropylmethyl-(S)-7-fluor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát,

cyklohexyl-(S)-8-brom-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát,

(R,S)-1-cyklopropylethyl-(S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát,

cyklohexyl-(S)-7-fluor-12,12a-dihydro-9-oxo-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát,

(R,S)-2-cyklohexen-1-yl-(S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát,

(R,S)-1-cyklopropylethyl-(S)-8-chlor-12,12a-dihydro-9-oxo-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát,

cyklohexyl-(S)-12,12a-dihydro-8-jod-9-oxo-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát,

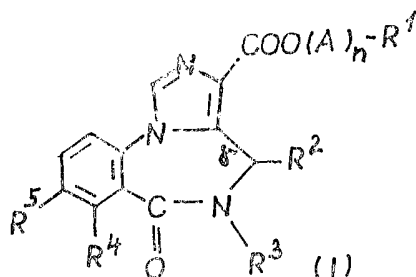
cyklopropylmethyl-(S)-7-fluor-12,12a-dihydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát,

cyklohexyl-(S)-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-8-(trifluormethyl)-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát, a

cyklohexyl-(S)-8-chlor-12,12a-dihydro-9-oxo-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby imidazobenzodiazepinů obecného vzorce I



v němž

A znamená alkylenovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

n znamená číslo 0 nebo 1,

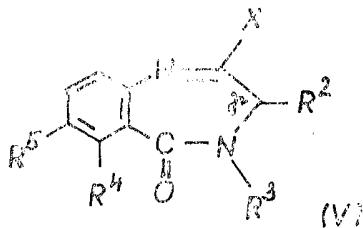
R¹ znamená alkynylovou skupinu se 2 až 7 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 7 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, která je popřípadě substituována atomem halogenu nebo alkoxy skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, vždy popřípadě alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku substituovanou cykloalkylovou skupinou se 3 až 8 atomy uhlíku nebo cykloalkenylovou skupinou s 5 až 8 atomy uhlíku nebo popřípadě alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku substituovanou tetrahydro-2H-pyran-4-yllovou skupinou,

R⁴ a R⁵ znamenají atom vodíku, atom halogenu, trifluormethylovou skupinu, kyano skupinu, nitroskupinu, aminoskupinu nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku a buď

R² znamená atom vodíku a

R³ znamená alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, nebo

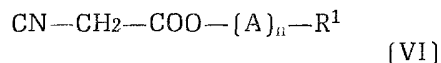
R² a R³ znamenají společně dimethylenovou skupinu, trimethylenovou skupinu nebo propenylenovou skupinu, přičemž sloučeniny vzorce I, v němž R² a R³ znamenají společně dimethylenovou skupinu, trimethylenovou skupinu nebo propenylenovou skupinu, mají vzhledem k atomu uhlíku, který je označen písmenem γ, (S)- nebo (R,S)-konfiguraci, a jejich farmaceuticky použitelných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se na sloučeninu obecného vzorce V



v němž

X znamená odštěpitelnou skupinu, a

R², R³, R⁴ a R⁵ mají shora uvedený význam, působí v přítomnosti báze esterem isokyan-
octové kyseliny obecného vzorce VI



v němž

A, n a R¹ mají shora uvedený význam, a získaná sloučenina vzorce I se popřípadě převede na farmaceuticky použitelnou adiční sůl s kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecných vzorců V a VI, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž n znamená číslo 0 nebo 1 a A znamená popřípadě alkylovou skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku substituovanou methylenovou skupinu nebo 1,2-ethylenovou skupinu a R¹, R², R³, R⁴, R⁵ mají význam uvedený v bodu 1.

3. Způsob podle bodu 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecných vzorců V a VI, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž R¹ znamená alkynylovou skupinu se 2 až 7 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo vždy popřípadě alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku substituovanou cykloalkylovou skupinou se 3 až 8 atomy uhlíku nebo cykloalkenylovou skupinou s 5 až 8 atomy uhlíku, a A, n, R², R³, R⁴ a R⁵ mají význam uvedený v bodu 1 nebo 2.

4. Způsob podle bodu 3, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecných vzorců V a VI, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž R¹ znamená popřípadě alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku substituovanou cykloalkylovou skupinou se 3 až 6 atomy uhlíku, a A, n, R², R³, R⁴ a R⁵ mají význam uvedený v bodu 1 nebo 2.

5. Způsob podle bodu 4, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecných vzorců V a VI, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž skupina $-(\text{A})_n-\text{R}^1$ znamená cyklohexylovou skupinu, 2-cyklohexen-1-yllovou skupinu, cyklopropylmetylovou skupinu, 1-cyklopropylethylovou skupinu nebo 2-cyklopropylethylovou skupinu, a R², R³, R⁴ a R⁵ mají význam uvedený v bodu 1 nebo 2.

6. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 5, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecných vzorců V a VI, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž R² a R³ znamenají společně dimethylenovou skupinu, trimethylen-

novou skupinu nebo propenylenovou skupinu a A, n, R¹, R⁴ a R⁵ mají význam uvedený v jednom z bodů 1 až 5, přičemž uvedené sloučeniny vzorce I mají vzhledem k atomu uhlíku, který je označen písmenem γ , (S)-konfiguraci.

7. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 6, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecných vzorců V a VI, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž R⁴ znamená atom vodíku, atom halogenu, trifluormethylovou skupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, a A, n, R¹, R², R³ a R⁵ mají význam uvedený v jednom z bodů 1 až 6.

8. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 7, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecných vzorců V a VI, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž R⁵ znamená atom vodíku nebo atom halogenu, a A, n, R¹, R², R³ a R⁴ mají význam uvedený v jednom z bodů 1 až 7.

9. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecných vzorců V a VI, za vzniku cyklopropylmethyl-(S)-8-chlor-12,12a-dihydro-9-oxo-9H,11H-azeto[2,1-c]-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-1-karboxylátu.

10. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecných vzorců V a VI, za vzniku cyklohexyl-(S)-8-brom-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylátu.

11. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecných vzorců V a VI, za vzniku (R,S)-2-cyklohexen-1-yl-(S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylátu.

12. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecných vzorců V a VI, za vzniku cyklohexyl-(S)-8-chlor-12,12a-dihydro-9-oxo-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-1-karboxylátu.

13. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpoví-

ádající sloučeniny obecných vzorců V a VI, za vzniku cyklohexyl-(S)-7-fluor-12,12a-dihydro-9-oxo-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-1-karboxylátu.

14. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecných vzorců V a VI, za vzniku cyklohexyl-(S)-8-chlor-7-fluor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylátu.

15. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecných vzorců V a VI, za vzniku (R,S)-1-cyklopropylethyl-(S)-8-chlor-12,12a-dihydro-9-oxo-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-1-karboxylátu.

16. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecných vzorců V a VI, za vzniku cyklohexyl-(S)-12,12a-dihydro-8-jod-9-oxo-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-1-karboxylátu.

17. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecných vzorců V a VI, za vzniku cyklopropylmethyl-(S)-7-fluor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylátu.

18. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce V a VI, za vzniku (R,S)-1-cyklopropylethyl-(S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylátu.

19. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecných vzorců V a VI, za vzniku cyklopropylmethyl-(S)-7-fluor-12,12a-dihydro-9-oxo-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-1-karboxylátu.

20. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecných vzorců V a VI, za vzniku cyklohexyl-(S)-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-8-(trifluormethyl)-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylátu.