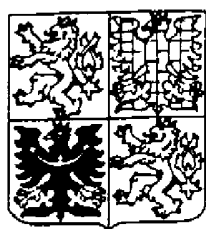


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 05.11.93
(32) 10.11.92, 24.02.93
(31) 92/974396, 93/021926
(33) US, US
(40) 14.08.96

(21) 2373-55

(13) A3

6(51)

C 07 D 243/00

C 07 D 245/04

A 61 K 31/55

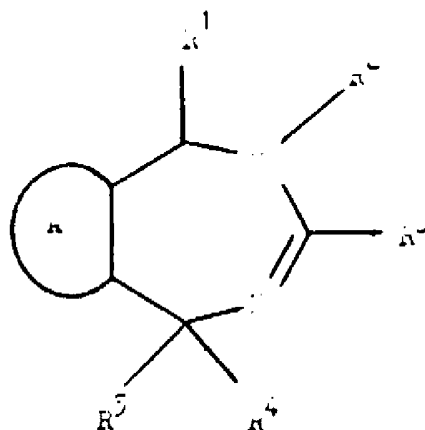
A 61 K 31/395

(71) STERLING WINTHROP INC., New York, NY, US;

(72) Johnson Robert Ed, Collegeville, PA, US;
Schlegel Donald Charles, Castletown, NY, US;
Erzin Alan Mark, Latham, NY, US;

(54) Aryl-kondenzované a
H-etaryl-kondenzované-2,4-diazepinové
a 2,4-diazocinové antiarytmické prostředky

(57) Aryl-kondenzované a heteroaryl-kondenzované-2,4-diazepiny obecného vzorce XXXVI, kde A je aryl, cykloalkyl nebo heteroaryl nebo substituovaný arylový kruh, R^1 je vodík, alkyl, aralkyl, aryl, heteroaryl nebo substituovaný aryl, R^2 je vodík, alkyl, aralkyl, aryl, heteroaryl nebo substituovaný aryl, R^3 je alkyl, aryl, aralkyl, heteroaryl nebo heteroatomem substituovaný alkyl, aryl, aralkyl, nebo heteroaryl, R^4 je vodík, alkyl nebo substituovaný alkyl, R^5 je vodík, alkyl, aryl, aralkyl, heteroaryl nebo substituovaný aryl, farmaceutické směsi obsahující tyto sloučeniny a použití těchto sloučenin k léčení srdeční arytmie.



XXXVI

Aryl-kondenzované a heteroaryl-kondenzované-2,4-diazepinové
a 2,4-diazocinové antiarytmické prostředky

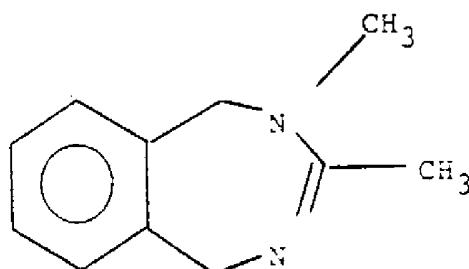
č.j.	169147
poř.č.	08 XI 93
URAD PRŮMYSLU VLASTNOSTI PŘÍR.	

Oblast techniky

Vynález se týká nových 4,5-dihydro-1H-2,4-arylkondenzova-
ných diazepinů a způsobů a směsí pro léčení srdečních arytmií
u savců použitím těchto 4,5-dihydro-1H-2,4-benzodiazepinů.

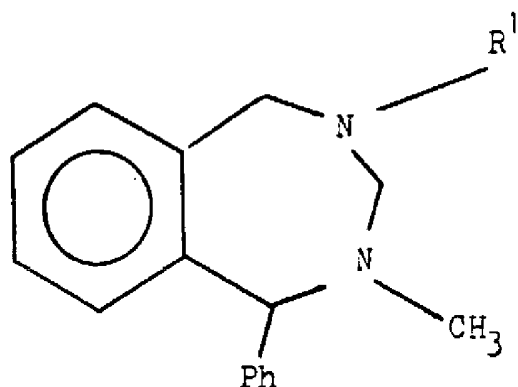
Dosavadní stav techniky

US patent 3 696 093 udělený Rodriguezovi a kol. zveřejňuje
jeden 3,4-disubstituovaný benzodiazepin: 3,4-dimethyl-4,5-di-
hydro-1H-2,4-benzodiazepinhydrochlorid.



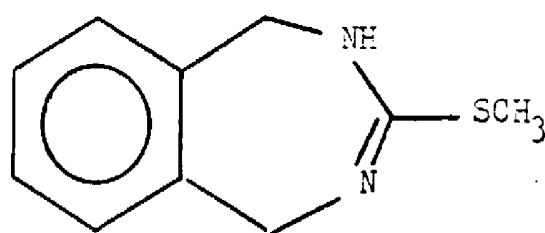
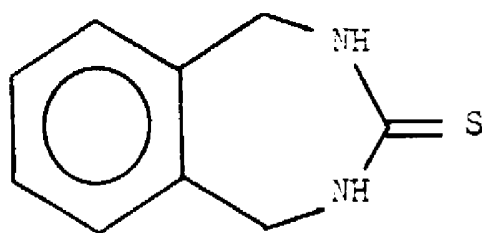
Jsou také zveřejněny 4,5-dihydro-1H-2,4-benzodiazepiny monosubsti-
tuované v poloze 3 benzylem, dimethylaminoethylem, amino, 1-pipe-
ridinylmethylem a fenylem. Uvádí se, že tyto sloučeniny mají
být účinné jako kardiovaskulární prostředky například při ošet-
ření a léčení různých forem hypertenze nebo městnavého srdečního
selhání. Tento patent nezveřejňuje antiarytmické vlastnosti
pro tuto skupinu a jediný příklad disubstituovaného benzodiaze-
pinu byl zjištěn jako inaktivní pro antiarytmické působení, když
byl testován v protokolu použitém pro vyhodnocení sloučenin
tohoto vynálezu.

Japonské přihláška 59/C13766 (CA 101:23612n) zveřejňuje sérii 1,2,4-trisubstituovaných tetrahydrobenzodiazepinů obecného vzorce



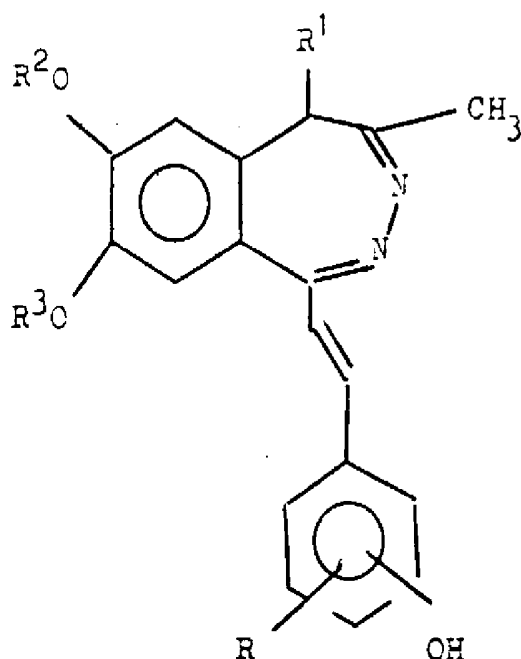
kde R¹ je nižší alkyl nebo fenethyl /případně substituovaný nižším alkoxy/. Tyto sloučeniny mají být analgetiky.

Elsleger a kol. (J.Het.Chem. 2, 609-613 /1968/) popisuje syntézu řady tetrahydrothiazolo-(3,2-b)(2,4)-benzodiazepinů. Autoři tvrdí, že "žádná ze sloučenin nemá patrnou biologickou účinnost". Jako meziprodukty při syntéze zveřejňují



1,2,4,5-tetrahydro-3H-2,4-benzodiazepin-3-thion a 2,5-dihydro-3-(methylthio)-1H-2,4-benzodiazepinhydrojodid.

US patent 4 640 946 udělený Langovi a kol. zveřejňuje řadu 1-(hydroxystyryl)-5H-2,3-benzodiazepinů obecného vzorce



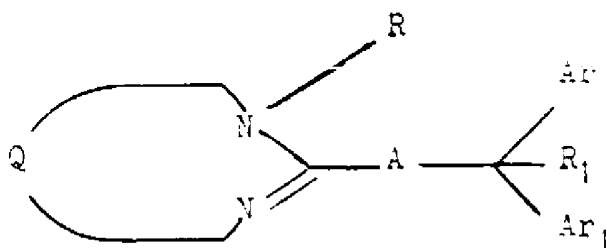
kde R zastupuje vodíkový nebo halogenový atom nebo C_{1-4} alkoxyskupinu,

R^1 představuje vodíkový atom nebo C_{1-4} alkylovou skupinu,

R^2 a R^3 jsou totožné a označují C_{1-4} alkylovou skupinu, nebo spojené označují methylenovou skupinu.

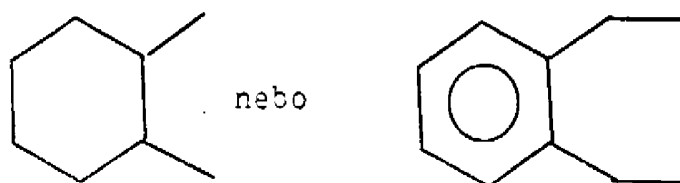
Sloučeniny mají být pozitivními inotropy a tudíž mají být užitečné jako kardiotonika.

Carr a kol., v evropské přihlášce vynálezu 369765 zveřejňují sloučeniny vzorce



Vzorec I

ve kterém Q představuje substituent vybraný ze skupiny sestávající z $(\text{CH}_2)_n$, kde n je celé číslo od 2 do 10, skupinu



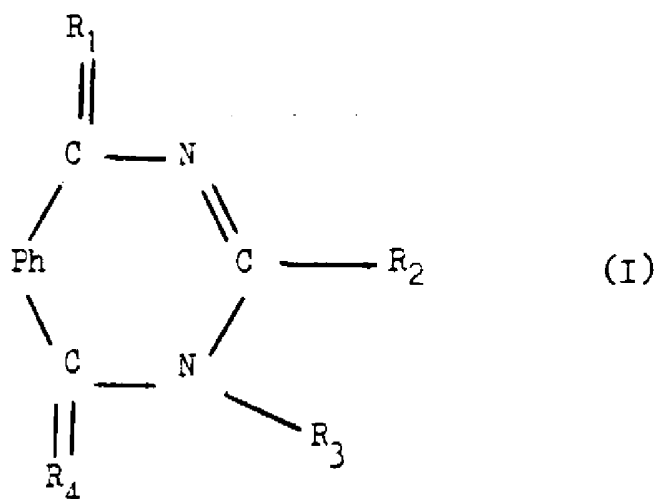
A je substituent vybraný ze skupiny sestávající z $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_m$, kde m je celé číslo od 0 do 5, piperidinový substituent nebo piperazinový substituent;

jak Ar, tak Ar_1 , každý nezávisle představují fenylový kruh, z nichž každý může být případně substituovaný až třemi substituenty vybranými ze skupiny zahrnující halogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, hydroxy a trifluormethyl; a R představuje vodík nebo C_{1-4} alkyl; R_1 představuje vodík nebo C_{1-4} alkyl; jejich optické isomery a tautomery; a jejich farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinou; s výhradou, že

- 1) když Q představuje $(\text{CH}_2)_{2,3}$ nebo 4, pak A nepředstavuje $\text{NH}-(\text{CH}_2)_0$; a
- 2) když Q představuje $(\text{CH}_2)_2$ a R je C_{1-4} alkyl; pak A není $\text{NH}-(\text{CH}_2)_0$.

Tyto sloučeniny mají být vhodné jako antagonisty vápníku a tak mají být účinné při léčení rozrušených stavů onemocnění, například srdeční arytmie, angíny, deprese, hypertenze, epilepsie a mánie.

Rodríguez a Stevens v britském patentu 1183135 zveřejňují 4,5-dihydro-1H-2,4-benzodiazepiny vzorce



kde Ph představuje případně substituovanou 1,2-fenylenovou skupinu,

R_1 a R_4 (které mohou být stejné nebo rozdílné) každý představuje 2 atomy vodíku nebo 2 alifatické skupiny, nebo atom vodíku spolu s alifatickou skupinou, aralifatickou skupinou, aromatickou skupinou, heterocyklickou skupinou aromatického charakteru nebo heterocyklicko-alifatickou skupinou, kde heterocyklická část má aromatickou povahu;

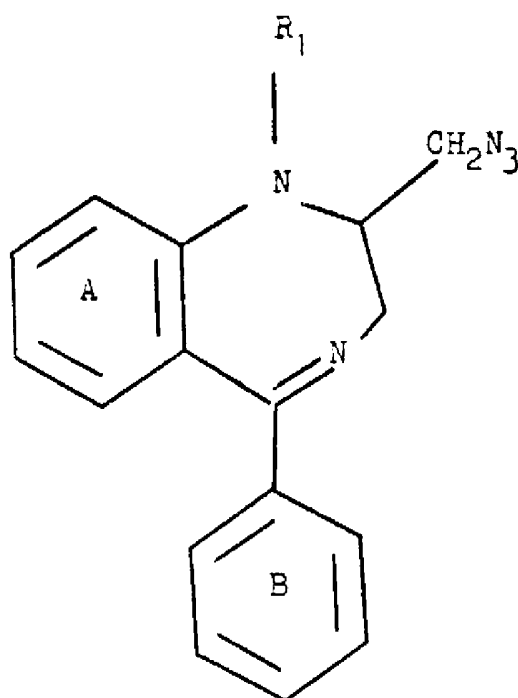
R_2 představuje atom vodíku, hydroxylovou skupinu, kyselinovou skupinu, případně substituovanou aminoskupinu, alifatickou skupinu, aralifatickou skupinu, aromatickou skupinu, heterocyklickou skupinu aromatických vlastností nebo heterocyklickoalifatickou skupinu, ve které má heterocyklická část aromatické vlastnosti; a

R_3 představuje atom vodíku, alifatickou skupinu, aralifatickou skupinu, aromatickou skupinu, heterocyklickou skupinu aromatických vlastností nebo heterocyklickoalifatickou skupinu, ve které má heterocyklická část aromatické vlastnosti nebo acylovou skupinu kyseliny, N-oxidy, kvaterní deriváty a soli těchto sloučenin.

Tyto sloučeniny mají být vhodné jako kardiovaskulární prostředky, například při léčení městnavého selhání srdce a

jako kokcidiostatické nebo CNS-stimulující prostředky.
V podstatě podobné zveřejnění se může nalézt u Rodriqueze
a Steyense, DE 11770135.

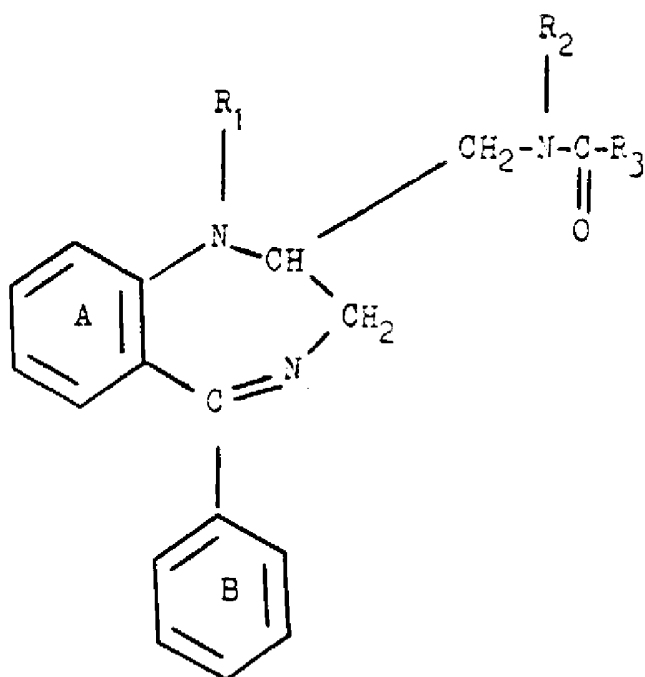
Zeugner a kol. zveřejnil v evropské patentové pří-
hlášce 66303 sloučeniny obecného vzorce



kde R₁ je vodík nebo nižší alkyl;

kruhy A a B mají 0 až 3 substituenty vybrané ze skupiny
zahrnující halogen, nižší alkylthio, nižší alkoxy, nižší
alkyl, CH₃, NO₂ a CF₃, nebo methylenedioxy nebo ethylenedioxy
skupinu připojenou k dvěma přilehlým atomům uhlíku. Tyto
sloučeniny mají být vhodné jako meziprodukty a mají mít
sedativní broncholytickou a antiarytmickou účinnost.

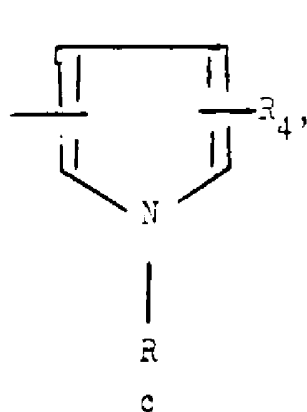
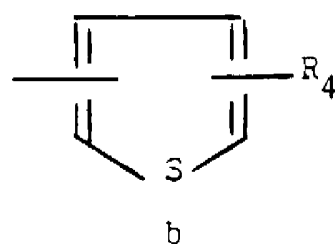
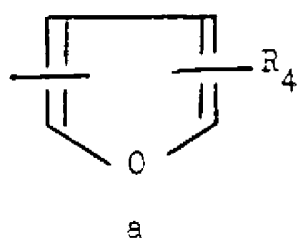
Zeugner a kol., v US patentu 4 325 957 zveřejňuje
sloučeniny obecného vzorce



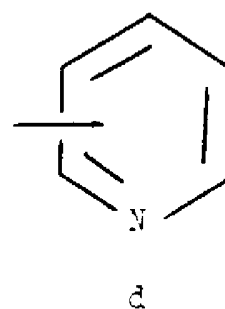
kde R_1 představuje vodík, nižší alkyl, nižší alkenyl nebo cyklopropylmethyl,

R_2 představuje vodík, nižší alkyl nebo nižší alkenyl,

R_3 představuje skupinu vzorce a, b, c, nebo d



nebo



kde R je vodík nebo C_1-C_3 alkyl,

R_4 je vodík, nižší alkyl, nižší alkoxy, nitro nebo halogen, zvláště chlor nebo brom a

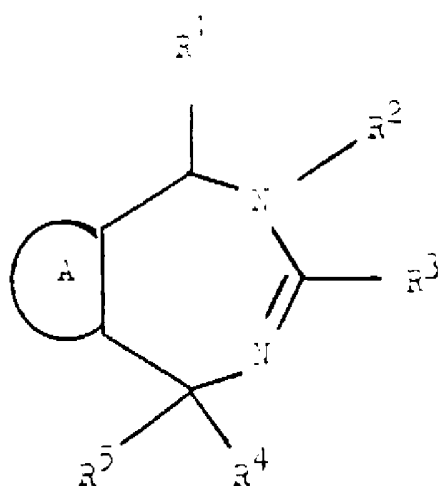
R_4 je vodík nebo C_1-C_4 alkyl; a aromatické skupiny

A a B nezávisle jedna od druhé mohou být substituovány nebo nesubstituovány jedním až 3 substituenty vybranými ze skupiny zahrnující halogen, nižší alkylthio, nižší alkoxy, nižší alkyl, hydroxy, nitro, trifluormethyl, nebo mohou být substituovány na dvou přilehlých atomech uhlíku, methylen-dioxy nebo ethylen-dioxy skupinou; a jejich optické isomery a farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou.

Tyto sloučeniny mají vykazovat psychofarmakologickou, diuretickou, antiarytmickou a analgetickou účinnost. V podstatě podobné zveřejnění může být nalazeno v Zeugnerově a kol. US patentu 4 382 030, který je vyloučen z US patentu 4 325 957.

Podstata vynálezu

Podle předloženého vynálezu je vytvořena sloučenina obecného vzorce XXXVI



(XXXVI)

nebo když n je 0 a m je jiné číslo než 0, pak R^8 je přídatně halogen, benzyl(nižšíalkyl)-amino, di(nižšíalkyl)amino, nebo 5ti nebo 6ti členný heterocykl obsahující 1 nebo 2 dusíky, přičemž tento heterocykl je substituovaný nebo nesubstituovaný, s 1 nebo 2 skupinami nižšího alkylu, nebo X a R^8 dané dohromady jsou cyklohexylidin;

R^4 je vodík, nižší alkyl, allyl, nižší alkoxy-nižší alkyl, acetyl, nižšíalkylaceto, nižšíalkylkarboxyl; nebo alfa-hydroxynižšíalkyl; a

R^5 je vodík, nižší alkyl, naftyl, thienyl, pyridinyl, benzyl, fenyl nebo fenyl s jedním nebo dvěma substituenty zvolenými nezávisle ze skupiny zahrnující nižší alkyl, nižší alkoxy, halogen, hydroxyl, amino, di(nižšíalkyl)amino, nižší alkylsulfonamido, nižší acylamino, nižší alkylthio a nižší alkylsulfonyl; nebo jejich adiční sůl s kyselinou;

s výhradou, že celkový počet atomů uhlíku v R^1 plus R^2 plus R^4 plus R^5 musí být 5 nebo větší;

nebo

2. R^2 je vodík, nižší alkyl, benzyl, fenyl, fenylsubstituovaný halogenem, nižší alkyl nebo nižší alkoxy; nebo

R^2 je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^7$, kde R^7 je nižší alkoxy, benzyl, di(nižšíalkyl)amino, pyrrolidino, piperidino, meřgel morfolino, pyridinyl, fenyl nebo fenyl substituovaný amino, nitro nebo nižší alkylsulfonamido;

n je 1;

X je $-\text{NHSC}_2\text{H}_5-$; a

A, R^1 , R^3 , Y, p, m, R^8 , R^4 a R^5 mají význam jak bylo uvedeno výše, v části 1; nebo

3. R^8 je fenyl s jedním nebo dvěma substituenty zvolenými nezávisle ze skupiny zahrnující polyfluornižšíalkylsulfonamido a nižšíalkylaminosulfonyl;

R^2 je jak bylo definováno výše v části 2, a

A, R^1 , R^3 , Y, p, m, X, n, R^4 a R^5 jsou definovány výše v části 1; nebo

4. R^5 je fenyl s jedním nebo dvěma substituenty zvolenými nezávisle ze skupiny zahrnující nižšíalkylthio a nižšíalkylsulfonyl;

R^2 je jak bylo výše definováno v části 2, a

A, R^1 , R^3 , Y, p, m, X, n, R^8 a R^4 jsou jak bylo definováno výše v části 1.

Sloučeniny vzorce XXXVI jsou užitečné jako antiarytmické prostředky.

Výhodné sloučeniny uvedené výše v části 1 jsou ty, kde A je fenyl; R^1 je vodík nebo nižší alkyl; R^3 je $Y_p-(CH_2)_m-X_n-R^8$, kde p je 0, m je celé číslo od 1 do 3, X je vazba -C-, n je 1 a R^8 je fenyl s jedním nebo dvěma nižšíalkylsulfonamidosubstituenty; R^4 je vodík nebo nižší alkyl; a R^5 je fenyl s jedním nebo dvěma halogenovými substituenty.

Výhodnější R^1 je vodík; R^3 je $Y_p-(CH_2)_m-X_n-R^8$, kde m je 1, R^8 je fenyl s jedním nižšíalkylsulfonamidosubstituentem;

R^4 je vodík a R^5 je fenyl s jedním halogenovým substituentem.

Sloučenina 4,5-dihydro-3-[(4-methansulfonamidofenoxy)methyl]-4-(4-pyridinyl)-1-(4-chlorfenyl)-1H-2,4-benzodiazepin je zvlášť výhodná.

Výhodné sloučeniny z výše uvedené části 2 jsou ty, kde A je fenyl, R^1 je vodík nebo nižší alkyl, R^2 je vodík nebo nižší alkyl, R^3 je $Y_p-(CH_2)_m-X_n-R^8$, kde p je O, m je celé číslo od 1 do 3, R^8 je fenyl; R^4 je vodík nebo nižší alkyl a R^5 je fenyl. Výhodněji R^1 je vodík, R^2 je nižší alkyl, R^3 je skupina $Y_p-(CH_2)_m-X_n-R^8$, kde m je 1 a R^4 je vodík.

Výhodné sloučeniny z výše uvedené části 3 jsou ty, kde A je fenyl, R^1 je vodík nebo nižší alkyl, R^2 je vodík nebo nižší alkyl, R^3 je $Y_p-(CH_2)_m-X_n-R^8$, kde p je C, m je celé číslo od 1 do 3, n je C a R^8 je fenyl s jedním polyfluorní nižší-alkylsulfonamido nebo nižšíalkylaminosulfonyl substituentem; R^4 je vodík nebo nižší alkyl a R^5 je fenyl. Zvlášť výhodné sloučeniny jsou ty, kde R^1 je vodík, R^2 je nižší alkyl, R^3 je $Y_p-(CH_2)_m-X_n-R^8$, kde m je 2; a R^4 je vodík.

Výhodné sloučeniny z výše uvedené části 4 jsou ty, kde A je fenyl, R^1 je vodík nebo nižší alkyl, R^2 je vodík nebo nižší alkyl, R^3 je $Y_p-(CH_2)_m-X_n-R^8$, kde p je C, m je celé číslo od 1 do 3, X je -C-, n je C a R^8 je fenyl s jedním nižšíalkylsulfonamid substituentem, a R^4 je vodík nebo nižší alkyl. Výhodněji R^1 je vodík, R^2 je nižší alkyl, R^3 je $Y_p-(CH_2)_m-X_n-R^8$, kde m je 1, a R^4 je vodík.

Zvlášť výhodné jsou 4,5-dihydro-3-[(4-methansulfonamidofenoxy)methyl]-4-methyl-1-(4-methylthiofenyl)-1H-2,4-benzodiazepin nebo 4,5-dihydro-3-[(4-methansulfonamidofenoxy)methyl]-4-methyl-1-(4-methylsulfonylphenyl)-1H-2,4-benzodiazepin.

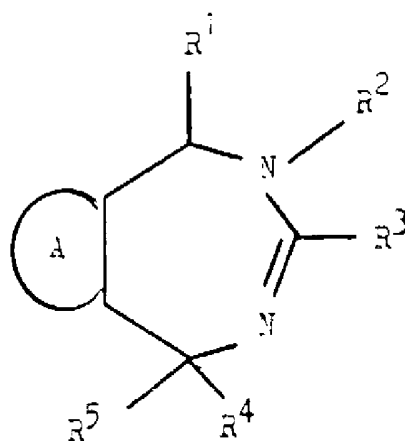
Výraz nižší alkyl jak je zde použit znamená lineární rozvětvený nebo cylický nasycený uhlíkový řetězec s 8 nebo méně atomy uhlíku; nižší alkoxý jak je zde použit znamená lineární nebo rozvětvený alkoxysubstituent obsahující 8 nebo méně atomů uhlíku; halogen znamená brom, chlor nebo fluor.

V textu, který následuje, jsou substituenty R definovány, když jsou zpočátku přítomny a podržují si svůj význam, kdykoli se následně vyskytují.

Vynález dále zahrnuje způsoby použití benzodiazepinů tohoto vynálezu pro léčení srdeční arytmie u pacientů a směsí pro léčení srdeční arytmie obsahující tyto sloučeniny.

Dále bylo zjištěno, že určité sloučeniny, které budou znázorněny dále, nesnižují (nepotlačují) činnost srdce a jsou tedy zvláště výhodné při léčení srdeční arytmie u pacientů se zhoršenou ventrikulární (komorovou) činností nebo městnavým selháním srdce, jak je popsáno dále úplněji v akci výsledků biologických testů.

Dále vynález a zahrnuje použití dále uvedených sloučenin pro přípravu léků pro léčení srdeční arytmie u pacientů se zhoršenou komorovou činností nebo městnavým selháním srdce, které zahrnuje podání antiarytmicky účinného množství sloučeniny vzorce



kde A je kruh zvolený ze skupiny zahrnující fenyl, thienyl a fenyl substituovaný na kterémkoli dostupném atomu uhlíku jednou nebo dvěma nižšíalkylsulfonamido skupinami;

R^1 je vodík nebo fenyl;

R^2 je nižší alkyl nebo $-\text{CH}_2\text{CH}_2R^{7'}$, kde $R^{7'}$ je nižší alkoxy, pyridinyl, fenyl nebo fenyl s jedním nebo dvěma nižšíalkylsulfonamid substituenty;

R^3 je $-(\text{CH}_2)_m-\text{X}_n-R^8$, kde

m je celé číslo od 0 do 7,

X je $-\text{S}-$, $-\text{C}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ nebo $-\text{NHSO}_2-$,

n je 0 nebo 1;

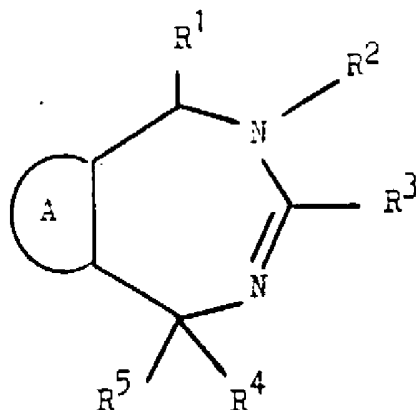
R^8 je nižší alkyl, fenyl, pyridinyl, fenyl s jedním nebo dvěma substituenty zvolenými nezávisle ze skupiny zahrnující halogen, nižší alkyl, nižší alkoxy, nižší alkylsulfonamido, dinižšíalkylaminosulfonyl a polyfluornižšíalkylsulfonamido, nebo pyridinyl s jedním nebo dvěma nižšíalkyl substituenty;

R^4 je vodík nebo nižší alkyl; a

R^5 je vodík, pyridinyl, benzyl, fenyl nebo fenyl s jedním nebo dvěma substituenty zvolenými nezávisle ze skupiny zahrnující halogen, nižší alkyl, nižší alkoxy, nižší alkylthio, nižší alkylsulfonyl, nižší alkylsulfonamido a hydroxy;

nebo její adiční sůl s kyselinou; s výhradou, že celkový počet atomů uhlíku v R^1 plus R^2 plus R^4 plus R^5 musí být 5 nebo větší; dále za předpokladu, že alespoň jeden ze substituentů R^2 , R^3 , R^5 nebo kruh A musí obsahovat pyridinylovou skupinu, $-\text{NHSO}_2-$ skupinu nebo nižší alkylsulfonamido, dinižšíalkylamid sulfonyl nebo polyfluornižšíalkylsulfonamid substituent.

Vynález dále vytváří směs pro léčení srdeční arytmie u pacientů se zhoršenou komorovou činností nebo městnavým selháním srdce, která obsahuje antiarytmicky účinné množství sloučeniny vzorce



kde A, R^1 , R^2 , $R^{7'}$, R^3 , m , X , n , R^8 , R^4 a R^5 a výhady ve spojení s tím jsou takové, jak je definováno ve sníženém rozsahu pro použití sloučenin k přípravě léku pro léčení srdeční arytmie u pacientů se zhoršenou činností komor nebo městnavým srdečním selháním, jak bylo naposledy zmíněno,

nebo její adiční soli s kyselinou, společně s farmaceuticky vhodným nosičem, adjuvancem nebo excipientem.

Výhodné sloučeniny v tomto redukováném rozsahu jsou ty, kde Ar je fenyllová skupina, případně substituovaná jednou nebo dvěma nižšíalkylsulfonamido skupinami substituovanými na jakémkoli dostupném uhlíkovém atomu fenyllového kruhu, výhodně nesubstituovaná nebo substituovaná jednou nižšíalkylsulfonamidovou skupinou, zejména když R^2 je nižší alkyl nebo $-CH_2CH_2R^{7'}$, kde $R^{7'}$ je nižší alkoxy, pyridinyl nebo fenyl s nižší alkylsulfonamidosubstituentem; R^3 je $-(CH_2)_m-X-R^8$, kde m je celé číslo od 0 do 3; a R^8 je nižší alkyl, fenyl, 2-, 3-, nebo 4-pyridinyl,

fenyl s jedním nebo dvěma substituenty zvolenými nezávisle ze skupiny zahrnující halogen, nižší alkyl, nižší alkoxy, nižší alkylsulfonamido, dinižšíalkylaminosulfonyl a trifluormethylsulfonamido; nebo 2-, 3-, nebo 4-pyridinyl s jedním nižšíalkylsubstituentem.

Výhodnější R^2 je methyl nebo $CH_2CH_2R^{7'}$, kde $R^{7'}$ je methoxy, 4-pyridinyl nebo fenyl s jedním methylsulfonamidsubstituentem; R^3 je nižší alkyl, fenyl, 2-, 3-, nebo 4-pyridinyl, fenyl s jedním nebo dvěma substituenty zvolenými a nezávisle ze skupiny zahrnující halogen, nižší alkyl, nižší alkoxy, nižší alkylsulfonamido, dinižšíalkylaminosulfonyl a trifluormethylsulfonamido; nebo 2-pyridinyl s jedním methylovým substituentem; R^4 je vodík nebo methyl; a R^5 je vodík, 4-pyridinyl, benzyl, fenyl nebo fenyl s jedním nebo dvěma substituenty zvolenými nezávisle ze skupiny zahrnující halogen, nižší alkyl, nižší alkoxy, nižší alkylthio, nižší alkylsulfonyl, nižší alkylsulfonamido a hydroxy; a R^6 je vodík nebo 6- nebo 8-methylsulfonamidová skupina.

Zvlášť výhodné složení jsou:

4,5-dihydro-3-[(4-methansulfonamidofenoxy)methyl]-4-methyl-1-(4-chlorfenyl)-1H-2,4-benzodiazepin;

4,5-dihydro-3-[(4-methansulfonamidofenoxy)methyl]-4-methyl-1-(4-methoxyfenyl)-1H-2,4-benzodiazepin;

4,5-dihydro-3-[(4-methansulfonamidofenylsulfonyl)methyl]-4-methyl-1-(4-chlorfenyl)-1H-2,4-benzodiazepin;

4,5-dihydro-3-[(4-methansulfonamidofenoxy)methyl]-4-methyl-1-(4-methylthiofenyl)-1H-2,4-benzodiazepin.

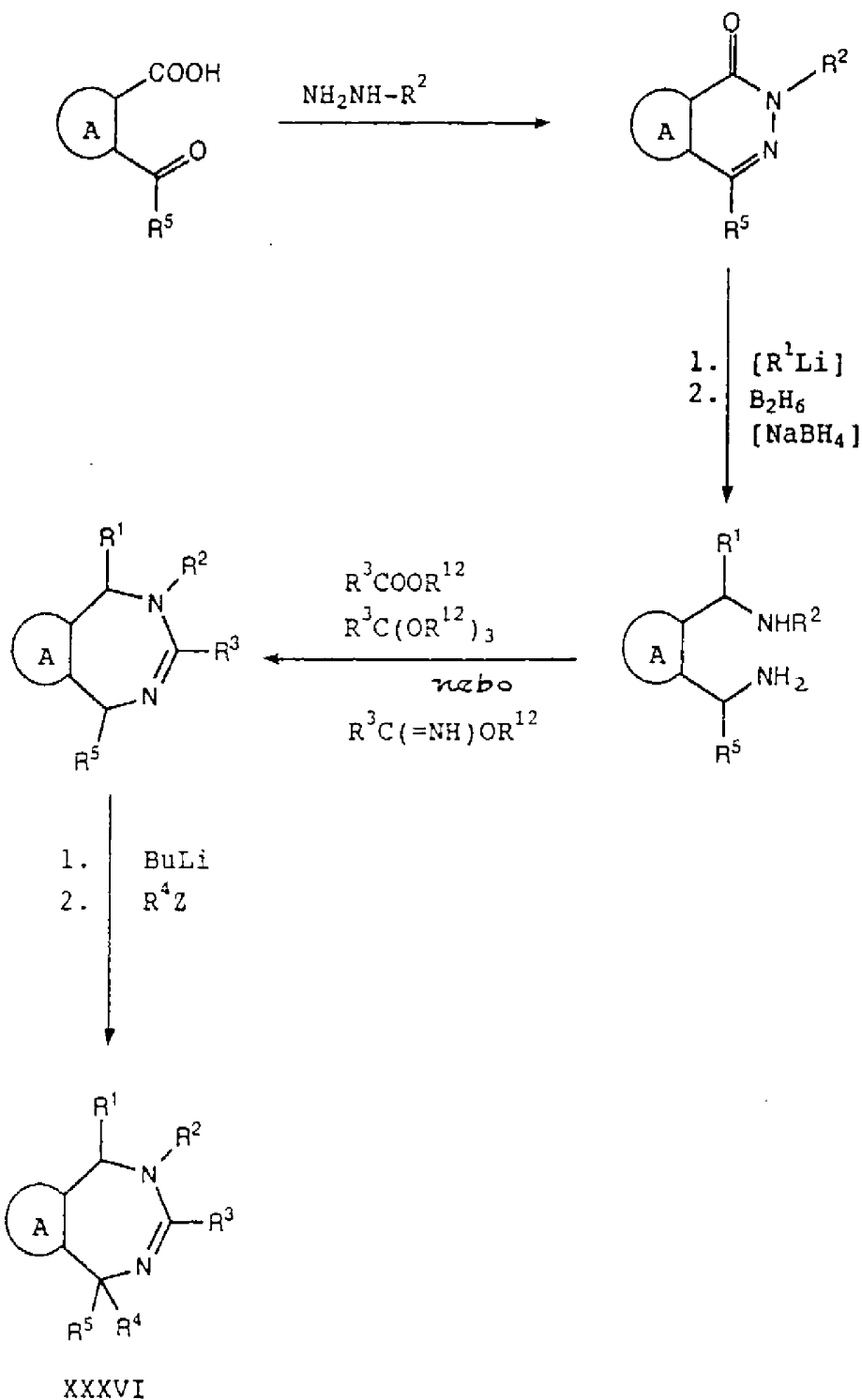
Dalšími výhodnými sloučeninami v tomto redukováném rozsahu jsou ty, kde Ar je thienylová skupina zejména kde R^1 je vodík, R^2 je nižší alkyl, R^3 je $-(CH_2)_m-X_n-R^8$, kde m je 1 nebo 2, n je 0, R^8 je fenyl s jedním nižšíalkylsulfonamidosubstituentem; R^4 je vodík, R^5 je fenyl.

Výhodněji R^2 je methyl a R^8 je 4-methylsulfonamidofenyl.

Zvlášť výhodnými sloučeninami jsou 4,5-dihydro-4-methyl-1-fenyl-3-[(4-methansulfonamidofenoxy)methyl]-1H-thieno[2,3-e]-2,4-diazepin a 4,5-dihydro-4-methyl-1-fenyl-3-[2-(4-methansulfonamidofenyl)ethyl]-1H-thieno[2,3-e]-2,4-diazepin.

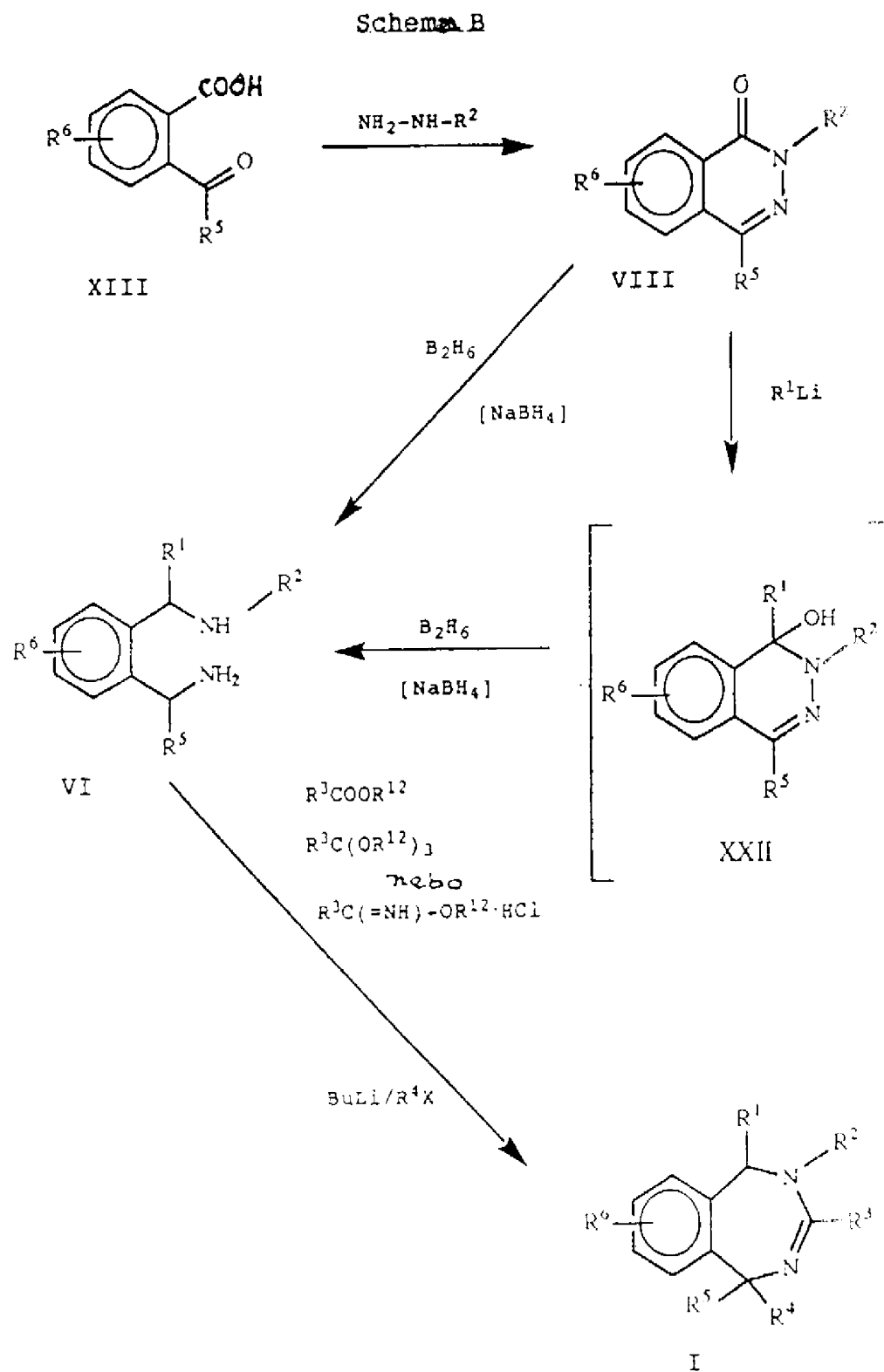
Obecná syntéza sloučenin tohoto vynálezu sdílejících obecný vzorec XXXVI může být načrtnuta tak, jak je znázorněno v schematu A.

Schemu A



To je podrobněji znázorněno ve schematu B₁, kde A je fenyl nebo R^6 -substituovaný fenyl, přičemž R^6 je jeden nebo 2 substituenty zvolené ze skupiny zahrnující vodík, amino, nižší alkyl,

nižší alkoxy, halogen, nitro, a nižší-alkylsulfonamido, čímž se získá konečný produkt vzorce I:



Vhodně substituovaná gama-oxokyselina vzorce XIII se nechá zreagovat s vhodně substituovaným hydrazinem, čímž se vytvoří ftalazinon X(VIII.) V případě, kdy je požadováno, aby R^1 byl jiný než vodík, nechá se ftalazinon zreagovat s mírným přebytkem vhodné alkyl nebo aryllithiové sloučeniny v inertním rozpouštědle výhodně tetrahydrofuranu /THF/ při -78° až 0°C , výhodně při asi -65°C a výsledný adukt se redukuje, jak je dále popsáno, bez izolace. V případě, kdy R^1 je vodík, ftalazinon (VIII) se redukuje přímo na diamin (VI) s 3,5 až 9,0 ekvivalenty diboranu v inertním rozpouštědle, výhodně THF, při 20 až 100°C , výhodně 67°C . Může se přidat katalytické množství tetrahydroboritanu sodného a trochu diglymu.

Diamin (VI) může být kondenzován jedním ze tří způsobů, čímž se vytvoří benzodiazepin (I, $R_4=\text{H}$):

- (1) volné báze diaminu v kyselině octové se zpracuje s 5 až 7 ekvivalenty příslušného ortoesteru $R^3\text{C}(\text{OR}^{12})_3$ při 0 až 50°C , výhodně 25°C nebo se dvojkyseelinová sůl diaminu, výhodně dihydrochloridové sůl v inertním rozpouštědle zpracuje s 1 až 7 ekvivalenty příslušného ortoesteru plus jedním až dvěma ekvivalenty slabé báze, výhodně octanu sodného nebo draselného;
- (2) dvojkyseelinová sůl diaminu (VI) výhodně dihydrochloridové sůl, v inertním rozpouštědle, výhodně methanolu, se zpracuje s 2 až 3 ekvivalenty příslušného iminoetherhydrochloridu a asi 2 ekvivalenty slabé báze, výhodně octanu sodného při 0 až 60°C , výhodně 25°C , nebo s volnou bází diaminu (VI) v inertním rozpouštědle, výhodně methanolu, se zpracuje s 2 až 3 ekvivalenty příslušného iminoetherhydrochloridu a 2 až 3 ekvivalenty slabé kyseliny, výhodně kyseliny octové při 0 až 60°C , výhodně 25°C nebo

(3) dianin nebo dvojkyselinové sůl dianinu, výhodně dihydrochloridové sůl v inertním rozpouštědle, výhodně toluenu nebo sulfolanu nebo jejich směsi, se zpracuje s mírným přebytkem než jsou 2 ekvivalenty trimethylaluminia až 4,5 ekvivalenty triethylaluminia při -30°C až do teploty varu použitého rozpouštědla, výhodně při -30°C až $+110^{\circ}\text{C}$, nebo s 2,5 až 3,5 ekvivalenty triisobutylaluminia při teplotě v rozmezí kolem teploty místnosti až teploty varu použitého rozpouštědla, načež následuje zpracování s 1 až 1,5 ekvivalenty nižšího alkylesteru příslušné kyseliny ($\text{R}^3\text{CCOR}^{12}$), kde R^{12} výše uvedený je methyl nebo ethyl.

V případě, kdy se požaduje, aby R^4 byl jiný než vodík, může se diazepin ($\text{I}, \text{R}_4 = \text{H}$) nechat zreagovat se silnou bází jako je butyllithium a výsledný anion se nechá zreagovat s příslušným elektrofilem.

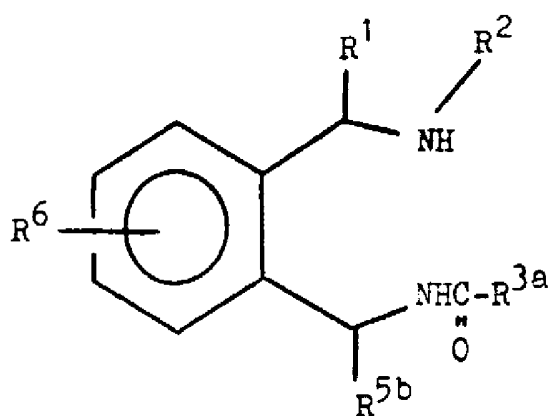
Je však třeba ocenit, že všechny popsané reakce pro sloučeniny vzorce XXXVI, kde A je fenylový kruh, jsou stejné aplikovatelné na sloučeniny, kde A je jiný než fenyl. Výchozí materiály jsou rovněž komerčně dostupné nebo známe v dosavadním stavu techniky.

Sloučeniny vzorce V, což je podskupina benzodiazepinů vzorce I, mohou být připraveny uzavřením kruhu anionemidů. Monosůl anionemidu KKVII nebo KKVIII, výhodně monohydrochlorid v inertním rozpouštědle, výhodně toluenu, se zpracuje s mírným přebytkem, výhodně asi 1,1 ekvivalentů triethylaluminia při 0°C až 150°C , výhodně asi 110°C , čímž se vytvoří benzodiazepin vzorce V, kde R^3a je $(\text{C}^a)_p - (\text{CH}_2)_m - (\text{K}^a)_n - \text{R}^b$, kde

Y^a je -O-, -S- nebo $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{-CH-} \end{array}$; a

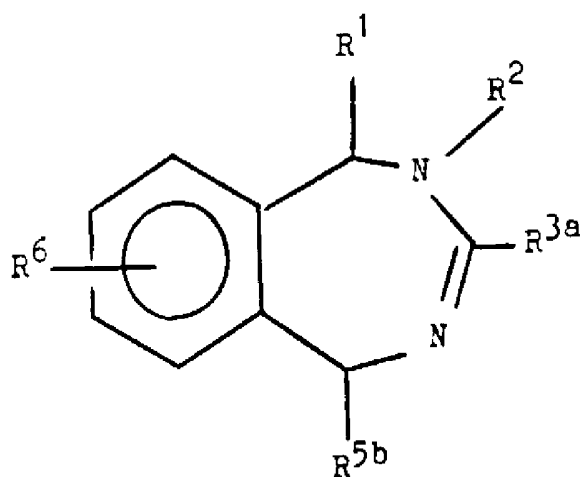
X^a je -S-, -C-, -SO₂- nebo -CH=CH-; a

R^{5b} je vodík, nižší alkyl, naftyl, thienyl, pyridinyl, benzyl, fenyl nebo fenyl s 1 nebo 2 substituenty zvolenými nezávisle ze skupiny zahrnující nižší alkyl, nižší alkoxy a halogen.

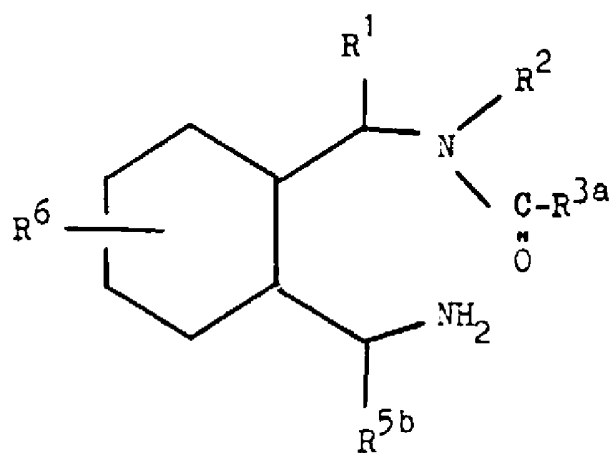


XXVII

nebo $\xrightarrow{\text{AlMe}_3}$

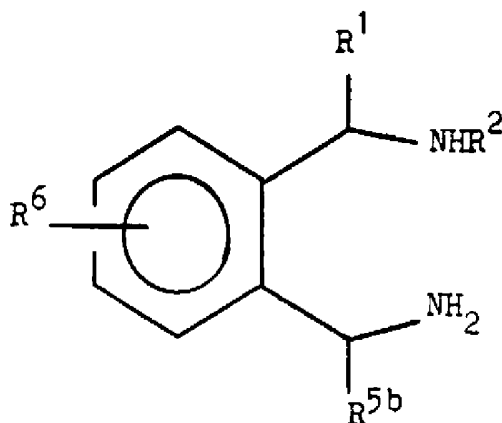


V



XXVIII

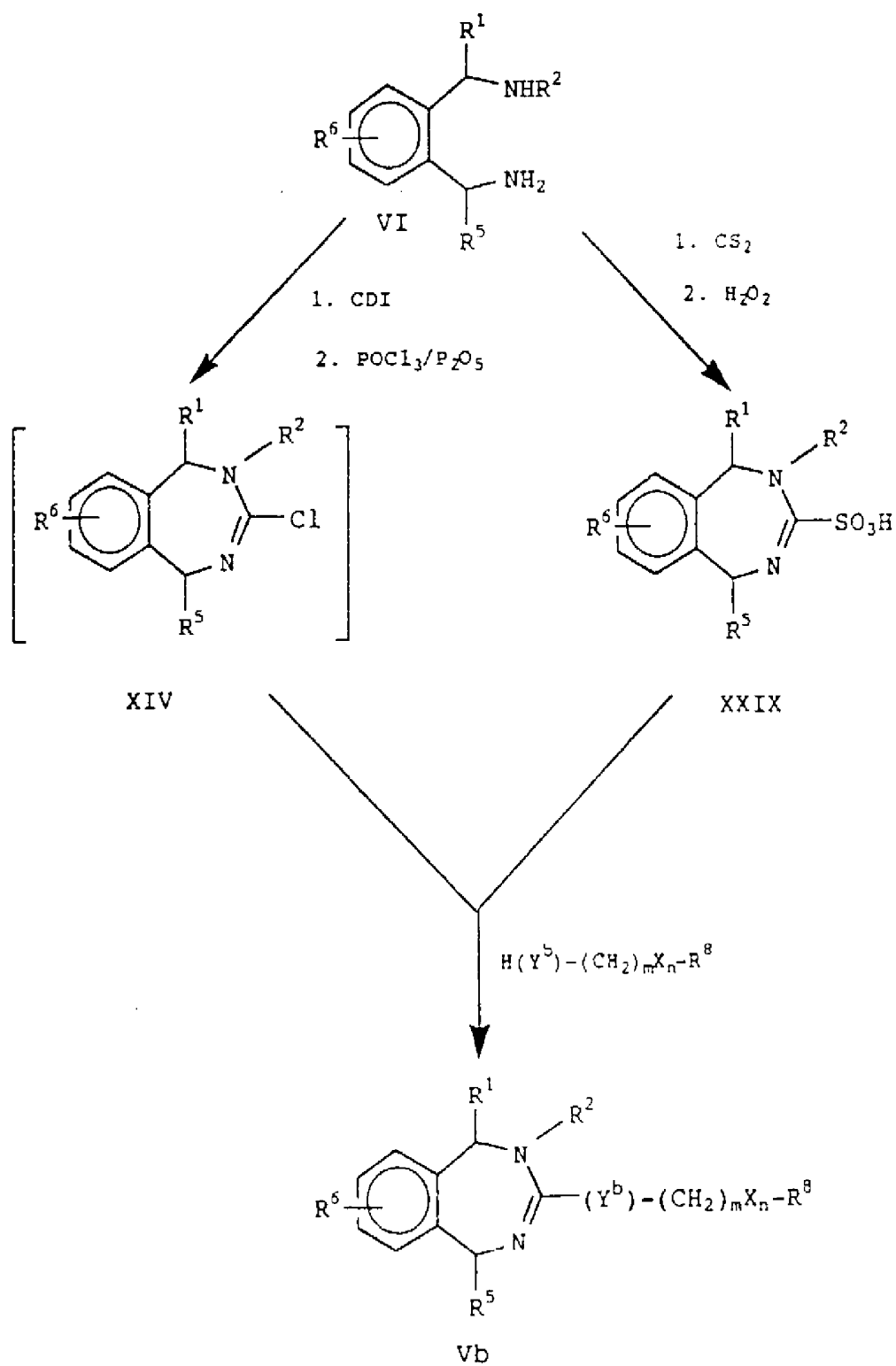
Aminoamidy vzorce XXVII mohou být získány tak, jak je popsáno v příkladech 177 až 184 neúplnou cyklizací nebo jak je popsáno v obecné metodě U hydrolytickým štěpením benzodiazepinů. Aminoamidy XXVII nebo XXVIII nebo směsi těchto dvou mohou být také získány postupy dobře známými v dosa-
vedním stavu techniky pro kondenzaci kyselin vzorce $R^{3a}COOH$ s aminy vzorce VI d.



VI d

V případě sloučenin vzorce I, kde p (v R^3) je 1 a Y^b je -NH-, -S- nebo -C-, mohou být tyto sloučeniny připraveny alternativní cestou z diazinu VI znázorněnou ve schématu C.

Scheme C



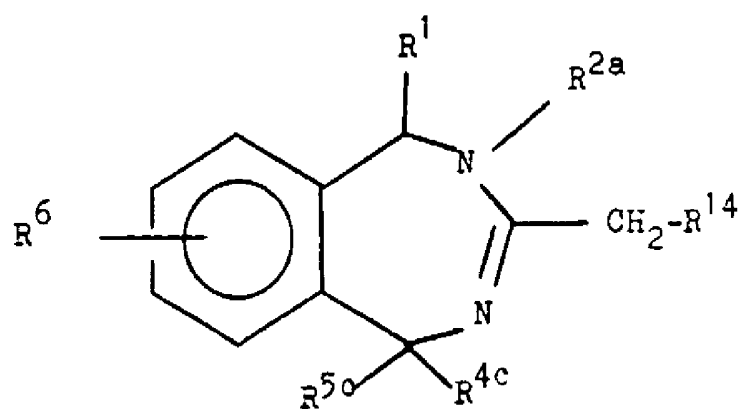
Diamin (VI) se nechá zreagovat s karbonyldiimidazolem (CDI) v inertním rozpouštědle, výhodně chloroformu, při okolní teplotě, čímž se vytvoří benzodiazepin-3-on, který se nechá zreagovat s velkým přebytkem, výhodně asi 13 ekvivalenty oxychloridu fosforu a výhodně asi 0,25 ekvivalenty oxidu fosforečného, čímž se vytvoří 3-chlorbenzodiazepin (XIV). Tento 3-chlorbenzodiazepin se pak nechá zreagovat, obvykle bez izolace, s příslušným nukleofilem $R^2X_n(CH_2)_m(Y^b)H$, čímž se vytvoří benzodiazepiny struktury Vb.

Alternativně se diamin(VI) nechá zreagovat s výhodně asi 1 ekvivalentem sírouhlíku v inertním rozpouštědle, výhodně 2-propanolu, při 0° až $100^\circ C$, výhodně při asi 20° až $85^\circ C$ a výsledná karbamodithiová kyselina se zpracuje s katalytickým množstvím kyseliny, výhodně chlorovodíkové kyseliny v inertním rozpouštědle, výhodně ethanolu, při 0° až $100^\circ C$, výhodně při asi $78^\circ C$, čímž se vytvoří tetrahydrobenzodiazepin-3-thion. Tento thion se oxiduje mírně více než 3 ekvivalenty 30%ního hydrogenperoxidu podle postupu Marynoffa a kol. (J.Org.Chem. 51, 1882 /1986/), čímž se vytvoří sulfonová kyselina XXIX. Tento sulfonát může pak být nahrazen příslušným nukleofilem jako dříve, případně v inertním rozpouštědle při 0° až $100^\circ C$. Příklad 153 ilustruje alternativní nízkovýtěžkovou konverzi thionu na sloučeniny formule Vb.

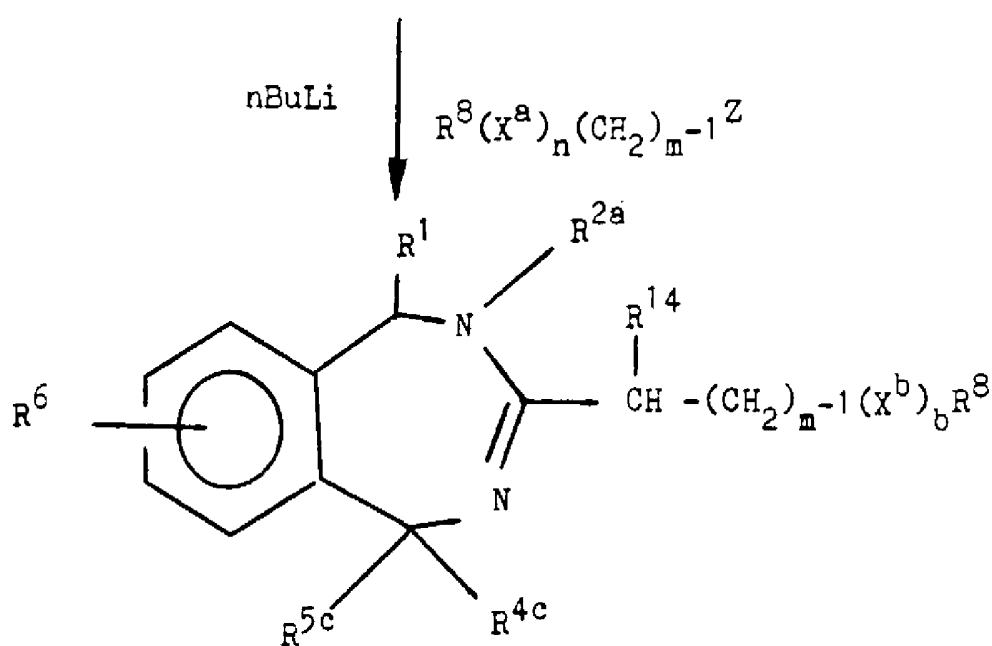
V případě, kdy všechny substituenty R^2 , R^4 a R^5 jsou jiné než vodík, podskupina sloučenin vzorce VII, kde R^3 je připojen k benzodiazepinovému kruhu přes uhlík (to je p v R^3 je 0 a R^3 je $-CH_2(CH_2)_{m-1}X_nR^2$ nebo p je 1 a Y je $\begin{matrix} CH_3 \\ | \\ -CH \end{matrix}$) může být alternativně provedena zpracováním sloučeniny vzorce VIIa, kde R^{14} je vodík nebo metyl v inertním rozpouštědle, výhodně THF při -78° až $+25^\circ C$ s mírným přebytkem,

výhodně asi 10 až 20 % silné báze, výhodně n-butyllithia, načež následuje mírný přebytek, výhodně 10 až 50 % příslušného elektrofilu.

Elektrofil může mít vzorec $R^8-(X^a)_n-(CH_2)_{m-1}-Z$, kde Z je skupina, která se snadno nahradí aniontem jako je halogen, sulfid, sulfonát, ester atd. nebo v případě, kdy $m-1$ je 0, může vzít formu aldehydu, ketonu nebo iminu, takže adice aniontu k elektrofilu následovaná zchlazením se zdrojem protonu vede k úplné adici složek VIIa k elektrofilu.



VIIa



VII

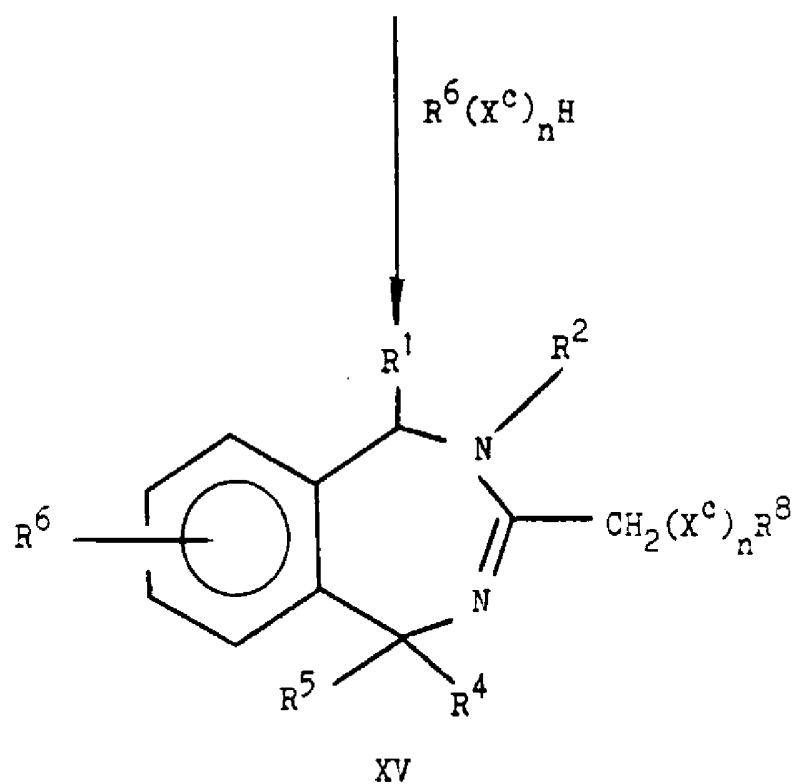
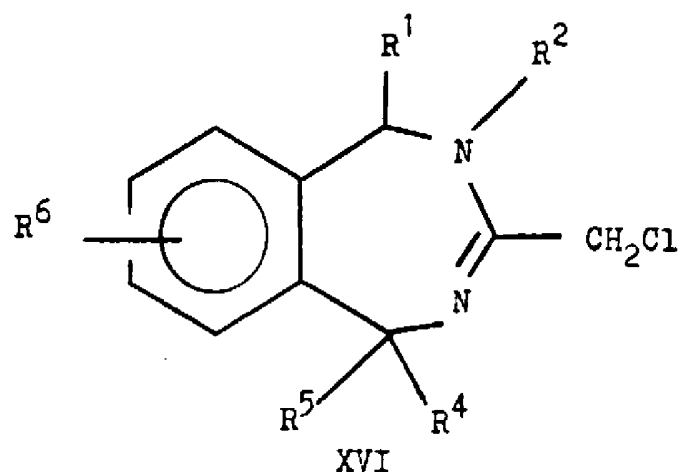
Ve výše uvedených vzorcích R^{2a} je nižší alkyl, benzyl, fenyl nebo fenyl substituovaný halogenem, nižším alkylem nebo nižším alkoxy,

R^{4c} je nižší alkyl, allyl nebo nižší alkoxynižšíalkyl,

R^{5c} je fenyl nebo fenyl s 1 nebo 2 substituenty zvolenými nezávisle ze skupiny zahrnující nižší alkyl, nižší alkoxy nebo halogen a

X^b je $-S-$, $-O-$, $-SO_2-$, $\begin{smallmatrix} OH \\ | \\ -CH- \end{smallmatrix}$, $\begin{smallmatrix} NH_2 \\ | \\ -CH- \end{smallmatrix}$, $\begin{smallmatrix} O \\ || \\ -C- \end{smallmatrix}$ nebo $-CH=CH-$.

V případech, kde R^3 je připojen k benzodiazepinu pomocí heteroatommethylenové spojky (XV), to je R^3 je ve formě $-CH_2(X^c)_nR^e$, kde X^c je $-S-$, $-O-$ nebo $-SO_2-$ (to je ve vzorci XXXVI X je $-S-$, $-O-$ nebo $-SO_2-$, p je 0, m je 1 a n je 1, když R^e je nižší alkyl, fenyl nebo substituovaný fenyl nebo n je 0, když R^e je amino nebo N-připojený heterocykl) mohou být tyto sloučeniny vhodně syntetizovány z odpovídajících chlormethylových látek (XVI).



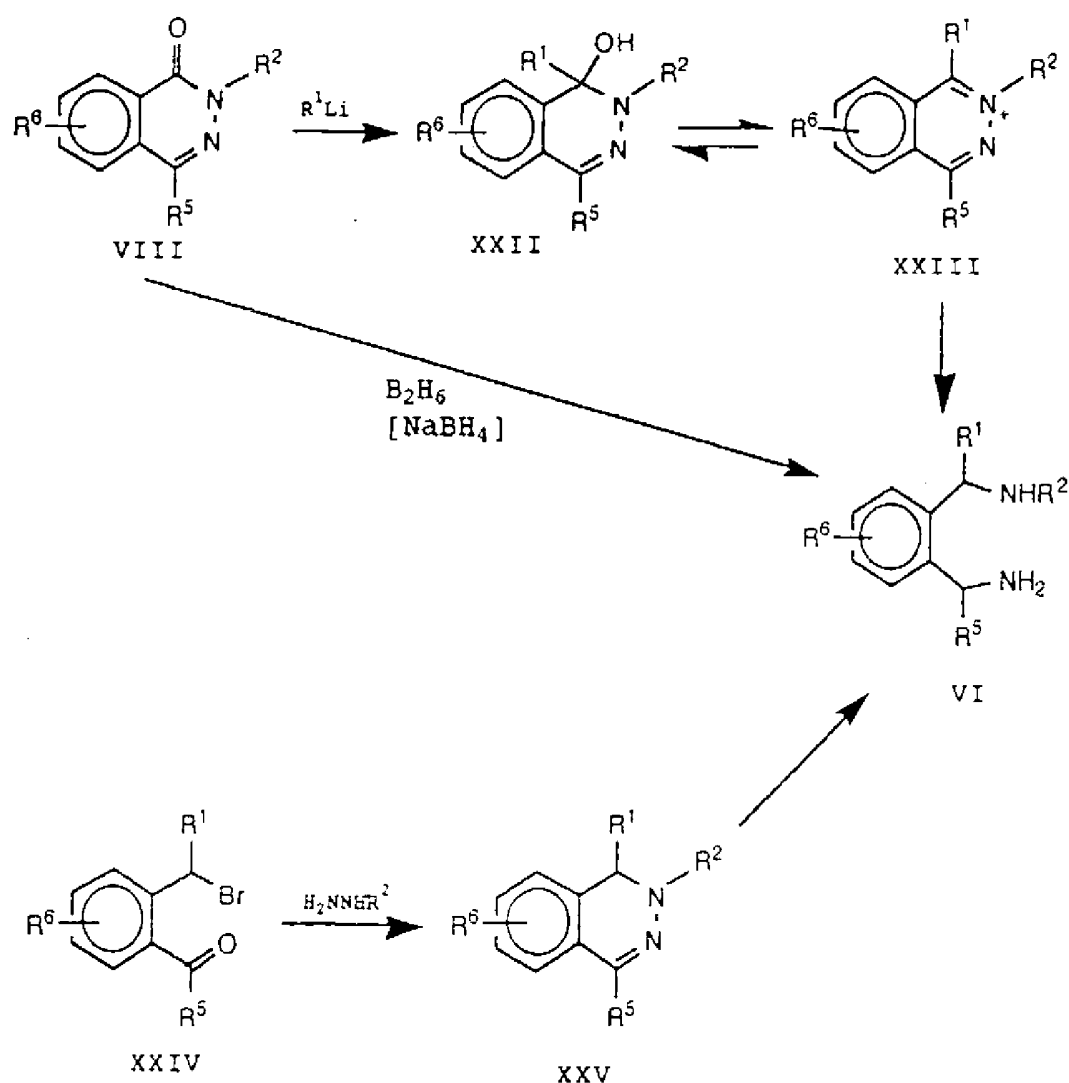
3-chlormethyl-2,4-benzodiazepin (XVI) v inertním rozpouštědle, výhodně chloroformu, když je heteroatom dusík a methanolu nebo acetonitrilu, když je heteroatom síra, se upravuje s 1 až 3 ekvivalenty $R^6(X^c)_nH$ sloučenin při $0^\circ C$ až $100^\circ C$, výhodně při 25° až $65^\circ C$. Chlormethylbenzodiazepin (XVI) může být syntetizován také s diazinu (VI) kondenzací ethyl-2-chloroethanimidátu nebo v případě, kdy všechny

substituenty R^2 , R^4 a R^5 jsou jiné než vodík, pak chlor-methylbenzodiazepin (XVI) může být syntetizován z odpovídajícího 3-methylbenzodiazepinu enantiomerní formací jak je popsáno v předcházejícím odstavci a ochlazením asi 1,1 ekvivalenty hexachlorethanu.

Gama-chokyseliny vzorce XIII, ftalazinony vzorce VIIA, diaminy vzorce VI, aminosamidy vzorce XXVII, aminosamidy vzorce XXVIII, aminy vzorce VII a ftalaciny vzorce XXII jsou komerčně dostupné nebo jsou známy /viz př. Johnson a Schlegel ve zveřejněné evropské patentové přihlášce 475527/ a tak mohou být připraveny postupy * známými v dosavadním stavu techniky nebo mohou být připraveny jak je dále popsáno.

Sloučeniny vzorce VI mohou být připraveny redukcí a štěpením ftalazinonů a ftalazinů, jak je znázorněno ve schématu F.

Schema F



Ftalazinon vzorce VIII se nechá zreagovat se 3,5 až 9,0 ekvivalenty diboranu v inertním rozpouštědle, výhodně THF při 20 ° až 100 °C, výhodně při 67 °C, čímž se vytvoří diaminy vzorce VI, kde R^1 je vodík. Může být přidáno katalytické množství ^{hydro}tetraboritanu sodného v diglymu.

Když je třeba, aby R^1 byl jiný než vodík, mohou být ftalaziny vzorců XXII, XXIII a XXV redukovány podobným způsobem. Ftalaziny XXII a XXIII mohou být získány z odpovídajících ftalazinonů reakcí s vhodným alkylolithiem nebo aryllithiem v inertním rozpouštědle, výhodně THF, při $+78^{\circ}$ až 0°C , výhodně při asi -65°C .

Výsledný ftalazin může existovat jako hydroxyftalazin XXII nebo může spontánně eliminovat složky vody, čímž se vytvoří ftalaziniové druhy vzorce XXIII. Ftalaziny vzorce XXV mohou být syntetizovány kondenzací příslušného hydrazinu s gama-halogenketonem, výhodně gama-bromketonem.

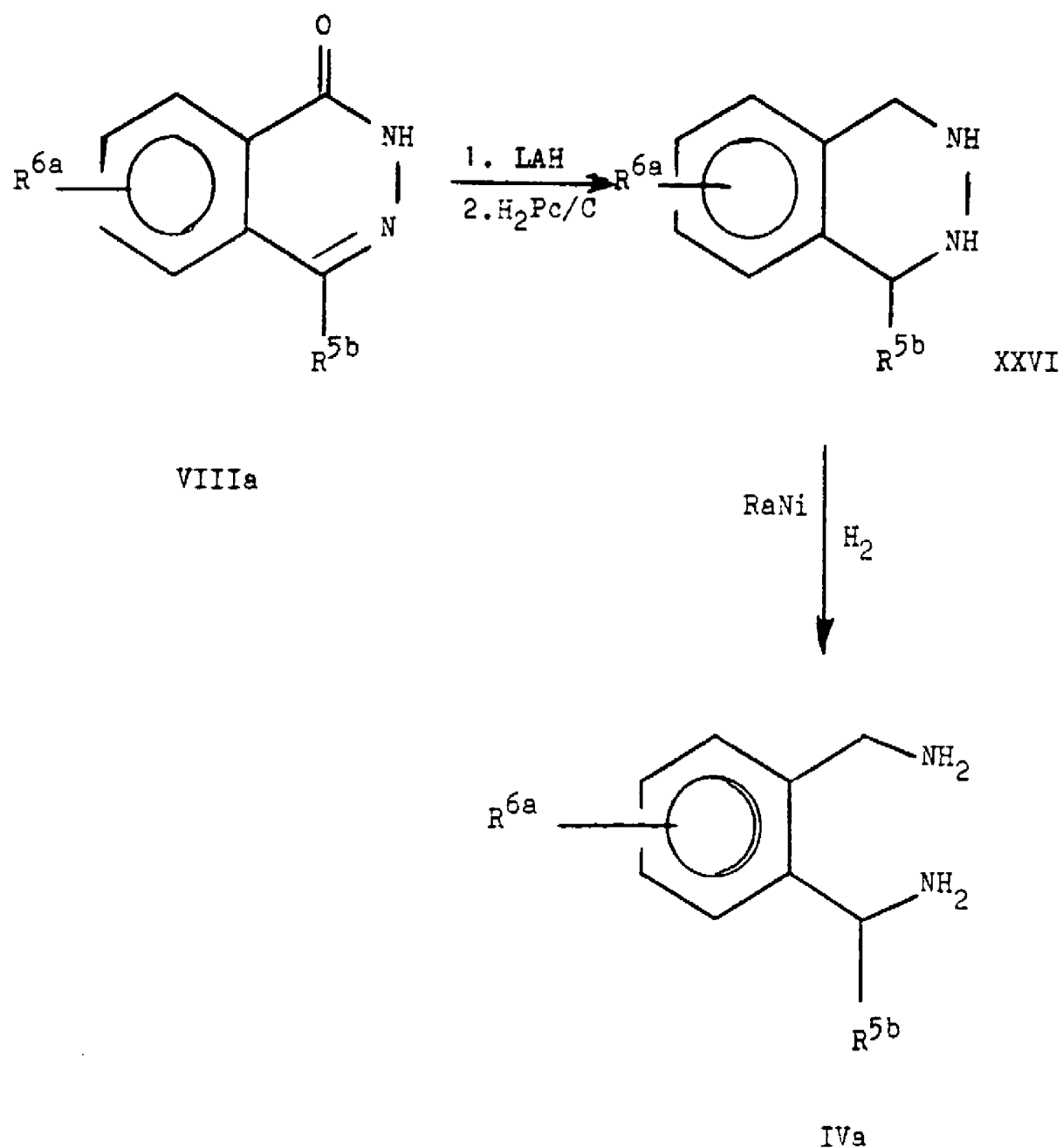
Diaminy vzorce VI, kde R^1 je vodík, mohou být také připraveny

(a) zpracováním azinamidu vzorce XXVII, kde $R^{5b}=R^5$, s přebytkem příslušné kyseliny jako je kyselina sírová nebo kyselina chlorovodíková nebo směs těchto kyselin, při teplotě kolem teploty místnosti až do teploty varu kyseliny nebo směsi kyselin; nebo

(b) zpracováním benzdiazepinu vzorce I, kde R^4 =vodík, s přebytkem ethylendiaminu v inertním rozpouštědle jako je toluen, nebo nezředěné, při teplotě v rozmezí kolem teploty místnosti až do teploty varu použitého rozpouštědla.

V případě, kdy ve vzorci VIII je R^2 vodík, je jednoduchá redukce diboranem, jak bylo výše popsáno, tak rovněž, že může být méně praktická než tříšťančová redukce, kde ve vzorcích R^{6a} je jeden nebo dva substituenty zvolené ze skupiny zahrnující vodík, nižší alkyl, nižší alkoxy a halogen.

Schema G



Etalazinon VIIa se zpracuje s asi 2 ekvivalenty
aluminiumhydridového redukčního prostředku, výhodně lithi-
umaluminiumhydridu, v inertním rozpouštědle, výhodně THF
při 20 °C až 120 °C, výhodně asi 65 °C.

Výsledný dihydroftalazinon se nechá zreagovat s vodíkem v inertním rozpouštědle, výhodně nižším alkanolu, nebo výhodněji ethanolu, v přítomnosti palladiového katalyzátoru při 20 ° až 60 °C, výhodně při 40 ° až 50 °C, výhodně při a tlaku asi 0,3 MPa. Výsledný tetrahydroftalazin (XXVI) se nechá zreagovat s vodíkem v inertním rozpouštědle, výhodně methanolu v přítomnosti Raney niklu jako katalyzátoru při 20 ° až 80 °C, výhodně asi 65 °C, výhodně při asi 0,3 MPa tlaku.

Je třeba poznamenat, že mnohé sloučeniny tohoto vynálezu jsou asymetrické na C-1 uhlíku benzodiazepinu nebo benzodiazocinu. V některých případech může být výhodné použít 1 nebo druhý enantiomer pro léčení arytmie. Jednotlivé enantiomery mohou být syntetizovány z chirálních výchozích materiálů nebo racemáty mohou být rozštěpeny dobře známými způsoby v do-
savadním stavu techniky jako je chromatografie na chirálních médiích nebo rekrytalizace diastereomerních solí.

Jednotlivé chemické přeměny, které jsou konvenční a dobře známé odborníkům v oboru chemie, mohou být použity pro provádění změny funkčních skupin u sloučenin tohoto vynálezu. Například katalytické redukce arylnitrosloúčenin umožňuje získat odpovídající arylaminy; dealkylace aryletherů umožňuje získat odpovídající fenoly; a zpracování arylaminů s nižšími alkylsulfonylhalogenidy a umožňuje získat odpovídající sulfonamidy.

Sloučeniny tohoto vynálezu jsou účinné jak ve formě volné báze, tak ve formě adičních solí s kyselinami, a obě formy patří do rozsahu tohoto vynálezu. Adiční soli s kyselinami jsou v některých případech vhodnější formou použití a v některých případech v praxi se používají solné formy rovné použití formy basicke.

Kyseliny, které mohou být použity pro přípravu adičních solí s kyselinami, zahrnují výhodně ty, které produkují, když jsou kombinovány s volnou bází, lékařsky akceptovatelné soli, to je soli, jejichž anionty jsou relativně neškodné pro živočišný organismus při lékových dávkách těchto solí tak, že výhodné vlastnosti vlastní volné bázi nejsou rušeny postranními účinky připsatelnými aniontům.

Při provádění tohoto vynálezu je vhodné vytvářet hydrochloridové, fumarátové, toluensulfonátové, hydrogensulfátové, methynsulfonátové nebo maleátové soli. Avšak další příslušné medicínálně přijatelné soli v rozmezí tohoto vynálezu jsou ty, které jsou odvozeny od jiných minerálních a organických kyselin.

Adiční soli s kyselinou těchto basických sloučenin se připraví buď rozpouštěním volné báze ve vodném alkoholickém roztoku obsahujícím příslušnou kyselinu a izolací soli odpařením tohoto roztoku, nebo reakcí volné báze a kyseliny v organickém rozpouštědle, přičemž v tomto případě se přímo oddělují soli, sráží se druhým organickým rozpouštědlem nebo může být získána koncentrací roztoku. Ačkoli lékařsky přijatelné soli basických sloučenin jsou výhodné, všechny adiční soli s kyselinami jsou v rozsahu tohoto vynálezu. Všechny adiční soli s kyselinami jsou užitečné jako zdroje volné báze, dokonce i když příslušná sůl jako taková se požaduje jen jako mezi-produkt jako například když se sůl vytváří jen pro účely čištění nebo identifikaci nebo když se použije jako mezi-produkt při přípravě medicínálně akceptovatelné soli postupy iontové výměny.

Struktury sloučenin tohoto vynálezu byly stanoveny způsobem syntézy, elementární analýzou a infračervenou nukleární magnetickou rezonancí a hmotnostní spektroskopií.

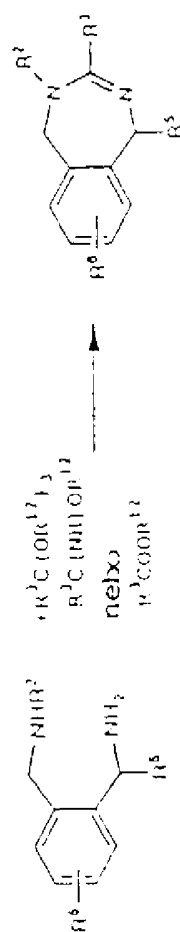
Postup reakcí a identita a homogenita produktů byly hodnoceny tenkovrstvou chromatografií (TLC) a vysokotlakou kapalinovou chromatografií (HPLC). Výchozí materiály jsou buď komerčně dostupné nebo mohou být připraveny postupy dobře známými v dosavadním stavu techniky.

Příklady provedení

V následujících postupech jsou teploty tání uvedeny ve stupních Celsia a jsou nekorigovány.

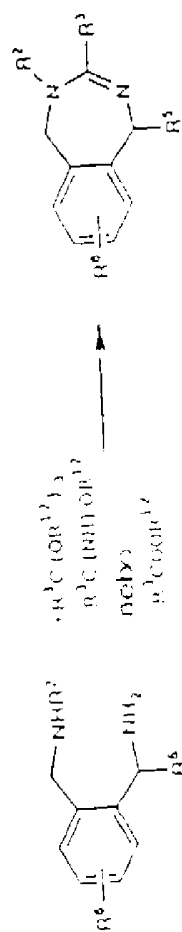
V příkladech, které následují, Me je methyl, Et je ethyl, Ph je fenylo, Bzl je benzyl, iPr je isopropyl, tBu je terciární butyl, OAc je acetyl, THF je tetrahydrofuran, hex je hexan, IPA je isopropylanin, DMF je dimethylformamid a TMS je trimethylsilyl.

TABULKA A



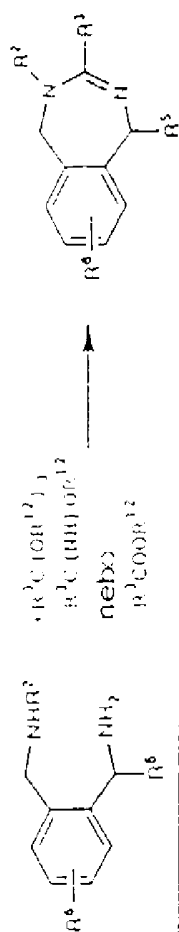
příklad číslo	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	metoda	výtěžek %	teplota tání °C	sůl	rekrytaliz. z
1	Me	Ph	Ph	H	A	63	114-115	volná báze	hexan
2	Me	Me	Ph	H	A	27	177-178	maleat	MeCN
3	Me	Et		H	B	26	213-215	HCl	MeCN
4	1Pr	Et	Ph	H	C	71	232-234	HCl	EtOAc/ether
5	Bz-1	Et	Ph	H	C	37	222-224	HCl H ₂ O	EtOH/MeCN/ether
6	Me	-CH ₂ Cl	Ph	H	D	30-95	129-131	H ₂ O	tBuOMe/hexan
7		Et	Me	H	A	59	207-209	HCl	EtOH/tBuOMe

TABULKA A



príklad číslo	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	metoda	výtěžek %	teplota tání °C	sůl	rekrytaliz. z
1	Me	Et	Ph	H	A	40	198-200	HCl	MeCN/tBuOMe
2							163-165	maleat	acetone
3							98-100	volná báze	iPrOAc
4							201-202	1 fumarat	acetone
5							178-179	toluen sulfonat	iPrOH
6							172-174	methan sulfonat	EtOAc
7	Me	H	Ph	7,8-dioxo	A	48	148-150	maleat	EtOAc/MeCN
8	Me	nPr	Ph	H	A	49	218-221	HCl	MeCN/tBuOMe

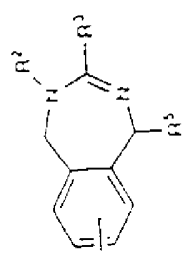
TABULKA A



príklad číslo	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	metoda	výtěžek %	teplota tání °C	sůl	rekrytaliz. z
11	Me	nBu	Ph	H	A	46	212-214	HCl	MeCN/tBuOH
12	CH ₃ CH ₂ OMe	Et	Ph	H	A	44	186-189	HCl	iPrOH/tBuOH
13	Me	CH ₃ CH ₂ -cC ₆ H ₁₁	Ph	H	B	80	146	HCl	MeCN/ether
14	Me	-(CH ₂) ₄ CH ₃	Ph	H	D	27	197-198	HCl	acetone/ether
15	H	-CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	H	D	90	148-149	VO). H ₂ SO ₄	CH ₂ Cl ₂ /hexan
16	Me	Et	Ph	6-F	A	50*	152-154	maleat	MeOH/ether
17	Me	Et	Ph	7-F	A	53*	185-187	maleat	MeOH/ether
18	Me	Et	Ph	8-F	A	69	158-161	maleat	MeOH/ether

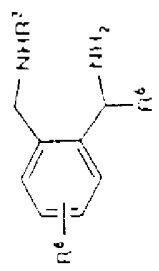
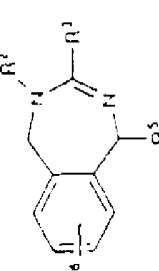
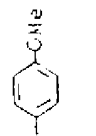
* přes dva stupně

Tabulka A

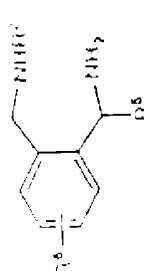
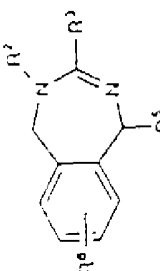
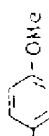
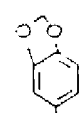
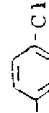


příkl. číslo	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	metoda	výtěžek %	teplota tání °C	sůl	rekrytaliz. z
19	Me	Et		H	A	48	145-148	---	EtOH
21	Me	iPr	Ph	H	B	60	79-80	---	Et ₃ N/pentan
22	Me	Oct	Ph	H	B	79	236-237	HCl	MeCN
23	iPr	PhCH ₂ CH ₂	Ph	H	E	73	150-153	maleat	acetone/ether
24	iPr	Me	Ph	H	E	56 71	165-166 130-132	maleat Vio[111] 1,6,20 EtOAc/hexan	acetone/ether
24	iPr	nBu	Ph	H	E	78	100-109	maleat hemihydrat	acetone/ether MeCN/tBuOMe
25	Me	PhCH ₂ CH ₂	Ph	H	D	50	110-123	HCl	MeCN/ether
25					F	52	132-133	MeCN	MeCN

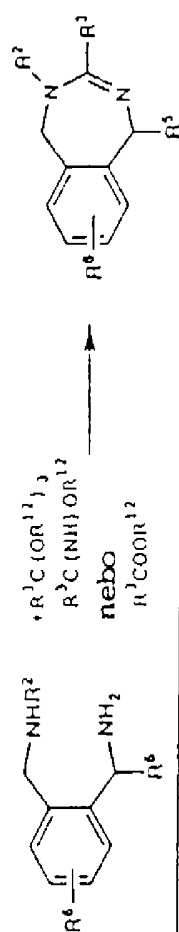
TABULKA A

Příklad číslo	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	metoda výtěžek g	teplota tání °C	sůl	rekrytaliz. z
								
26	Ph	Me	Me	H	A	89-92	HCl	EtOH/tBuOMe
27	Ph	Et	Me	H	A	207-208	HCl	MeCN/tBuOMe
28	Me	Me		H	A	185-187	maleat	EtOH/tBuOMe
29	Me	Ph		H	A	146-148	volné báze	MeCN
30	Me	Me		H	A	235-237	HCl	MeCN/tBuOMe
31		Me	Me	H	A	241-243	HCl	MeCN/tBuOMe
32	Me	Et	Ph		A	149-151	volné báze	florisil EtOAc/IPA Chromatog.

TABULKA A

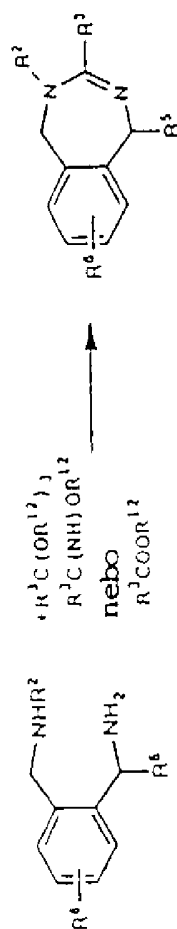
Příkl. č.	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶ nebo R ⁷ COOR ¹²	metoxla	výtěžek %	teplota tání °C	sůl	rekrytaliz. z
 → 									
20	Me	Et	Ph	9-Me	A	49-53	49-53	V. 100 H ₂ O	florisil EtOAc/IPA Chromatog
21	Me	-(CH ₂) ₇ CH ₃	Ph	H	D	58	159-161	HCl	MeCN/ether
22	Me	CH ₂ CH ₂ - 	Ph	H	D	53	131-133	HCl	MeOH/ether
23	Me	Et		H	A	58	133-135	maleat	MeCN/tBuOMe
25	Me	-CH ₂ O- 	Ph	H	D	33	196-198	HCl	EtOH/ether
36	Me	-CH ₂ O- 	Ph	H	D	14	166-168	HCl 3H ₂ O	EtOH/ether
40	Me	-CH ₂ O- 	Ph	H	D	17	225-226	HCl	EtOH/ether

TABULKA A



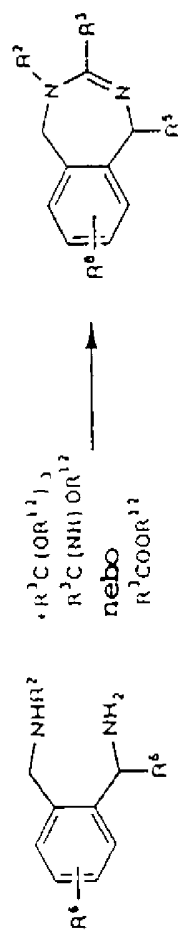
Příklad číslo	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	metoda	výtěžek %	teplota tání °C	sůl	rekrytaliz. z
41	Me	Et		H	G	23	249-251	fumarat	EtOH/ether
42	Me	-CH ₂ OPh	Ph	H	G	74	153-155	HCl	EtOH/ether
43	Me	-(CH ₂) ₃ Ph	Ph	H	E	79	101-106	fumarat	EtOH/ether
44	CH ₂ CH ₂ OMe	Ph	Ph	H	A	70	170-172	maleat	
45	CH ₂ CH ₂ NEt ₂	Me	Ph	H	A	24	154-156	2 maleat	MeCN
46	CH ₂ CH ₂ NEt ₂	H	Ph	H	A	18	145-147	2 maleat	MeCN acetone tBuOMe
47		H	Ph	H	A	27	175-177	2 maleat	EtOH

TABULKA A



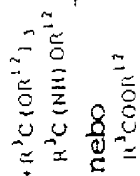
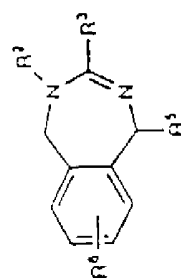
..příklad číslo	R ²	R ³	B ⁵	R ⁶	metoda výtěžek %	teplota tání °C	sůl	rekrytaliz. z	
48		Me	Ph	II	A	15	167-169	2 maleat	MeCN/tBuOMe
49	Me	H	Ph	II	A	7	149-151	2 maleat	EtOH
50	CH ₂ CH ₂ NEt ₂	Et	Ph	II	A	10	224-227	2 HCl	MeCN/tBuOMe
51	Me		Ph	II	G	29	113-115	volná březe	iPrOH
52	Me	CH ₂ CH ₂ Ph	Bz1	II	D	47	139-141	fumarat	EtOH
53	CH ₂ - 	CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	II	E	45	173-187	HCl	acetone / ether
54	CH ₂ - 	Et	Ph	II	E	87	189-191	HCl	acetone / ether
55	CH ₂ - 	Me	Ph	II	E	70	226-237	HCl	acetone / ether

TABULKA A



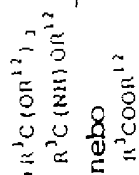
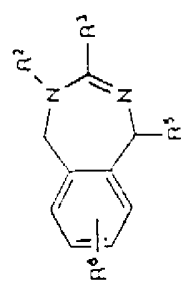
Příklad číslo	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	metoda	výtěžek %	teplota tání °C	sůl	rekrytaliz. z
56	CH ₂ CH ₂ Ph	Et	Ph	H	E	90	225-228	HCl	acetone
57	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	Ph	H	E	95	233-235	HCl	acetone / ether
58	Me	CH ₂ CH ₂ -	Ph	H	D	48	185-187	fumarat	iPrOH/ether
59	Me	CH ₂ SO ₂ Ph	Ph	H	F	47	255-257	HCl	MeOH/ether
60	Me	CH ₂ CH ₂ Ph		H	D	35	204-206	HCl	MeOH/ether
61	Me	CH=CHPh trans	Ph	H	F	67	245-250	HCl	CHCl ₃ /ether
62	Me	Ph		H	C	30	134(d)	volná báze	iPrOH/hexan
63	Me	CH ₂ CH ₂ Ph		H	G	31	202-203	HCl	MeCN/EtOH

TABULKA A



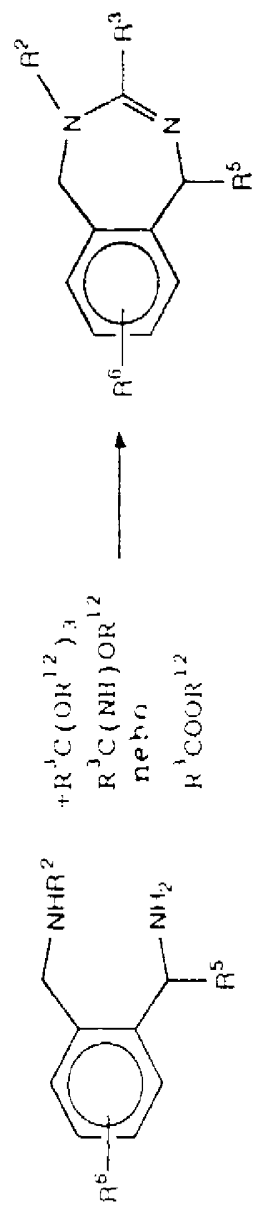
příklad číslo	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	metoda	výtěžek %	teplota tání °C	sůl	rekrytaliz. z
218	Me		Ph	H	F	64	179-180	fumarat	MeOH/EtOH/ether
219	Me		Ph	H	F	32	169-171	fumarat	MeOH/EtOH/ether
220	Me		Ph	H	F	32	219-222	fumarat	MeOH/EtOH/ether
221	Bz1	CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	H	F	13	137-138	fumarat	EtOH/EtOAc
222	Me	CH ₂ CH ₂ Ph	1-nafyl	H	D	6	268-270	HCl · H ₂ O	MeOH/THF/ether
223	Bz1	CH=CH-Ph	Ph	H	F	39	197-199	HCl	THF/ether
224	Me		Ph	H	F	28	207-208	fumarat	EtOH
225	Me		Ph	H	F	30	230-232	fumarat · H ₂ O	MeOH/EtOH/ether

TABULKA A



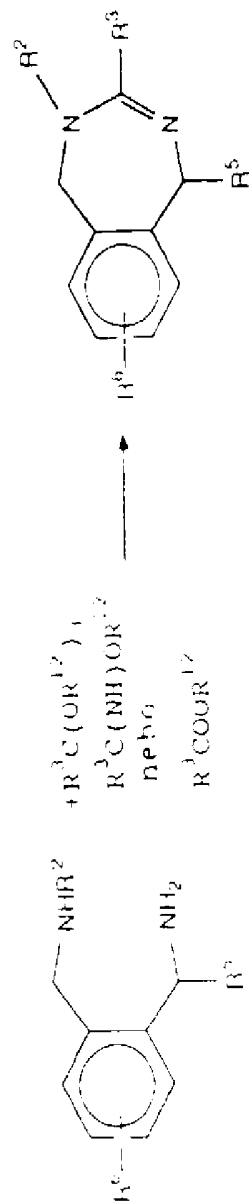
Příklad číslo	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	metoda	výtěžek %	teplota tání °C	sůl	rekrytaliz. z
233	Me			H	F	54	233-234	fumarat	MeOH/ether
234	Me			H	F	64	229-231	fumarat	MeOH/ether
235	Ph		Me	H	F	30	207-209	HCl · 11H ₂ O	THF/ether
236	Me		Ph	H	F	86	205-207	fumarat 4/5 H ₂ O	MeOH/ether
237	Me		Ph	H	F	47	137-139	volná báze	MeOH
238	Me		Ph	H	F	37	110-112	volná báze	MeOtBu/hexan
239	Me			H	F	98	196-198	fumarat	MeOH/MeCN/ether

TABLE A



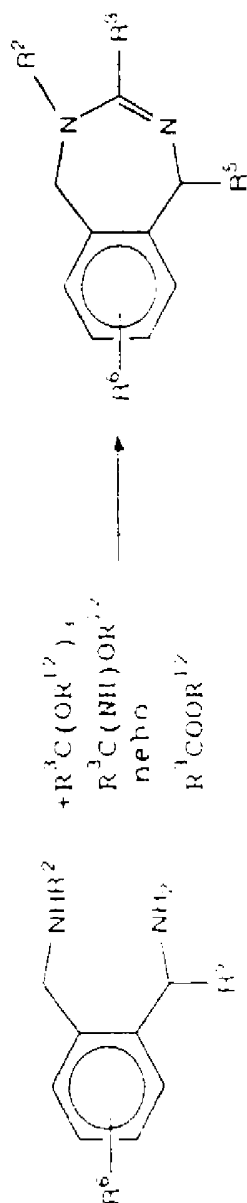
Průběh č.	R^2	R^3	R^5	R^6	Meto- da	Výtě- žek %	Tepl. tání °C	Sůl	Rekrystaliz. %
248	Me	CH_2CH_2Ph	Ph	8-NO ₂	G	88	241-242	HCl	MeOH/ether
269	Me	$CH_2CH_2-C_6H_4-SO_2NEt_2$	Ph	H	F	54	171-173	HCl	EtOH/ether
276	$CH_3CH_2-C_6H_4-NO_2$	Et	Ph	H	E	64	222-224	HCl	MeCN/THF
288	Me	$CH_2O-C_6H_4-NHSO_2Me$	Ph	H	F1	70	183-184	HCl	MeOH/ether
288A				F2		..	234-235	lumarat (-)-isomer(a)	MeOH
288B				F2		59	234-235	lumarat (+)-isomer(b)	MeOH/ether
288C				F3		59	195-196	volná bžzo (+)-isomer	EtOAc/CH ₂ Cl ₂ EtOH
288D				..		..	234,5-235	lumarat (+)-isomer	MeOH
288E				..		..	171-177	HCl 1/5EtOH (+)-isomer	EtOH

TABLE A



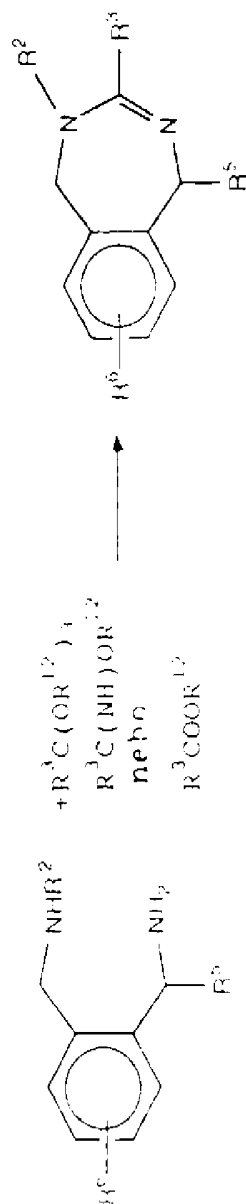
	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	Mol. wt.	mp, °C	sol	Recrystalliz.
288F	Me			H	54	148,5-150	CH ₃ SO ₃ H-1/4 EtOH (+)-isomer	..
288G					..	143-145,5	CH ₃ SO ₃ H-1/2 4/3H ₂ O (+)-isomer	MeOH
288H					..	174,5-176	HCl-H ₂ O (+)-isomer	..
293	Me		4-Cl-Ph	H	54	257-258 (rock)	HCl	MeOH/Et ₂ O
293A					44	243-243,5	HCl	EtOH/acetone
293B					47	244-244,5	HCl	EtOH/acetone
295	Me	Me	4-Cl-Ph	H	58	138,5-139	CH ₃ SO ₃ H-1/4 5/2H ₂ O (-)-isomer(d)	EtOAc/hexane
298	Me		4-MeC ₆ H ₄	H	57-58	57-58	HCl-1/4-5/4 H ₂ O	MeCN-CH ₂ Cl Et ₂ O

TABLE A



№	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	Yield, %		T _{mp} , °C	Sol	Rekrystaliz. z
					da	z			
302	Me		4-Cl-Ph	H	F2	16	238-239	HCl	MeOH/CH3CN Et2O(e)
302A	Me		4-Cl-Ph	H	F3	15	200-202	HCl (+)-isomer	MeOH
302B	Me		4-Cl-Ph	H	F3	66	203-204	HCl (-)-isomer	EtOH/CH2Cl2
305	Me		4-SCH3-Ph	H	F2	64	206,5- 209,5	HCl 1/4-3/2 H2O	MeOH/Et2O
305A					F3	47	128-136	fumaral (+)-isomer	--
305B						--	184-186	HCl (+)-isomer	EtOH/CH3CN
305C					F3	--	136-138	fumaral (-)-isomer	--
305D						--	221-222,5	HCl (-)-isomer	EtOH/CH3CN Et2O

TABLE A



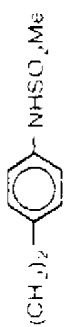
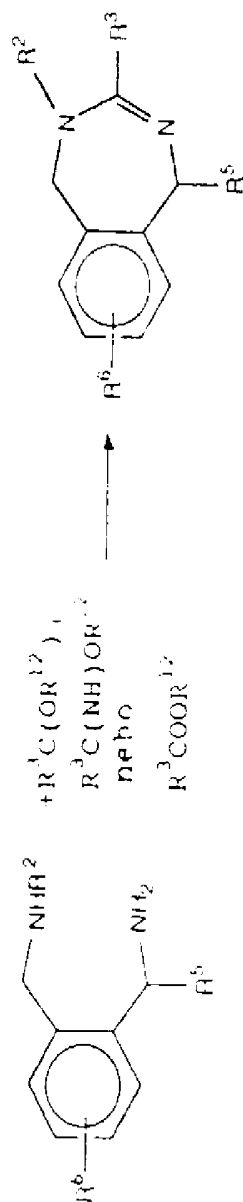
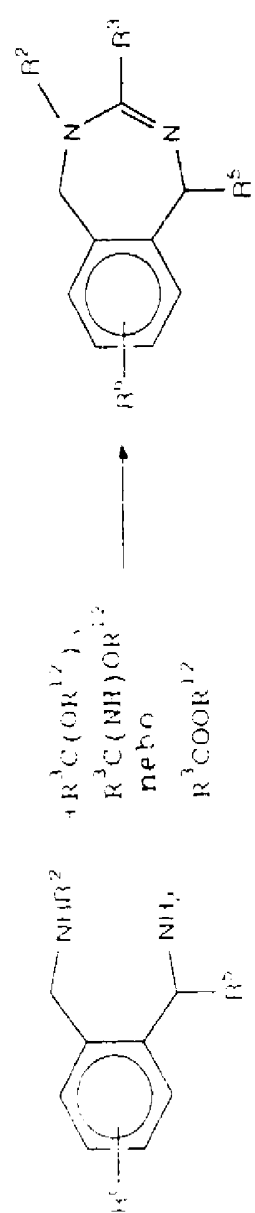
	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	Metoda	Výtěr, %	Teplota, °C	Sol	Rekrystaliz., %
306	Me	CH ₃	4-SCH ₃ -Ph	H	E1	94	122-135	volná báze	MeOtBu
312	Me	(CH ₃) ₂ - 	2,4-(F) ₂ -Ph	H	F3	72	202-204	volná báze 1/5 EtOH	EtOH
312A						41	198-200	HCl	aceton/MeOH
312B					F3	--	114-118	volná báze (f) (-)-isomer	EtOH
312C						--	138-148	HCl (-)-isomer	--
312D					F3	58	111-115	volná báze (g) (+)-isomer	EtOH
312E						--	134-143	HCl (+)-isomer	--
313	Me	Me	2,4-(F) ₂ -Ph	H	E2	64	161-161,5	volná báze	MeOtBu/EtOAc

TABLE A



Příloha	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	Meto- Výtě- Terp.		S ₀₁	Rekrystaliza.
					da	lanic		
329	Me		4-CH ₃ -SO ₂ Ph	H	F2	18	275-277	HCl EtOH/MeOH(h) EtOH/MeOH/Et ₂ O MeOH/CH ₃ CN/Et ₂ O EtOH/CH ₃ CN/ THF/Et ₂ O EtOH/THF/Et ₂ O CH ₃ CN/MeOH HOAc/MeOH
330	Me		Ph	H	D1	58	175-180	HCl
333	Me		Ph	H	F2	69	287-287,5	HOAc/MeOH
336	(CH ₃) ₂ -2-4-pyridinyl		4-Cl-Ph	H	F2	--	127-131	HOAc/MeOH

TABLE A



	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	Neto- an	Výt- an	Temp. °C	Sol	Rekrystali- z.
339	Me		4-Cl-Ph	H	F4	67	140-143	HCl	Et2O CHCl3/Et2O
340	Me		4-Cl-Ph	H	F4	23	160-165	HCl	--
342	Me		4-Cl-Ph	H	F4	59	130-134	HCl	--
345	Me		4-Cl-Ph	H	F5	71	155-170 prohli.	HCl	EIOAc
346	Me		Ph	H	E3	97,5	amorphous penta	HCl (+)-isomer	EIOH/CH2Cl2/ ether
349	Me		Ph	H	E3	95,5	amorphous penta	HCl (-)-isomer	EIOH/CH2Cl2/ ether
352	Me		Ph	H	E3	74,7	23-100	2,2,2-trifluoroethanol	Et2O
352A							126,5-128	HCl	EIOH

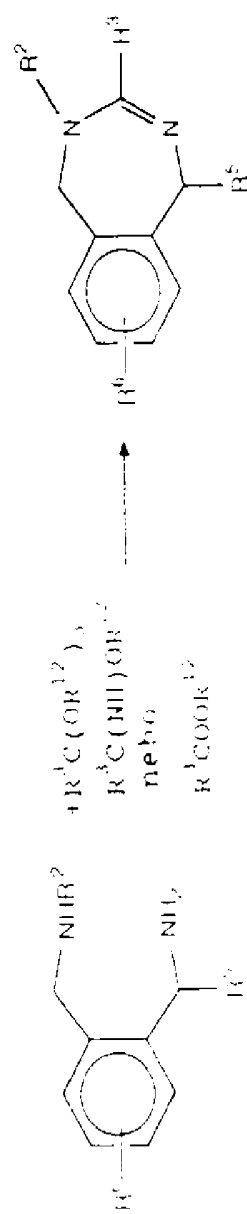
TABLE A

		Výše- Terpl, do 100 °C				SOL		Rekrytaliz.	
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	F7	F7	49	215-218	2 HCl	EtOH/CH ₃ CN/ Et ₂ O (2X) (o) pak CH ₃ CN/EtOH/ THF/Et ₂ O (pak) CH ₃ CN/MeOH/ THF (3X)
381	Me		Ph	H	H	F7	215-218	2 HCl	CH ₃ CN/EtOH/ THF (m) pak MeOH CH ₃ CN/THF
383	Me		Ph	H	H	F7	145-152	2 HCl	MeOH/EtOH/ Et ₂ O (n) pak MeOH/Et ₂ O
385	Me		Ph	H	H	F1	202-205	fumarat	MeOH/Et ₂ O (2X)
388	Me		3,4-(Cl) ₂ - Ph	H	F2	F2	181-186	HCl	MeOH/Et ₂ O (o)
391	Me		3-CH ₃ SO ₂ - NH-4-Cl-Ph	H	D	D	226-228	1/2 fumarat	MeOH/CH ₃ CN/ Et ₂ O
392	Me		4-Cl-Ph	H	F2	F2	202-204	3/2 fumarat	MeOH/CH ₂ CN/ Et ₂ O (n) pak MeOH
393	Me		-CH ₂ -Ph	H	F2	F2	245,5-247	HCl	

TABLE A

No.	Chemical structure		Meto-Výřiz-Tenl.			Sól		Rekrystaliz.
	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	
395	Me		4-Cl-Ph	H	F1	64	158-160	3/2 fumarate MeOH/EtOH/THF Et2O(n)
396	Me		4-F-Ph	H	F8	26	172-175	MeOH/CH3CN MeOH/CH3CN/ Et2O
397	Me		4-F-Ph	H	F8	21	174-176,5	fumarat ..
398	Me		4-CH3O-Ph	H	F7	68	136-139	3/2 fumarat EtOH/Et2O(p)
399	Me		3,4-(Cl)2-Ph	H	F2	53	199-201,5	MeOH/CH3CN MeOH/CH3CN/ Et2O EtOH/MeOH CH3CN/Et2O
402	Me		2,4-(Cl)2-Ph	H	F2	57	180-183	MeOH/EtOH/ Et2O EtOH/MeOH

TABLE A



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Meto- dn	V ₁₀ - Temp, °C	Sol	Rekrystalliz. Z
403	Me	Me	CH ₂ O- C ₆ H ₄ - NH ₂ SO ₂ Me	2,4-(Cl) ₂ - Ph	H	F2	H	203.5-206	free base 1/4 EtOH	CH ₂ Cl ₂ /EtOH
406	Me	Me	CH ₂ O- C ₆ H ₄ - NH ₂ SO ₂ Me	3-Cl-4- CH ₃ O-Ph	H	F2	H	207-210	HCl	EtOH/MeOH(q) MeOH/CH ₃ CN/ Et ₂ O (3X)
409	Me	Me	(CH ₂) ₂ - C ₆ H ₄ - NH ₂ SO ₂ Me	4-CH ₃ -Ph	H	F2	H	247-249	HCl	MeOH/Et ₂ O/ CH ₃ CN(l)
410	Me	Me	CH ₂ O- C ₆ H ₄ - NH ₂ SO ₂ Me	4-CH ₃ -Ph	H	F2	H	202-206	HCl	CH ₃ CN/EtOH/ Et ₂ O(s) 7:2:1 MeOH/CH ₃ CN/ Et ₂ O
414	Me	Me	CH ₂ O- C ₆ H ₄ - NH ₂ SO ₂ Me	2,4-(Et) ₂ - Ph	H	F2	H	162-166	HCl	CH ₃ CN/Et ₂ O(l)
415	Me	Me	(CH ₂) ₂ - C ₆ H ₄ - NH ₂ SO ₂ Me	2,4-(Et) ₂ - Ph	H	F2	H	162-166	HCl	CH ₃ CN/Et ₂ O
422	Me	Me	(CH ₂) ₂ - C ₆ H ₄ - NH ₂ SO ₂ Me	3-Cl-4- CH ₃ O-Ph	H	F2	H	222-228	HCl	MeOH/CH ₃ CN/ Et ₂ O(v) 7:2:1 MeOH/EtOH/Et ₂ O

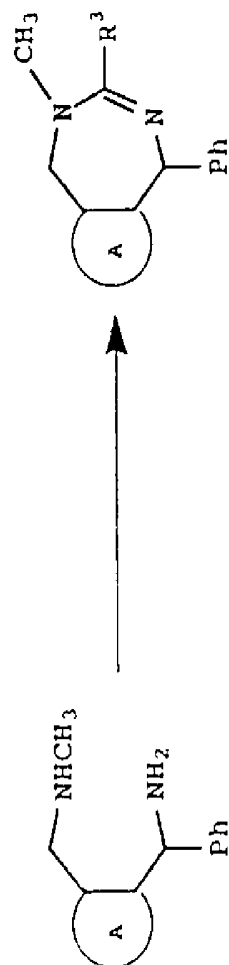
Vysvětlivky k tabulce A

- (a) $[\alpha]_D^{25} = -161^\circ$ (C=0,73, MeOH).
- (b) $[\alpha]_D^{25} = +169^\circ$ (C=1,01, MeOH).
- (c) $[\alpha]_D^{25} = +187^\circ$ (C=1,045, EtOH).
- (d) $[\alpha]_D^{25} = -185^\circ$ (C=1,04, EtOH).
- (e) HCl sůl byla vyčištěna sloupcovou chromatografií na sílice eluováním pomocí CHCl_3 /isopropanol/trifluoroctová kyselina (82/15/3) před rekrystalizací.
- (f) $[\alpha]_D^{25} = -89^\circ$ (C=0,512, CHCl_3).
- (g) $[\alpha]_D^{25} = +90^\circ$ (C=0,5, CHCl_3).
- (h) před rekrystalizací (3x) byl produkt vyčištěn sloupcovou chromatografií na sílice eluováním CHCl_3 /10 - 15 % EtOH/3 - 4 % trifluoroctová kyselina.
- (i) volná báze byla vyčištěna sloupcovou chromatografií na sílice eluováním CHCl_3 /MeOH/trifluoroctová kyselina (80/17/3) až (74,6/22,4/3).
- (j) volná báze byla vyčištěna sloupcovou chromatografií na sílice eluováním CH_2Cl_2 /EtOH/ CF_3COOH (67/30/3) před konverzí na hydrochloridovou sůl a rekrystalizací z této soli z ethanolu.
- (k) volná báze byla vyčištěna sloupcovou chromatografií na sílice eluováním CHCl_3 /iPrOH/ CF_3COOH (82/15/3) až (77/20/3) před konverzí volné báze na hydrochloridovou sůl.
- (l) volná báze byla vyčištěna sloupcovou chromatografií na sílice eluováním tBuOMe/1 - 4 % isopropylaminu.
- (m) volná báze byla vyčištěna sloupcovou chromatografií na sílice eluováním 75%ním tBuOMe/25 % CH_2Cl_2 /2 % isopropylaminu a pak druhou sloupcovou chromatografií na sílice eluováním tBuOMe/2 až 4 % isopropylaminu.

- (n) poznámka: filtrát byl okyselen kyselinou fumarovou, aby se získala fumarátová sůl, pak etherickou HCl k získání HCl soli.
- (o) reakce byla provedena tak, že reakční produkt byl zpracován filtrací reakční směsi, koncentrací filtrátu za vakua, extrakcí nasyceným $\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ a sloučením tuhých látek takto získaných filtrací.
- (p) volná báze byla vyčištěna sloupcovou chromatografií na sílice eluováním $\text{tBuOMe}/2$ až $4\% \text{CH}_2\text{Cl}_2/2 - 4\%$ isopropylaminu.
- (q) volná báze byla vyčištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu eluováním $\text{CHCl}_3/10 - 15\% \text{EtOH}/3\% \text{CF}_3\text{COOH}$, pak $\text{CHCl}_3/10\% \text{MeOH}/3\% \text{CF}_3\text{COOH}$ před konverzí volné báze na hydrochloridovou sůl.
- (r) poznámka: produkt byl vysrážen přímo z organické fáze a byl sloučen filtrací.
- (s) HCl sůl byla vyčištěna sloupcovou chromatografií na sílice eluováním $\text{CHCl}_3/10 - 15\% \text{EtOH}/2 - 3\% \text{CF}_3\text{COOH}$ před druhou rekrystalizací.
- (t) před rekrystalizací byla sůl vyčištěna sloupcovou chromatografií na sílice eluováním $\text{CHCl}_3/10$ až $15\% \text{EtOH}/2 - 3\% \text{CF}_3\text{COOH}$, pak $\text{CHCl}_3/5 - 15\% \text{MeOH}/2 - 3\% \text{CF}_3\text{COOH}$, sůl pak byla převedena na volnou bázi, zpět na HCl sůl a pak vyčištěna sloupcovou chromatografií jak je výše uvedeno.
- (u) před rekrystalizací byla sůl vyčištěna sloupcovou chromatografií na sílice eluováním $\text{CHCl}_3/10 - 15\% \text{EtOH}/2 - 3\% \text{CF}_3\text{COOH}$, sůl pak byla převedena na volnou bázi a pak zpět na HCl sůl zpracováním s ethanolicou HCl.

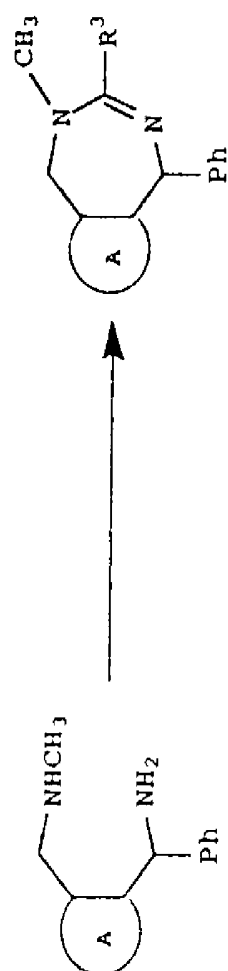
- (v) před rekrystalizací byla HCl sůl vyčištěna sloupcovou chromatografií na sílice eluováním $\text{CHCl}_3/10\% \text{ MeOH}/3\% \text{ CF}_3\text{COOH}$, načež následovala druhá sloupcová chromatografie na sílice eluováním $\text{CHCl}_3/10\% \text{ EtOH}/3\% \text{ CF}_3\text{COOH}$, načež následoval průchod této soli sloupcem alumini elucváním $\text{CH}_2\text{Cl}_2/5\% \text{ MeOH}$.

TABULKA J



Příklad č.	A	R ³	Metoda	Výtěžek %	teplota tání °C	sůl	rekrytaliz.
200		CH ₂ CH ₂ Ph	E	32	190-192	fumarat	THF/MeCN
201		CH ₂ CH ₂ Ph	E	67	180-181	fumarat	EtOH/ether
202		CH ₂ CH ₃	E	61	191-192	fumarat	EtOH/ether
203			F	20	184-185	fumarat	MeOH/MeCN (po chromatografii na SiO ₂)
204		CH ₂ SO ₂ Ph	F	55	132-135	fumarat	4:49:3 hexan / tBuOMe/IPA) EtOH/ether

TABULKA J



Příklad č.	A	R ³	Metoda	výtěžek %	teplota tání °C	sól	rekrytalizováno z
372			F2	47	168-170	HCl·H ₂ O	MeOH/ ether(a)
373			F2	42	232-234	HCl	EtOH/ ether(b)

Vysvětlivky k taulce J

- (a) malý podíl HCl soli byl získán přímo z volné báze zpracováním s etherickou HCl a sloučením soli filtrací. Zbytek byl získán koncentrací filtrátů za vakua, vyčištěním zbytku sloupcovou chromatografií na sílice eluováním CHCl_3 /iPrOH/ CF_3COOH (67/30/3) až (74/23/3) a zpracováním zbytku etherickou HCl a rekrystalizací HCl soli takto získané z etOH/ether.
- (b) HCl sůl byla nejdříve vyčištěna sloupcovou chromatografií na sílice eluováním CHCl_3 /etOH/ CF_3COOH (82/15/3) až (77/20/3), před rekrystalizací.

Obecná metoda A

Příslušný diamin a 5 až 7 ekvivalentů odpovídajícího triethylortoesteru bylo mícháno při teplotě místnosti, přičemž bylo přidáno 0,4 až 0,5 ml kyseliny octové/mmol diaminu v jednom podílu, /dávce/. Směs byla míchána při refluxu po dobu 2 až 12 hodin nebo míchána při teplotě místnosti po dobu 2 až 72 hodin. Reakční produkt byl zředěn ethylacetatem, promyt 2N hydroxidem sodným a extrahován do 3 podílů 2N HCl. HCl extrakty byly sloučeny, promyty 2x etherem, zalkalizovány přebytkem 35%ního hydroxidu sodného a extrahovány do 3 podílů etherem. Etherové extrakty byly sloučeny, vysušeny síranem hořečnatým a rozpouštědlo odštěpeno za vakua. Volná báze nebo sůl byly rekrystalizovány jak je uvedeno v tabulce A.

Obecná metoda B

Diamin byl přidán ke 2 ekvivalentům octanu draselného nebo katalytickému množství octanu draselného v 0,8 až 1,2 ml kyseliny octové/mmol diaminu. Směs byla míchána při teplotě místnosti a bylo přidáno od 2 do 5 ekvivalentů příslušného triethylortoesteru. Reakční produkt byl míchán při teplotě místnosti po dobu 18 až 72 hodin a předestilován za vakua. Produkt byl zpracován jak je popsáno pro obecnou metodu A.

Obecná metoda C

Dihydrochlorid diaminu byl rozpuštěn v 1 až 3 ml kyseliny octové/mmol diaminu a bylo přidáno asi 2,0 až 2,5 ekvivalentu octanu sodného. Směs byla míchána po dobu asi 10 minut při teplotě místnosti a pak byly přidány 3 až 5 ekvivalentů příslušného triethylortoesteru.

Směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 2 až 48 hodin a stripována za vakua. Reakce byla zpracována jak je popsáno v obecné metodě A.

Obečná metoda D

Diamindihydrochlorid a 2 - 3 ekvivalenty příslušného methoxyiminhydrochloridu byly rozpuštěny ve 2 až 6 ml methanolu/mmol diaminu. Směs byla míchána a byly přidány 2 ekvivalenty octanu sodného. Po 2 až 18 hodinách bylo rozpouštědlo odstraněno za vakua a produkt zpracován jak je popsáno v obecné metodě E.

Obečná metoda D1

Postup byl stejný jako byl popsán výše v obecné metodě D s výjimkou toho, že příslušný ethoxyiminhydrochlorid byl použit a reakční směs byla zpracována následovně. Reakční směs byla zfiltrována, promyta methanolem, koncentrována za vakua a extrahována vodným $\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$. Organická vrstva byla oddělena, promyta vodou, pak vodným Na_2CO_3 a pak solankou a rozpouštědlo bylo vysušeno síranem sodným a koncentrována za vakua. Zbytek byl převeden na příslušnou sůl, která byla vyčištěna jak je uvedeno v tabulce A.

Obečná metoda E

Diamindihydrochlorid, 1,3 až 3,0 ekvivalentů příslušného trimethyl nebo triethylortoesteru a 1,0 až 1,8 ekvivalentů octanu sodného bylo sloučeno v asi 3 až 6 ml isopropylacetátu/mmol diaminu. Směs byla refluxována po dobu 3 až 18 hodin. Reakční směs byla ochlazená, promyta 2 podíly 2N hydroxidu sodného a vysušena síranem sodným.

Rozpouštědlo bylo odstraněno za vakua a buď sůl nebo volná báze byly vyčištěny ze zbytku jak je uvedeno v tabulce A.

Obecná metoda E1

Diamindihydroxchlorid, methanol, 2,0 ekvivalentů příslušného trimethyl na-bo triethylortoesteru a 1,75 až 1,9 ekvivalentů octanu sodného bylo sloučeno a mícháno při asi 25 °C až refluxu po dobu 3 až 24 hodin. Rozpouštědlo bylo odstraněno za vakua a zbytek byl extrahován CH_2Cl_2 nebo směsí terc.butylmethyletheru/ CH_2Cl_2 (1/1) a extrakt byl promyt 1 až 2N NaOH. Směs byla vysušena nad síranem sodným, zfiltrována a filtrát byl koncentrován za vakua, čímž se získala volná báze, která byla vyčištěna rekrytalizací, jak je uvedeno v tabulce A.

Obecná metoda E2

Postup byl v podstatě podobný postupu popsanému v obecné metodě E1 s výjimkou toho, že reakční směs byla zpracována následovně: reakční směs byla ochlazená, zfiltrována a filtrát koncentrován za vakua. Zbytek byl rozdělen mezi zředěnou HCl (1N) a ether. Vodná vrstva byla separována, alkalizována 35%ním NaOH a extrahována terc.butylmethyletherem/ CH_2Cl_2 . Vodná vrstva byla nasycena solankou a znovu extrahována terc.butylmethyletherem/ CH_2Cl_2 a sloučené organické extrakty byly promyty solankou, vysušeny síranem sodným a koncentrovány za vakua. Takto získaný zbytek byl pak vyčištěn rekrytalizací, jak je uvedeno v tabulce A.

Obecná metoda E3

Postup byl podobný tomu, který byl popsán v obecné metodě E s výjimkou toho, že reakční směs byla zpracována následovně.

Reakční směs byla promyta vodou, dostatečným množstvím 2N NaOH nebo 35%ním NaOH do alkality roztoku, etherem a CH_2Cl_2 . Organická vrstva byla oddělena a vodná vrstva byla nasycena chloridem sodným a extrahována etherem. Organické vrstvy byly sloučeny, promyty solankou a vysušeny síranem sodným a koncentrovány za vakua a buď sůl nebo volná báze byly vyčištěny ze zbytku, čímž se získal produkt jak je znázorněno v tabulce A.

Obecná metoda F

Do diamindihydrochloridu suspendovaného v asi 3 ml toluenu/mmol diaminu bylo přidáno po kapkách při 0°C pod atmosférou dusíku 2,1 ekvivalentů 2M trimethylaluminia v toluenu. Reakce byla ponechána probíhat při teplotě místnosti a míchána po dobu 2 hodin, načež byly přidány 1,25 až 1,50 ekvivalentů příslušného methyl nebo ethylesteru. Reakční směs byla refluxována po dobu 2 hodin, ochlazená a dále zchlazena postupným přidáním ledu, methanolu, dichlormethanu a 2N NaOH. Soli hliníku byly odfiltrovány, vrstvy odděleny, promyty větším množstvím dichlormethanu, vysušeny přes síran sodný, a oddestilovány a vykrytalizovány jak je uvedeno v tabulce A. Případně fleš chromatografie na silikagelu s MeOtBu případně obsahujícím až 2 % isopropylaminu, byla nutná před krystalizací.

Obecná metoda F1

Do suspenze diamindihydrochloridu v asi 3,5 až 5 ml sulfolanu/mmol diaminu bylo přidáno po kapkách při teplotě místnosti pod atmosférou dusíku 3,1 až 4,5 ekvivalentů 2M trimethylaluminia v toluenu. Reakční směs byla míchána při teplotě místnosti až do 35°C po dobu 15 až 60 minut a pak bylo v jedné dávce přidáno 1,07 až 1,25 ekvivalentů příslušného ethylesteru.

Výsledný roztok byl zahříván při asi 95 ° až 110 °C po dobu 50 minut až 2,5 hodiny, ochlazen a byl nalit do směsi vody, Rochellovy soli, CH_2Cl_2 , 2N NaOH a ledu. Organická vrstva byla oddělena a vodná vrstva byla extrahována CH_2Cl_2 . Organické vrstvy byly sloučeny a promyty vodou obsahující Rochellovu sůl a pak roztokem Na_2CO_3 . Organická vrstva byla vysušena nad síranem sodným, zfiltrována a filtrát byl oksy-selen etherickou HCl a odpařen, čímž se získal produkt jako sůl s kyselinou, který byl rekrystalizován jak je uvedeno v tabulce A. Obě

Obecná metoda F2

Postup byl stejný jako bylo popsáno výše v obecné metodě F1 s výjimkou toho, že reakční směs byla zpracována zředěním chladné reakční směsí CH_2Cl_2 a pak ochlazením pomocí nasyceného roztoku Rochellovy soli, vody a nasyceného roztoku Na_2CO_3 . Po filtraci směsi přes solka Flok, když je třeba, byla organická fáze oddělena, vysušena nad síranem sodným a koncentrována za vakua. Zbytek pak byl vyčištěn jako takový nebo byl převeden na příslušnou sůl standardními postupy, které jsou dobře známy v dosavadním stavu techniky a tato sůl byla vyčištěna rekrystalizací jak je uvedeno v tabulce A.

Obecná metoda F3

Diamindihydrochlorid byl míchán s asi 6 až 12 ml toluenu/mmol diaminu pod atmosférou dusíku a 3,0 až 3,5 ekvivalenty 1M triisobutylaluminia v toluenu byly přidány, přičemž byla udržována reakční teplota přibližně při teplotě místnosti. Směs byla zahřáta z asi 60 °C až k refluxu a zahřívána tak 15 až 20 minut a pak byly přidány 1,0 až 1,2 ekvivalentu příslušného ethylesteru.

Směs byla zahřívána k refluxu po dobu 1 až 4 hodin a pak byla nechána stát při teplotě místnosti přes noc nebo byla zpracována přímo. Reakční směs byla nalita do směsi nasyceného roztoku Rochellovy soli ethylacetátu, /případně/ CH_2Cl_2 , nasyceného roztoku Na_2CO_3 a vody s ledem a organická vrstva byla oddělena. Vodná vrstva byla extrahována CH_2Cl_2 nebo ethylacetátem a sloučené organické vrstvy byly promyty solankou /případně/ a vysušeny nad síranem sodným. Rozpouštědlo bylo koncentrováno za vakua a buď příslušná sůl nebo volná báze byla vyčištěna ze zbytku jak je uvedeno v tabulce A.

Obecná metoda F4

Diaminhydrochlorid byl míchán s asi 5 až 6 ml toluenu /mmol diaminu, případně v přítomnosti asi 2 ml sulfolanu/mmol diaminu a byly přidány 2,5 až 2,6 ekvivalentu 1M triisobutylaluminia v toluenu. Směs byla zahřívána k refluxu po dobu 10 až 15 minut a pak byly přidány 1,3 ekvivalenty příslušného ethylesteru. Reakční směs byla refluxována po dobu 3 až 4 hodin a pak byla ochlazená a zředěna CH_2Cl_2 . Směs byla nalita do roztoku Rochellovy soli, byla přidána voda a směs byla míchána po dobu 15 až 30 minut. Směs byla zfiltrována a filtrát byl koncentrován za vakua, čímž se získala volná báze produktu, která byla vyčištěna rekrystalizací, jak je uvedeno v tabulce A nebo která byly převedena na příslušnou sůl, která byla vyčištěna, kde to bylo aplikovatelné, jak je uvedeno v tabulce A.

Obecná metoda F5

Postup byl podobný postupu popsanému v obecné metodě F3 s výjimkou toho, že reakční směs byla zpracována nalitím

reakční směsi do nasyceného roztoku Rochellovy soli, přidáním vody a ethylacetatu a pak oddělením organické vrstvy. Organická vrstva pak byla promyta nasyceným roztokem Rochellovy soli /dvakrát/, vysušena nad síranem sodným a koncentrována za vakua. Takto získaný zbytek byl pak vyčištěn, kde to bylo nutné, jak je uvedeno v tabulce A nebo byl převeden na příslušnou sůl standardními postupy, které jsou dobře známy v dosavadním stavu techniky a sůl byla vyčištěna, kde to bylo nutné, rekrytalizací, jak je uvedeno v tabulce A.

Obecná metoda F6

Postup byl podobný postupu popsanému v generální metodě F1 s výjimkou toho, že reakční směs byla promyta následovně. Reakční směs byla ochlazená nasyceným roztokem Rochellovy soli a pak byl přidán CH_2Cl_2 a nakonec nasycený roztok uhlíčitánu sodného. Fáze byly odděleny, vodná fáze byla extrahována CH_2Cl_2 a organické vrstvy byly sloučeny a vysušeny nad síranem sodným. Rozpouštědlo bylo odstraněno za vakua a zbytek pak byl vyčištěn jako volná báze, jak je uvedeno v tabulce A nebo byl převeden na příslušnou sůl standardními postupy a sůl byla vyčištěna, jak je uvedeno v tabulce A.

Obecná metoda F7

Do diaminhydrochloridu v asi 3 až 5 ml toluenu/mmol diaminu byl po kapkách přidán při teplotě 0°C pod atmosférou dusíku 2M trimethylaluminium v toluenu v množství 2,1 ekvivalentu. Reakční směs byla přivedena na teplotu místnosti, míchána po dobu asi 2 hodin a pak bylo přidáno 1,5 ekvivalentu příslušného methylesteru. Reakční směs byla refluxována po dobu asi 45 minut až 2,5 hodiny, ochlazená v ledové

lázni a pak zpracována s 2N NaOH a $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (2/1/1) až (3,5/1,5/1). Směs byla míchána po dobu 0,5 až 1 hodiny a pak zfiltrována přes solka Flok. Organická vrstva byla oddělena, promyta solankou a pak 2N NaOH /případně/ a rozpouštědlo bylo vysušeno nad síranem sodným a koncentrováno za vakua. Zbytek byl vyčištěn sloupcovou chromatografií na sílice, když to bylo třeba, a zbytek byl převeden na příslušnou sůl a rekrystalizován jak je uvedeno v tabulce A.

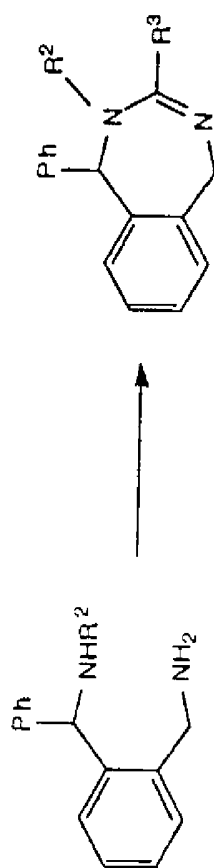
Obecná metoda F8

Postup byl podobný postupu popsanému v obecné metodě F1 s výjimkou toho, že reakční směs byla zpracována následovně. Reakční směs byla nalita do roztoku vody/Rochellovy soli/ CH_2Cl_2 a směs byla zfiltrována. Filtrátové vrstvy byly odděleny, vodná vrstva byla extrahována CHCl_3 a sloučené organické vrstvy byly promyty vodou, roztokem Rochellovy soli a nasyceným Na_2CO_3 . Rozpouštědlo bylo vysušeno nad Na_2SO_4 a odstraněno za vakua. Zbytek byl nechán projít přes sloupec neutrální alumini, eluováním pomocí $\text{terc.buOMe}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:1) a takto získaný zbytek byl převeden na příslušnou sůl standardními postupy, které jsou dobře známy v dosavadním stavu techniky a sůl byla vyčištěna rekrystalizací, jak je uvedeno v tabulce A.

Obecná metoda G

Volná báze diaminu, 3 ekvivalenty kyseliny octové a 3 ekvivalenty buď příslušného triethylortoesteru nebo hydrochloridu příslušného ethoxyiminu ve 2 až 4 ml methanolu/mmol diaminu bylo mícháno při teplotě místnosti po dobu 18 hodin. Rozpouštědlo bylo odstraněno za vaku a produkt zpracován jak je popsáno v obecné metodě A.

TABULKA B



Příklad č.	R²	R³	Metoda	výtěž. %	teplota tání °C	sůl	rekrytalizováno z
64	Me	Et	C	92	205-207	HCl	MeOH/ether
65	Me	Me	C	27	261-264	HCl	MeOH/ether
66	Me	H	C	32	244-245	HCl	MeOH/ether
67	Me	nPr	C	62	223-226	HCl	MeOH/ether
68	Bzl	Et	C	49	209-210	HCl	EtOAc/HCl v etheru
69	Bzl	H	H	52	149-151	H₂O	
70	Bzl	nPr	I	20	211-212	HCl	EtOAc/ether
249	Me	CH₂CH₂Ph	E	78	amorfní	HCl·3/5 H₂O	ether

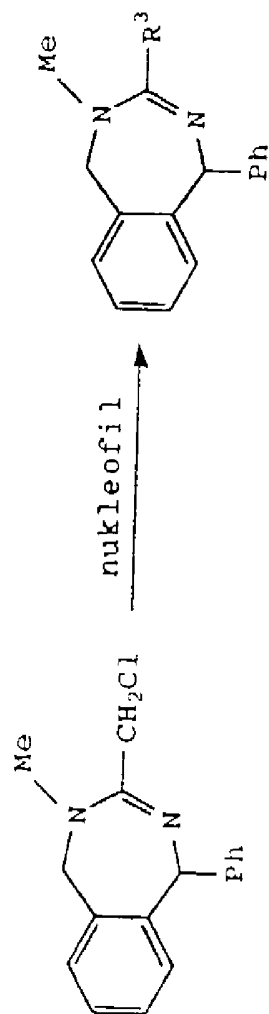
Obecná metoda H

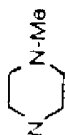
Diamindihydrochlorid, 2,2 ekvivalentu octanu sodného a 1,5 ekvivalentu triethylortoesteru bylo sloučeno v 1,2 ml isopropylacetatu/mmol diaminu a refluxováno po dobu 4 dní. Rozpouštědlo bylo odstraněno za vakua, zbytek vyzvednut v dichlormethanu, dichlormethan byl promyt dvakrát 2N hydroxidem sodným a vysušen nad síranem hořečnatým. Rozpouštědlo bylo odstraněno za vakua a produkt chromatografován na silikagelu eluováním směsí ethylacetat/dichlormethan/diethylamin v poměru 49:49:2. Hydrochlorid vyčištěné volné báze byl vytvořen rozpuštěním volné báze v ethylacetatu a přidáním HCl v etheru.

Obecná metoda I

Diamindihydrochlorid, 2,1 ekvivalentu octanu sodného, 3 ekvivalenty trimethylortoesteru a 5 ekvivalentů kyseliny octové bylo společně mícháno po dobu 7 dní při teplotě místnosti. Zpracování bylo stejné jako je popsáno pro obecnou metodu H.

TABULKA C



Příklad č.	Nukleofil	R ³	Metoda	Výtěž. x	mp, t _g , t _d	Sol	Rekrytaliz.
71	EtSH	-CH ₂ SEt	J	35	267-269	HCl	EtOH/ether
59	PhSO ₂ Na	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{CH}_2\text{S}-\text{Ph} \end{array}$	K	31	246-248	HCl	MeOH/ether
72	Me ₂ NH	-CH ₂ NMe ₂	K	41	184-186	fumarat	EtOH/ether
73	PhSH	-CH ₂ SPh	J	12	196-197	fumarat	MeOH/ether
74		CH ₂ N- 	K	43	194-196	fumarat	EtOH/ether
75	Bz ₂ NHCH ₃	$\begin{array}{c} \text{Bzl} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_2\text{N}-\text{Me} \end{array}$	K	23	102-104	fumarat	EtOH/ether
76		CH ₂ N- 	K	52	233-235	2 fumarat	MeOH/ether

x výtěžek vypočten přes dva stupně z diaminu

TABULKA C



Príklad č.	Nukleofil	R ³	Metoda	Výťaž. %	tepota t ₂₀ / °C	Sol	Rekryštaliz.
77			K	28	206-208	fumarat	MeOH/ether
78	Et ₂ NH	CH ₂ NEt ₂	K	24	133-135	1,5 fumarat 0,25 EtOH	EtOH/ether
79			J	16	208-210	HCl	MeCN/ether
80			K	30	247-249	HCl	EtOH/MeCN
81			K	10	214-217	HCl	MeOH/MeCN

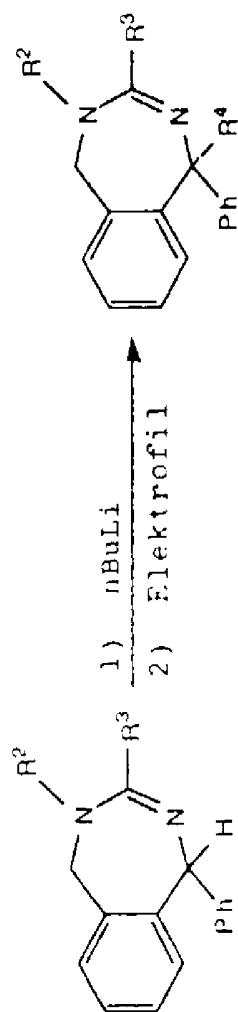
Obecná metoda J

3-chlormethylbenzodiazepin byl rozpuštěn v 3 ml acetonitrilu/mmol benzodiazepinu a přidáno k 1,1 až 1,7 ekvivalentu thiolu + 2,3 ekvivalentu rozemletého uhličitanu draselného ve 3 ml acetonitrilu/mmol benzodiazepinu. Reakční směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 18 hodin a zfiltrována. Acetonitril byl odstraněn za vakua a produkt zpracován jak je popsáno v obecné metodě A.

Obecná metoda K

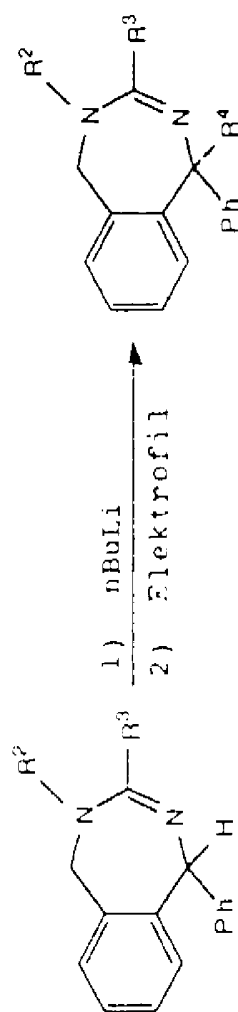
3-chlormethylbenzodiazepin a 3 ekvivalenty příslušného aminu sulfinátu sodného byly sloučeny v 1 až 5 ml rozpouštědla/mmol benzodiazepinu a refluxováno po dobu 3 až 5 hodin. Reakce s aminy byly prováděny v chloroformu; reakce se sulfinátem byly prováděny v methanolu. Produkt byl zpracován jak je popsáno v obecné metodě A.

TABULKA D



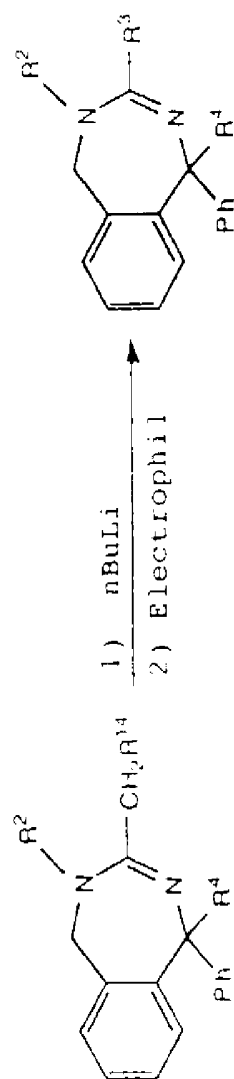
Príklad č.	R ²	R ³	R ⁴	Elektro- fily	Meto- da	Výtěž. %	Teplota tání OC	Sól	Rekrystelizováno z
82	Me	Et	-CH ₂ COOEt	BrCH ₂ COOEt	L	22	166-167	fumarat	EtOH/ether
83	Me	Et	OH -CHCH ₂ CH ₃	CH ₃ CH ₂ CHO	M	21	155(d)	fumarat	EtOH/ether
84	Me	Et	-COOEt	ClCOOEt	L	57	162(d)	fumarat	EtOH
85	Me	Et	O -CMe	CH ₃ COCl	L	22	184-185	fumarat	EtOH
86	Me	Et	-CH ₂ CH=CH ₂	BrCH ₂ CH=CH ₂	L	25	180-187	fumarat	EtOH/ether
87	Me	Et	iPr	iPrI	L	25	208-210	fumarat	iPrOH
88	Me	Et	Et	EtI	L	45	234-235	fumarat	EtOH
89	CH ₂ -	Me	Me	MeI	L	56	107-108	ve 100% čist. ze	ether/hexan
90	Me	Ph	Et	EtI	L	80	126-127	ve 100% čist. ze	tBuOMe/hexan
91	Me	Et	n-Pr	n-PrI	L	50	199-202	fumarat	EtOH/ether

TABULKA D



Príklad č.	R ²	R ³	R ⁴	Elektro- fil	Meto- da	Výtěž. %	Teplota tání °C	Sol	Rekrystalizováno z
92	iPr	Me	Me	MeI	L	93	150-151 103-104	maleat chloroform / hexan	acetone / ether
93	iPr	Me	Et	EtI	L	79	158-159 neznámé	maleat chloroform / hexan	acetone / ether
94	Me	Ph	Me	MeI	L	40	130-132	chloroform / hexan	hexan / CH ₂ Cl ₂
95	Me	Et	Me	MeI	L	66	244-246	fumarat	EtOH
96	Me	Me	Me	MeI	L	61	228-230 115-116	fumarat chloroform / hexan	trit. iPrOH
97	Me	Me	CH ₂ OMe	ClCH ₂ OMe	L	17	155-156	chloroform / hexan	EtOAc / hexan
299	Me	Me	Me	MeI	L1	90	174-176	chloroform / hexan	ethyl acetat / hexan

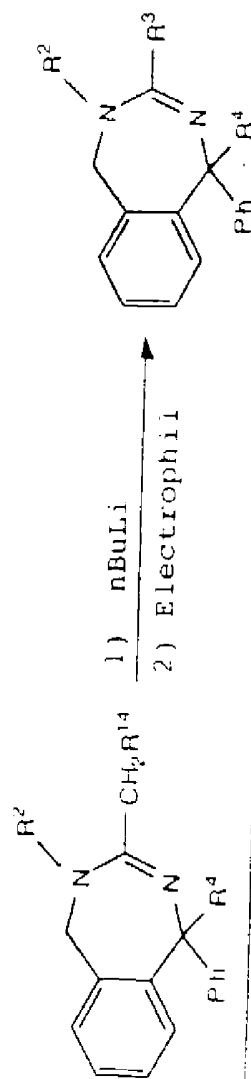
TABLE E



Příkl. č.	R^2	R^3	R^4	Elektro- fil	R^{14}	Výtěž. %	Temp. °C	sol	Rekrystaliz. z
98	Me	$-CH_2Cl$	Me	C_2Cl_6	H	18	118-120	volná báze	CH_2Cl_2 /hex
99	Me	CH_2NMe_2	Me	C_2Cl_6/Me_2NH	H	51*	89-90	volná báze	Chromatog 9:1 hex/Et ₂ NH
100	Me	$CH_2-N \equiv N$	Me	$C_2Cl_6/HN \equiv N$	H	17*	144-145	volná báze	CH_2Cl_2 /hex
101	Me	$-CH_2COOEt$	Me	$ClCOOEt$	H	12*	100-102	volná báze	CH_2Cl_2 /hex
102	Me	$-CH(COOEt)_2$	Me	$ClCOOEt$	H	17*	146-147	volná báze	CH_2Cl_2 /hex
103	Me	$-CH_2CH_2-C_6H_4-Cl$	Me	$ClCH_2-C_6H_4-Cl$	H	48*	149-151	maleat hemihydrat	acetone
103A						78	143-147	HCl (+)isomer	H ₂ O
103B						66	143-146	HCl (-)isomer	H ₂ O
104	iPr	$-CH_2CH_2Ph$	Me	BzIBr	H	86	173-175	maleat	acetone / ether
105	$CH_2-CH_2-C_6H_4-Cl$	$-CH_2CH_2-C_6H_4-Cl$	Me	$ClCH_2-C_6H_4-Cl$	H	70	189-191	HCl	MeCN/acetone / ether

x přes dva stupně

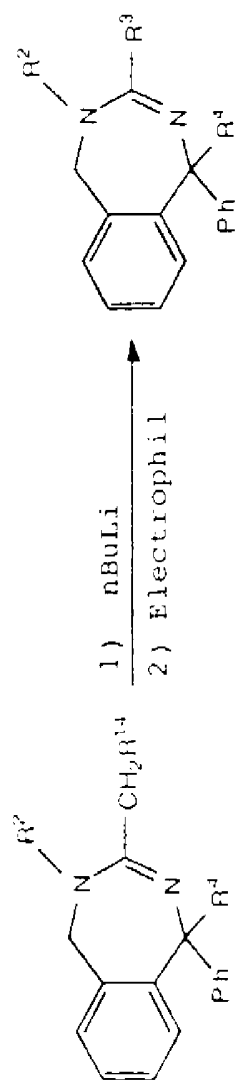
TABLE E



Průběh. č.	R ²	R ³	R ⁴	Elektro- fil	R ¹⁴	Meta- číslo	Výtěž. %	Tepl. tání °C	sól	Rekrystaliza- ce
106	iPr	Ph	Et	BzIBr	H	L	88	160-162	maleat	acetone/ether
107	Me	iPr	Me	MeI	Me	P	40	223-225	fumarat	EtOH
108	Me	CH ₂ NEt ₂	Me	C ₂ Cl ₆ /Et ₂ NH	H	N	65	200-206	2HCl	MeCN/ether
109	Me	CH ₂ N(CH ₂) ₂ O	Me	C ₂ Cl ₆ /HN(CH ₂) ₂ O	H	N	15	137-140	2H ₂ SO ₄	MeOH/acetone
110	Me	-CH ₂ COPh	Me	PhCOOMe	H	L	18	160-161	volné báze	EtOAc/hex
111	Me	CH ₃ -CHCH ₂ Ph	Me	BzIBr	Me	L	6	168-169	maleat	MeCN/ether
112	Me	CH ₃ -CHCH ₂ Ph	Me	BzIBr	Me	L	30	177-180	maleat	MeCN
113	Me	NH ₂ CH ₂ CHPh	Me	PhCH=NTMS	H	L	80	222-256	2HCl	MeOH/ether

x diastereomerní pár

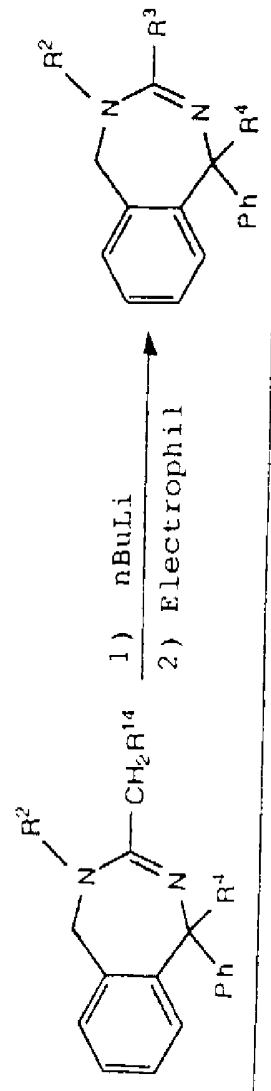
TABLE E



Příkl. č.	R^2	R^3	R^4	Elektro- fil	R^{14}	Meto- da	Výtěž. %	Tepl. tání °C	Rekrystali- za
114	Me		Me		H	M	45°	189-190	EtOH/ether
115	Me		Me	PhCHO	H	M	44°	169-171	EtOH/ether
116	Me		Me		H	L	84°	171-172	aceton /ether
117	Me	CH_2SEt	Me	$EtSEt$	H	L	69°	235-236	Al_2O_3 Chromatog. pak ether

x přes dva stupně

TABLE E



Příkl. č.	R ²	R ³	R ⁴	Elektro- fil	R ¹⁴	Meto- da	Výtěž. %	Tepl. tání °C	sůl	Rekrystaliz. z
118	Me	CH ₂ SPh	Me	PhSSPh	H	L	27*	240-250	HCl	SiO ₂ EtOAc/ MeOH/IPA pak ether
119	Me	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	BzIBr	H	L	82	168-169	maleat	MeCN/ether
120	Me		Me		H	Q	50	144-146	maleat	acetone / ether

x přes dva stupně

Obecná metoda L

Benzodiazepin ve 3 až 7 ml THF/mmol benzodiazepinu byl míchán při -78°C až 42°C , přičemž 1,1 ekvivalentu *n*-butyllithia bylo přidáno pod atmosférou dusíku. Roztok byl míchán po dobu 1 hodiny při -78°C , byly přidány 1,1 až 1,3 ekvivalentu příslušného elektrofilu a reakční směs byla ponechána dojít na teplotu místnosti. Reakční směs byla 1 nalita do 1N HCl, promyta etherem, alkalizována a extrahována do etheru. Sloučené etherové vrstvy byly vysušeny uhličitane amonným, zfiltrvány a rozpouštědlo odstraněno za vakua. Volná báze byla rekrystalizována nebo sůl byla připravena jak je uvedeno v tabulce D.

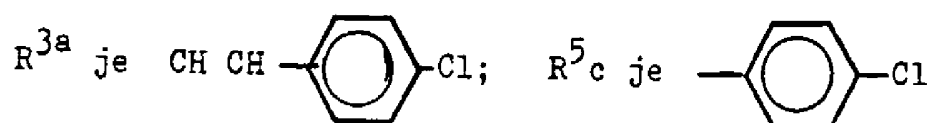
Obecná metoda L1

Benzodiazepin v asi 5,2 ml THF/mmol benzodiazepinu byl míchán při -78°C , přičemž bylo přidáno 1,05 ekvivalentu *n*-butyllithia pod atmosférou dusíku. Směs byla míchána po dobu 30 minut při -78°C , pak bylo přidáno 1,25 ekvivalentu příslušného elektrofilu a reakční směs byla míchána při -78°C po dobu 30 minut. Reakční směs byla chlazena při -78°C nasyceným chloridem amonným, zahřáta na teplotu místnosti a nalita do dělicí nálevky obsahující CH_2Cl_2 /terc.butylmethyl-ether /2:1/, solanku a 2N NaOH. Organická vrstva byla odstraněna, promyta solankou, vysušena síranem sodným, zfiltrována a koncentrována za vakua. Volná báze byla vyčištěna rekrystalizací jak je uvedeno v tabulce D.

Příklad 265

1-(4-Chlorfenyl)-3-[2-(4-chlorfenyl)ethyl]-4,5-dihydro-
-1,4-dimethyl-1H-2,4-benzodiazepin

Vzorec Ia: $R^1, R^6 = H$; $R^{2a}, R^{4b} = Me$;



Podle obecné metody L, 14,5 g 1-(4-chlorfenyl)-3-[2-(4-chlorfenyl)ethyl]-4,5-dihydro-1,4-dimethyl-1H-2,4-benzodiazepin jako jeho fumarátová sůl byl připraven ze 17,3 g sloučeniny z příkladu 228 a 7,6 g methyljodidu. Sůl byla rekrystalizována z EtOH/ether, teplota tání 173 až 175 °C.

Obecná metoda M

Postup popsaný v obecné metodě L byl prováděn s výjimkou toho, že 2 ekvivalenty n-butyllithia a 2 ekvivalenty aldehydu byly použity pro tuto reakci.

Obecná metoda N

Benzodiazepin ve 3 až 7 ml THF/mmol benzodiazepinu byl míchán při -78 °C, přičemž byly přidány 1,1 ekvivalentu butyllithia pod atmosférou dusíku. Roztok byl míchán po dobu 1 hodiny při -78 °C, bylo přidáno 1,1 až 1,3 ekvivalentu hexachlorethanu a reakční směs byla míchána po dobu 1/2 hodiny při -78 °C.

Reakční směs byla nalita do 1N HCl, promyta třikrát etherem, alkalizována 35%ním hydroxidem sodným, extrahována do etheru, vysušena uhličitanem draselným, zfiltrována a oddestilována. Výsledný hnědý olej byl zfiltrován přes síliku s ethylacetatem, oddestilován a odebrán přímo do příštího stupně. 3-Chlormethylbenzodiazepin byl buď rozpuštěn v chloroformu a zpracován se 3 až 5 ekvivalenty příslušného aminu nebo byl rozpuštěn přímo ve velkém přebytku aminu. Roztok byl refluxován po dobu 1 až 20 hodin. Rozpouštědlo bylo odstraněno a produkt byl vykrystalizován jak je uvedeno v tabulce E.

Obecná metoda O

Postup byl v podstatě podobný jako v obecné metodě L s výjimkou toho, že inverzní adice lithiové soli benzodiazepinu byla provedena k 1,5 ekvivalentu chloresteru. ⑥

Obecná metoda P

Postup byl v podstatě podobný postupu z obecné metody L s výjimkou toho, že lithiumdiisopropylamid vytvořený z butyllithia a diisopropylaminu byl použit jako báze a reakce probíhala při 0 °C.

Obecná metoda Q

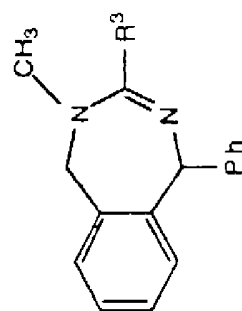
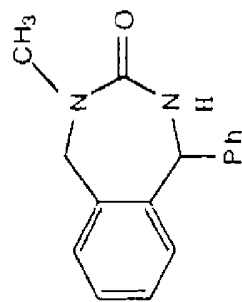
Postup byl v podstatě podobný obecné metodě L s výjimkou toho, že reakční směs byla ochlazena po míchání po dobu 1 hodiny při -30 -55 °C přídatkem mírného přebytku kyseliny octové v THF.

Obečná metoda R

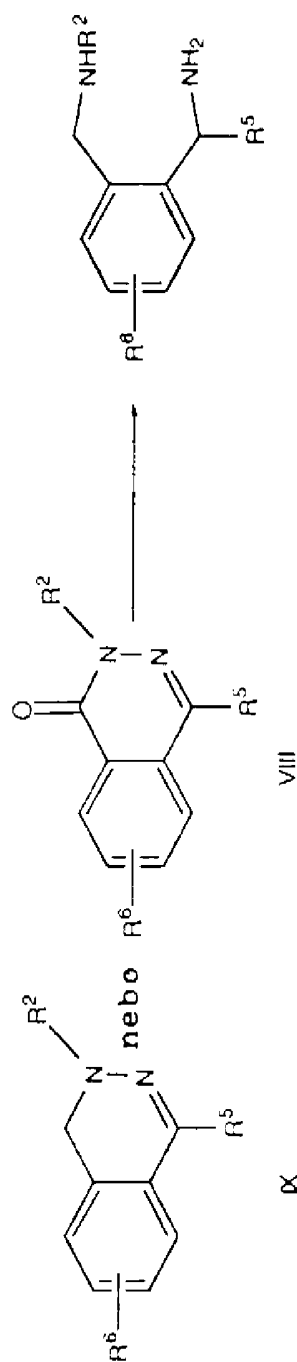
Benzodiazepin-3-on byl rozpuštěn ve 13 až 14 ekvivalentech oxichloridu fosforu a 1/4 ekvivalentu oxidu fosforečného byla přidána k této směsi. Směs byla míchána při teplotě místnosti živě pod atmosférou dusíku a pak zahřívána při 90 °C po dobu 18 hodin. Roztok byl oddestilován za vakua a zbytek zpracován se 4 až 9 ekvivalenty příslušného aminu a míchán po dobu 2 hodin při teplotě místnosti. Přebytek aminu byl oddestilován za vakua a zbytek byl vykrystalizován jak je uvedeno v tabulce F.

TABULKA F

Příklady č.	R ³	Metoda	Výtěž. %	templota tání, °C	Sůl	rekrytalizováno
121		R	20	245-246	HCl	CH ₂ Cl ₂ /hexane
122	N(Me) ₂	R	33	124-125	volná báze	ne ze sloupce 9:1 EtOAc Et ₂ N
123		R	53	159-161		2-butanon

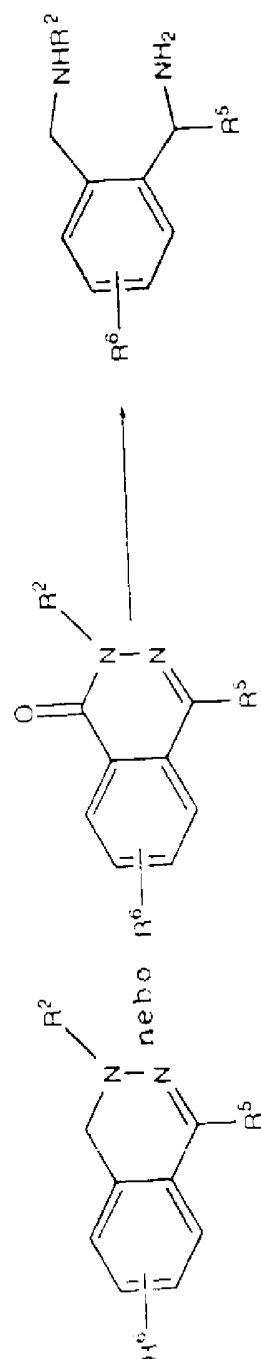


TABULKA G



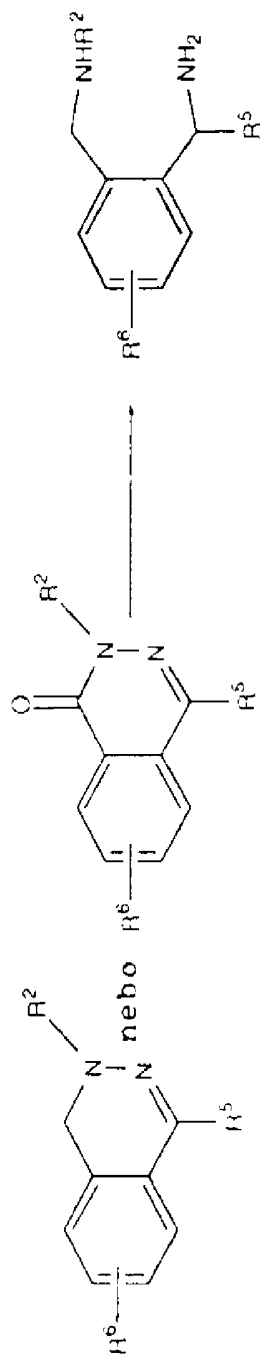
Příkl. čís.	Výchozí materiál	R ²	R ⁵	R ⁶	Metoda	Výtěž. %	Tepl. t. °C	Sól	Rekrystaliz. z
124	VIII	CH ₂ CH ₂ N(CH ₂) ₂ O	Ph	H	S	100	olej	--	--
125	VIII	Ph	Me	H	T	88	71-72	volná pára	ether/hexan
126A	X	Me		H	S	48			
126B	VIII					70	245-247	2 HCl	MeOH/ether
126C	VIII		CH ₃ O-	H	S1	67	--	2 HCl	THF/ether
127	VIII		Me	H	S	100	olej	--	--
128	VIII	Me	Ph	7,8-diOMe	S	--	olej	--	--
129	VIII	CH ₂ CH ₂ OMe	Ph	H	S	42	252-254	2 HCl	--
130	VIII	Me		H	T	72	244-246	2HCl-1/2H ₂ O	EtOH/ether
131	VIII	iPr	Ph	H	S	94	264-266	2 HCl	MeOH/ether

TABULKA G



příkl. čís.	Všeobecný materiál	R ²	R ⁵	R ⁶	Metoda	Výtěž. %	Tepl. t. °C	Sůl	Rekrystaliz. Z
132	VIII	Me	Ph	H	S	94	163-168	2 HCl	EtOH/ether
133	VIII	Me		H	T	48	201-203	2 HCl	MeOH/EtOH
134	VIII	Bzl	Ph	H	S T	70 83	>260 275-276	2 HCl 2 HCl	MeOH/ether MeOH/ether
135	VIII	Me		H	T	57	--	volná báze	--
136	VIII	Me		H	S	100	--	volná báze	--
135A	VIII	Me	4-F-Ph	--	S	45	198-200	2 HCl	MeOH/CH ₃ CN/ Et ₂ O
137	X	Me	Ph	6-F	S	89	oil	volná báze	--

TABULKA G

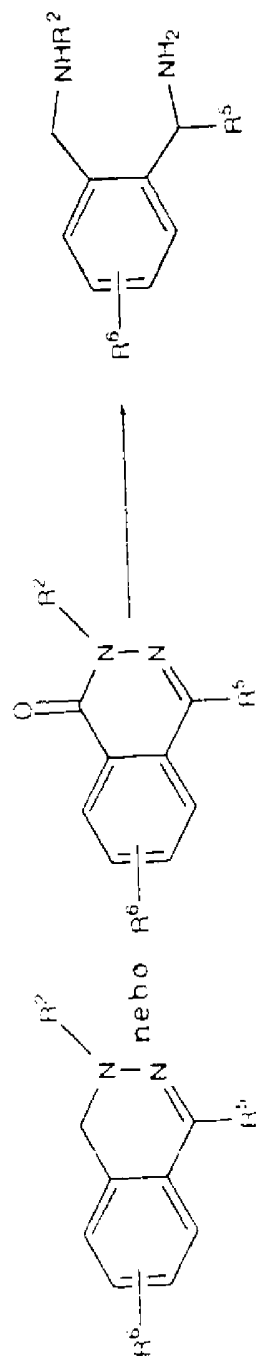


α

VIII

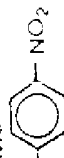
Príkl. čís.	Všeobecný materiál	R ²	R ⁵	R ⁶	Metóda	Výťaž. %	Tepl. t.°C	Stl	Rekrystaliz. z
136	α	Me	Ph	7-F	S	92	olej	volná báze	--
139	α	Me	Ph	8-F	S	61	olej	volná báze	--
140	α	Me	Ph		T	56	olej	volná báze	--
				8,9 kond.					
141	α	Me	Ph	9-Me	S	29-61	olej	volná báze	--
142	VIII	CH ₂ CH ₂ NEt ₂	Ph	H	S	89	olej	volná báze	--
143	VIII	Et	Ph	H	S	91	241-243	2 HCl-1/4H ₂ O	MeOH/THF
144	VIII	Me		H	T	61	259-261	2 HCl	EtOH/ether
145	VIII		Ph	H	T	90	amorfný	2 HCl	ether
146	VIII	Me		H	S	72			

TABULKA G

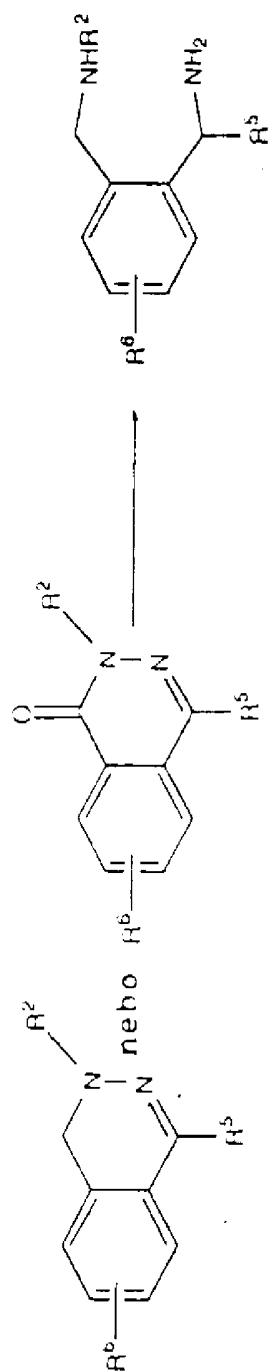


VIII

IX

Příkl. čís.	Výchozí materiál	R^1	R^2	R^5	R^6	Metoda	Výtěž. %	Tepł. t. °C	Sůl	Rekrystaliz. z
146A	VIII	Me			H	S1	71	140-149	3 HCl	--
147	VIII	CH_2CH_2Ph		Ph	H	T	96	156-160	2 HCl	MeOH/THF/ether
148	VIII	Me		Bzl	H	T	87	267	2 HCl	MeOH/ether
207	VIII	Me		cyclohexyl	H	S	98	275-277	2 HCl	MeOH/ether
287	VIII	Me		Ph	NO_2	S	24	80-81	volný baz	MeOH/hexan
277	VIII	CH_2CH_2 		Ph	H	S	82	260-261	2 HCl	MeOH/ether
294	VIII	Me		4-Cl-Ph	H	S1	90	261-263	2 HCl	MeOH/ether
304	VIII	Me		4- CH_3S -Ph	H	T2	74	240-243	2 HCl	--
311	VIII	Me		2,4-(F) ₂ -Ph	H	T2	88	--	2 HCl	--
338	VIII	Me		4- CH_3SO_2 -Ph	--	S1	89	227-234	2 HCl	MeOH/THF
335	VIII	$-(CH_2)_2$ -4-pyridinyl		4-Cl-Ph	--	T2	71	213-214	3-Cl	MeOH
357	VIII	Me		4-Br-Ph	H	S1	83	255-256	2-Cl	--

TABULKA G



Příkl. čís.	Výchozí materiál	R ²	R ⁵	R ⁶	Metoda	Výtěž. %	Tepł. t. °C	Sól	Rekryсталiz. z
362	VIII	Me	4-CH ₃ SO ₂ - NH-Ph	H	S1	62	--	2 HCl	--
370	VIII	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	4-Cl-Ph	H	T3	87	--	2 HCl	EtOH/CH ₃ CN/Et ₂ O
375	VIII	Me	4-IPr-Ph	H	T3	88	230-235	2 HCl	--
387	VIII	Me	3,4-(Cl) ₂ -Ph	H	S1	72	190-195	2 HCl	--(a)
390	VIII	Me	3-MeSO ₂ NH- 4-Cl-Ph	H	T2	28	190-195	2 HCl	--(b)
401	VIII	Me	2,4-(Cl) ₂ -Ph	H	T2	89	>280	2 HCl	--
405	VIII	Me	3-Cl-4-CH ₃ O- Ph	H	T2	65	239,5-242	2 HCl	MeOH/THF(a)
408	VIII	Me	4-CH ₃ -Ph	H	S1	57	267-269	2 HCl	MeOH/THF
413	VIII	Me	2,4-(Et) ₂ -Ph	H	T2	91	271-174	2 HCl	--
420	VIII	Me	Ph	8-CH ₃ SO ₂ NH	T2	13	114-117,5	free base(c)	--

Vysvětlivky k tabulce G

- (a) surová dihydrochloridová sůl byla vyčištěna převedením této soli na volnou bázi zpracováním s 2N NaOH a pak znovu převedením volné báze zpět na dihydrochloridovou sůl.
- (b) Surová dihydrochloridová sůl byla vyčištěna převedením této soli na volnou bázi zpracováním s nasyceným uhličitánem sodným a pak znovu převedením volné báze zpět na dihydrochloridovou sůl.
- (c) Surová dihydrochloridová sůl byla převedena na volnou bázi zpracováním s uhličitánem sodným a volná báze byla vyčištěna sloupcovou chromatografií na sílice eluováním směsí $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{isopropylamin}$ (90/5/5).

Obecná metoda S

Příslušný ftalazin nebo ftalazinon byl zpracován se 4 až 8 ekvivalenty diboranu v THF a směs byla refluxována po dobu 2 až 5 dní pod atmosférou dusíku. Obvykle byly přidány 4 až 8 ekvivalentů diboranu ve 2 až 3 podílech během reakce. Reakční směs byla ponechána ochladnout na teplotu místnosti a přebytek vodné nebo alkoholické kyseliny chlorovodíkové byl pečlivě přidán pod atmosférou dusíku. Reakční směs byla refluxována, THF byl odstraněn za vakua a zbytek byl zalkalizován 35%ním vodným hydroxidem sodným.

Produkt byl extrahován do ethylacetatu, vysušen síranem sodným, koncentrován za vakua a buď vyčištěn jako hydrochloridová sůl jak je uvedeno v tabulce G nebo obvykleji použit bez dalšího čištění jako volná báze. V tabulce G IX označuje, že výchozí materiál byl odpovídající ftalazin; římská číslice VIII označuje, že výchozí materiál byl odpovídající ftalazinon.

Obecná metoda S1

Příslušný ftalazinon v THF pod atmosférou dusíku byl zpracován se 4 až 7,5 ekvivalenty 1M boranu v THF roztoku a směs byla refluxována po dobu 2 až 9 dnů. Obvykle bylo přidáno 4 až 7,5 ekvivalentů boranu ve 2 podílech během reakce. Reakční směs byla ochlazena na teplotu místnosti, zchlazena methanolem a refluxována asi 0 až 4 hodiny. Směs byla znovu ochlazena a nasycená methanolická HCl byla přidána a směs byla přivedena zpět k refluxu po dobu asi 0 až 1,5 hod. Směs byla zfiltrována a filtrát byl koncentrován za vakua, čímž se získala dihydrochloridová sůl, která byla vyčištěna rekrystalizací jak je uvedeno v tabulce G.

Obecná metoda T

Postup byl v podstatě podobný obecné metodě S s výjimkou toho, že bylo přidáno 0,5 ekvivalentu tetrahydroboritanu sodného a 0,7 až 1,5 ml diglymu/mmol ftalazinonu.

Obecná metoda T2

Postup byl v podstatě podobný postupu popsanému v obecné metodě S1 s výjimkou toho, že bylo přidáno 0,1 až 0,7 ekvivalentu tetrahydroboritanu sodného a 0,2 až 0,7 ml diglymu/mmol ftalazinonu.

Obecná metoda T3

Postup byl podobný postupu popsanému v obecné metodě S1 s výjimkou toho, že bylo přidáno 0,05 až 0,08 ekvivalentu tetrahydroboritanu sodného a 0,5 až 0,6 ml diglymu/mmol ftalazinonu a směs byla refluxována po dobu 0 až 4 hodin po přidání methanolicke HCl.

Příklad 149

4,5-Dihydro-3-ethyl-4-methyl-1-fenylmethyl-1H-2,4-benzodiazepin

(Vzorec I): $R^1, R^4, R^6 = H$; $R^2 = Me$, $R^3 = Et$; $R^5 = Bzl$.

Roztok 12,5 g /50 mmol/ 2-[(1-amino-2-fenyl)ethyl]-N-methylbenzenmethanaminu ve 150 ml isopropylacetatu byl zpracován se 4,1 g (50 mmol) octanu sodného a 30 ml (150 mmol) triethylorthopropionatu a 5 ml (37 mmol) kyseliny octové.

Směs byla refluxována po dobu 3 hodin a nalita do 1,5 l ledové vody obsahující 200 ml 2N hydroxidu sodného. Produkt byl extrahován do ethylacetatu, vysušen síranem sodným a oddestilován. Zbytek byl rekrystalizován z isopropylalkoholu/etheru, čímž se získalo 7,5 g volné báze. Volná báze v ethanolu byla zpracována se 4,6 g cyklohexan-sulfamové kyseliny a rozpouštědlo bylo odstraněno za vakua. Zbytek byl rekrystalizován ze směsi isopropylalkohol/ether, čímž se získalo 5,8 g produktu jako sůl cyklohexan-sulfamové kyseliny, teplota tání 137 až 138 °C.

Příklad 150

4,5-Dihydro-3-ethyl-1-fenyl-1H-2,4-benzodiazepin
(Vzorec I: $R^1, R^2, R^4, R^6 = H$; $R^3 = Et$; $R^5 = Ph$.)

Směs 1,36 g (3,6 mmol) 4-benzyl-4,5-dihydro-3-ethyl-1-fenyl-1H-2,4-benzodiazepinu, 136 mg 10%ního palladia na uhlíku a 257 mg (4,0 mmol) amoniumformatu v 50 ml methanolu byla refluxována pod atmosférou dusíku po dobu 3 hodin. 4 další 230 mg porce amoniumacetatu byly přidány každé 2 hodiny během refluxu až TLC na silikagelu s 5 % diethylaminu v ethylacetatu ukázaly úplnou přeměnu. Reakční směs byla ochlazená, zfiltrována a zdestilována.

Zbytek byl rozdělen mezi vodný hydroxid sodný a ether. Etherový extrakt byl vysušen síranem sodným, zpracován odbarvovacím uhlím, zfiltrován a oddestilován. Zbytek byl vyzvednut ve směsi 60:40 ethylacetat/ether a okyselen zředěnou etherickou HCl. Výsledná sraženina byla odfiltrována rekrystalizována ze směsi isopropanol/ether, čímž se získalo 0,61 g /61 %/hydrochloridové soli produktu o teplotě tání 203 až 204 °C.

Příklad 151

4,5-Dihydro-4-methyl-1-fenyl-1H-2,4-benzodiazepin-3-aminomonohydrochlorid

(Vzorec I: $R^1, R^4, R^6 = H$; $R^2 = Me$; $R^3 = NH_2$, $R^5 = Ph$).

Roztok 15 g /66 mmol/ 2-[(methylamino)methyl]-alfa-fenylbenzenmethanaminu v 85 ml methanolu byl zpracován se 7,2 g (68 mmol) kyanogenbromidu při teplotě místnosti. Roztok byl míchán při teplotě místnosti po dobu 18 hodin a oddestilován. Zbytek byl rozpuštěn v ethanolu a ethanol byl oddestilován. Zbytek byl rekrystalizován z methanol/-isopropylacetatu, čímž se získalo 4,55 g volné báze, teplota tání 156 až 159 °C. Matečné louhy byly rozpuštěny v ethanolu, zpracovány s mírným přebytkem ethanolické HCl a rekrystalizovány z ethanolu, čímž se získalo 1,3 g hydrochloridové soli, teplota tání 259 až 261 °C.

Příklad 152

1,2,4,5-Tetrahydro-4-methyl-1-fenyl-3H-2,4-benzodiazepin-3-thion

Do suspenze 15 g (50 mmol) 2-[(methylamino)methyl]-alfa-fenylbenzenmethanamindihydrochloridu ve 100 ml isopropylalkoholu bylo přidáno 10 g /100 mmol/ octanu draselného, načež následoval přídavek 3,3 ml (55 mmol) sirouhlíku ve 35 ml isopropylalkoholu. Suspenze byla míchána při teplotě místnosti po dobu 1,5 hodiny a pak refluxována po dobu 30 minut. Reakční směs byla ochlazena v ledu a vnitřní sůl karbamodithiové kyseliny znečištěné dvěma ekvivalenty chloridu draselného byla odfiltrována.

Karbamodithiová kyselina byla suspendována ve 120 ml 95%ního ethanolu a byly přidány 1,3 ml 12N kyseliny chlorovodíkové. Suspenze byla refluxována po dobu 3 dní, ochlazena a bylo odfiltrováno 15,3 g (114 %) surového benzodiazepin-3thionu. 6gramová porce surového produktu byla rekrystalizována z 2-ethoxyalkoholu, čímž se získaly 2,0 g /38 %/ produktu o teplotě tání 208 až 209 °C.

Příklad 153

3-{[2-(Diethylamino)ethyl]amino} -4,5-dihydro-4-methyl-1-fenyl-1H-2,4-benzodiazepin

(Vzorec I: $R^1, R^4, R^6 = H$; $R^2 = Me$;

$R^3 = NH(CH_2)_2N(C_2H_5)_2$).

Suspenze 11,7 g (44 mmol) 4-methyl-1-fenyl-1,2,4,5-tetrahydro-13-2,4-benzodiazepin-3-thionu z příkladu 152 ve 146 ml ethanolu byla zpracována se 4,2 ml (67 mmol) jodmethanu ve 30 ml ethanolu přidaného po kapkách při 50 °C. Reakční směs byla míchána při teplotě okolí po dobu 18 hodin a bylo získáno 13,48 g /75 %/ 4-methyl-1-fenyl-3-methylthio-4,5-dihydro-1H-2,4-benzodiazepinu, teplota tání 201 až 205 °C ve formě hydrojodidové soli.

Roztok 22,7 g (55 mmol) 3-methylthiobenzodiazepinu ve 285 ml methanolu byl refluxován se 7,8 ml (55 mmol) N,N-diethylethylendiaminu po dobu 18 hodin. Reakční směs byla zfiltrována za horka, aby se odstranilo malé množství nečistoty, ochlazena, oddestilována a rozdělena mezi methylenchlorid a vodný hydroxid sodný. Organické extrakty byly vysušeny síranem hořečnatým a oddestilovány.

Zbytek byl rekrystalizován s velkými obtížemi jako fumarátová sůl z isopropanolu. Po vícenásobných rekrystalizacích bylo získáno 1,5 g produktu jako difumarathemi-hydrát, teplota tání 160 až 162 °C.

Příklad 154

4,5-Dihydro-4-methyl-1-fenyl-1H-2,4-benzodiazepin-3-sulfonová kyselina

(Vzorec I: $R^1, R^4, R^6 = H$; $R^2 = Me$; $R^3 = SO_3H$; $R^5 = Ph$)

29 g (108 mmol) 1,2,4,5-tetrahydro-4-methyl-1-fenyl-3H-2,4-benzodiazepin-3-thionu z příkladu 152 bylo zpracováno s 2,4 g chloridu sodného, 420 mg dihydrátu molybdenanu sodného a 35 ml 30%ního peroxidu vodíku v 50 ml vody a 10 ml terc.butanolu podle postupu Maryanoffa a kol., J.O.C. 51, 1882 (1986). Reakční směs zůstala suspenzí stále a po zahřívání při 70 až 80 °C po dobu 2 hodin byl produkt odfiltrován ze zchlazené suspenze, čímž se získalo 30,6 g (90 %) kyseliny sulfonové, která nevyžadovala žádné vyčištění, teplota tání 188 až 190 °C.

Příklad 155

4,5-Dihydro-4-methyl-1-fenyl-3(1-pyrrolidino)-1H-2,4-benzodiazepin (vzorec I):

$R^1, R^4, R^6 = H$; $R^2 = Me$; $R^3 = C_4H_8N$, $R^5 = Ph$;

Směs 4,75 g (15 mmol) sulfonové kyseliny z příkladu 154 a 20 ml pyrrolidinu byla refluxována po dobu 18 hodin.

Pyrrolidin byl oddestilován a zbytek byl chromatografován na 340 g silikagelu eluováním pomocí 95:5 ethylacetat/diethylamin, čímž se získalo 3,12 g zbytku, který byl rekrystalizován ze 40 ml hexanu, čímž se získalo 2,2 g (47 %) produktu, teplota tání 118 až 119 °C.

Příklad 156

3-[(4,5-Dihydro-4-methyl-1-fenyl-1H-2,4-benzodiazepin-3-yl)-thio]-en, N-diethylpropanamin

(Vzorec I: $R^1, R^4, R^6 = H$; $R^2 = Me$; $R^3 = S(CH_2)_3N(C_2H_5)_2$; $R^5 = Ph$)

Roztok 12 g (45 mmol) 1,2,4,5-tetrahydro-4-methyl-1-fenyl-3H-2,4-benzodiazepin-3-thionu z příkladu 152 ve 100 ml DMF bylo zpracováno s 1,24 g (50 mmol) hydridu sodného při 70 °C a po kapkách bylo přidáno 7,5 g (50 mmol) 3-diethylaminopropylchloridu při 70 °C. Reakční směs byla míchána při 70 °C po dobu 5 hodin a pak při teplotě místnosti po dobu 2 dní. Reakční směs byla nalita do 250 ml ledové vody a extrahována 2 x do ethylacetatu. Produkt byl extrahován do 150 ml 2N HCl, promyt ethylacetatem, zalkalizován a extrahován zpět do ethylacetatu.

Ethylacetatový roztok byl vysušen síranem hořečnatým, oddestilován a zbytek byl rozpuštěn v acetonu. 2 ekvivalenty kyseliny maleinové ve 40 ml acetonu byly přidány ke směsi, načež následovalo malé množství etheru. Výsledná sraženina byla rekrystalizována ze směsi aceto/ether, čímž se získalo 13,2 g produktu jako dimaleátová sůl, teplota tání 95 až 97 °C.

č.j.	69147
došlo	08. XII. 93
URAD PRŮMYŠLOVÉHO VLASTNICTVÍ	Příl.

Příklad 157

4,5-Dihydro-4-methyl-3-methylthio-1-fenyl-1H-2,4-benzodiazepin

(Vzorec I: $R^1, R^4, R^6 = H$; $R^2 = Me$; $R^3 = SMe$; $R^5 = Ph$)

Roztok 8 g (30 mmol) thionu z příkladu 152 a 2,7 ml (44 mmol) methyljodidu ve 100 ml ethanolu byl refluxován 2 hodiny, ochlazen a hydrojodid produktu odfiltrován. Sůl byla rozdělena mezi methylenchlorid a vodný hydrogen-uhličitan sodný, organická vrstva vysušena přes síran hořečnatý a oddestilována. Zbytek byl rozpuštěn v ethanolu a bylo přidáno 2,7 g methansulfonové kyseliny a pak ether. Výsledná sraženina byla odfiltrována a rekrytalizována z ethanolu, čímž se získalo 5,2 g produktu jako methansulfonátová sůl, teplota tání 195 až 196 °C.

Příklad 158

1,2,4,5-Tetrahydro-4-methyl-1-fenyl-3H-2,4-benzodiazepin-3-on

Roztok 32,8 g (145 mmol) 2-[(methylamino)methyl]-alfa-fenylbenzenmethanaminu v 215 ml chloroformu byl zpracován s 25,9 g (159 mmol) karbonyldiimidazolu. Reakční směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 19 hodin, promyta 4x vodou, vysušena síranem sodným a oddestilována za vakua. Pryskyřičný zbytek byl triturován v a rekrytalizován z ethylacetatu, čímž se získalo 26 g (71 %) produktu o teplotě tání 198 až 199 °C.

Příklad 159

5-Butyl-4,5-dihydro-3-ethyl-4-methyl-1-fenyl-1H-2,4-benzodiazepin

(Vzorec I: $R^1 = n\text{Bu}$; $R^2 = \text{Me}$; $R^3 = \text{Et}$; R^4 a $R^6 = \text{H}$; $R^5 = \text{Ph}$)

Suspenze 14,16 g (60 mmol) 2-methyl-4-fenyl-1(2H)-ftalazinonu ve 340 ml THF byla ochlazena na -65°C pod atmosférou dusíku a zpracována s 24,8 ml (62 mmol) 2,5N n-butyllithia v hexanu. Směs byla míchána po dobu 20 minut při -65°C a pak bylo přidáno 240 ml /240 mmol/ 1N boran-THF komplexu. Roztok byl nechán stát až dosáhl teploty místnosti a pak bylo přidáno 340 mg (9 mmol) tetrahydroboritanu sodného. Reakční směs byla refluxována po dobu 20 hodin, bylo přidáno dalších 340 mg tetrahydroboritanu sodného, směs byla refluxována dalších 24 hodin. Reakční směs byla ochlazena a vychlazena 100 ml methanolu.

Bylo přidáno 80 ml 3,5N HCl v methanolu, reakční směs byla refluxována po dobu 2 hodin a 19,9 g (93 %) dihydrochloridu 2-[1-(methylamino)-pentyl]-alfa-fenylbenzenmethanaminu bylo izolováno filtrací. Benzenmethanamin byl zpracován s triethylorthopropionatem a acetatem sodným v isopropylacetatu podle obecné metody E, čímž se získalo 9,48 g volné báze produktu, teplota tání 102 až 114°C po rekrytalizaci z methylterc.butylether/hexan.

7 g volné báze bylo převedeno na hydrochloridovou sůl a rekrytalizováno z acetonetheru, čímž se získalo 5,08 gramů produktu jako monohydrochloridová sůl, teplota tání 209 až 211°C .

Příklad 160

4,5-Dihydro-1,5-difenyl-3-ethyl-4-methyl-1H-2,4-benzodiazepin

(Vzorec I: $R^1, R^5 = \text{Ph}$; $R^2 = \text{Me}$; $R^3 = \text{Et}$; $R^4, R^6 = \text{H}$)

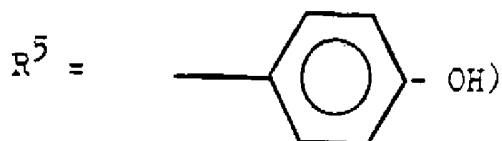
Byl použit postup z příkladu 159 při náhradě fenyllithia za butyllithium. Meziprodukt 2-[(methylamino)fenylmethyl]-alfa-fenylbenzenmethanamin byl vykrytalizován jako dihydrochloridová sůl obsahující 0,6 molů vody z hydratace, teplota tání 202 až 216 °C.

Tato sloučenina byla cyklizována triethylorthopropionatem jako v příkladu 158; čímž se získalo 32 % produktu jako hydrochloridová sůl, teplota tání 275 až 276 °C, ze směsi aceton/ether.

Příklad 266

4,5-Dihydro-1-(4-hydroxyfenyl)-4-methyl-3-(2-fenylethyl)-1H-2,4-benzodiazepin

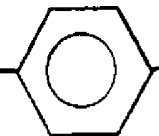
(Vzorec I: $R^1, R^4, R^6 = H$; $R^2 = Me$; $R^3 = CH_2CH_2Ph$;



Roztok 6,78 g (17 mmol) methoxysloučeniny z příkladu 60 v 70 ml methylenchloridu byl zpracován se 32 ml 1M bromidu boritého v methylenchloridu (32 mmol) při 0 °C pod dusíkem po dobu 2 hodin. Reakční směs byla nalita do 2N vodné kyseliny chlorovodíkové, míchána po dobu 1 hodiny, soli boru byly odfiltrvány a reakční směs byla extrahována do methylenchloridu se stopou methanolu po zalkalizování pomocí uhličitanu sodného. Organická vrstva byla vysušena, oddestilována a zbytek vyzvednut v methanolu. Methanolická HCl byla přidána a sůl krytalizována přídavkem etheru. Hydrochlorid byl rekrytalizován z methanolu, teplota tání 245 až 247 °C, výtěžek 90 %.

Příklad 267

4,5-Dihydro-3-[2-(4-hydroxyfenyl)ethyl]-4-methyl-1-fenyl-
-1H-2,4-benzodiazepin

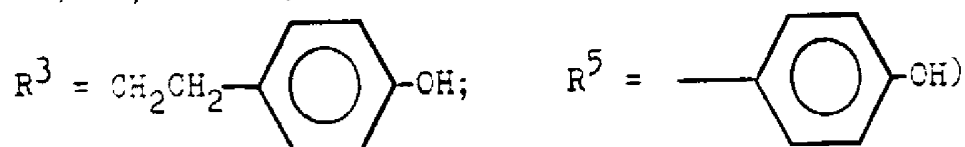
(Vzorec I: $R^1, R^4, R^6 = H$; $R^2 = Me$; $R^3 = CH_2CH_2-$  $-OH$;
 $R^5 = Ph$.)

Postupem analogickým postupu z příkladu 266 bylo získáno 1,14 g 4,5-dihydro-3-[2-(4-hydroxyfenyl)ethyl]-4-methyl-1-fenyl-1H-2,4-benzodiazepinu bylo získáno jako hydrochloridová sůl ze 2,47 g (6,1 mmol) methoxysloučeniny z příkladu 35, teplota tání 160 až 162 °C z methanol/ether.

Příklad 268

4,5-Dihydro-1-(4-hydroxyfenyl)-3-[2-(4-hydroxyfenyl)ethyl]-
-4-methyl-1H-2,4-benzodiazepin

(Vzorec I: $R^1, R^4, R^6 = H$; $R^2 = Me$;



Postupem analogickým postupu z příkladu 266 bylo získáno 1,80 g 4,5-dihydro-1-(4-hydroxyfenyl)-3-[2-(4-hydroxyfenyl)ethyl]-4-methyl-1H-2,4-benzodiazepinu z 4,5 g (8,7 mmol) dimethoxysloučeniny z příkladu 229 za použití 3,5 ekvivalentů bromidu boritého. Volná báze byla nerozpustná v methylenchloridu. Hydrochloridhemihydrát byl získán rekrystalizací ze směsi MeCN/MeCH, teplota tání 266 až 288 °C.

Štěpení enantiomerů

Příklad 167

(R)-(+)-4,5-Dihydro-4-methyl-1-fenyl-3-(2-fenylethyl)-1H-
-2,4-benzodiazepin

Do 1l Erlenmeyerovy baňky bylo přidáno 100 ml methanolu, 200 ml vody a 49,8 g (0,133 mol) racemické hydrochloridové soli z příkladu 25. Roztok byl míchán po dobu 10 minut, pak bylo přidáno 200 ml terc.butylmethyletheru (TBME) do homogenního roztoku, načež bylo přidáno 220 ml (0,66 mol), 5,0 ekv. 3N hydroxidu sodného. Směs byla míchána po dobu 10 minut. Vrstvy byly odděleny a vodná vrstva byla extrahována 100 ml nasyceného chloridu sodného. Organická vrstva byla vysušena síranem hořečnatým, zfiltrována a rozpouštědlo odstraněno za sníženého tlaku při 30 °C, čímž se získal kvantitativní výtěžek volné báze. Viskózní zlatohnědý olej byl připojen na vakuové čerpadlo při 0,5 mm Hg po dobu 1 hodiny.

Volná báze byla rozpuštěna ve 40 ml methanolu při mírném zahřátí. Roztok byl převeden do 500 ml tříhrdlé baňky vybavené mechanickým míchadlem a chladičem. Převed byl dokončen propláchnutím dalšími 20 ml methanolu. Methanolvý roztok byl zahřát na 45 °C pomocí vnější tepelně řízené vodní lázně.

Do 250ml kádinky bylo přidáno 40,4 g /0,113 mol/ 0,85 ekv. D-O,C'-dibenzoylvinné kyseliny a 40 ml methanolu. (Mírné zahřátí může být nutné pro to, aby se dostala chirální kyselina do roztoku.) Methanolvý roztok chirální kyseliny byl pomalu přidán za konstatního míchání do roztoku volné báze. Výsledná směs získala velmi světlou zelenou barvu. Další 20 ml methanolu bylo použito pro propláchnutí k dokončení přeměny. Po míchání po dobu 5 minut byl roztok

Produkt se začal srážet ihned. Roztok byl míchán přes noc při 45 °C. Zrnitý, bílý sražený materiál byl zachycen na Büchnerově nálevce, promyt 3x 25 ml chladným methanolem (5 °C) a sušen přes noc při 60 °C za sníženého tlaku.

Vysušená dibenzoyltartrátová sůl vážila 40,9 g /88 %/
po opravě vzhledem k množství očkovacího krystalu;
 $[\alpha]_D^{25} = + 192$, (c=1, methanol); teplota tání 143 až 145 °C
za rozkladu.

Hydrochloridová sůl může být vyrobena následujícím postupem:

volná báze ze 100 g (0,143 mol) dibenzoyltartrátové soli byla připravena jak je výše uvedeno. Volná báze byla rozpuštěna ve 300 ml ethylacetatu. Roztok byl převeden do 2l tříhrdlé baňky vybavené mechanickým míchadlem, chladičem a další nálevkou. Převod byl ukončen propláchnutím dalšími 300 ml ethylacetatu. Ethylacetatový roztok byl zahřát na 45 °C pomocí teplotně řízené vodní lázně.

Do zahřátého ethylacetatového roztoku volné báze byl pozatím přidán roztok 69 ml 2,3N hydrogenuchloridu/ethylacetatu. Přídavek kyseliny byl ukončen po 0,5 hodinové periodě, načež následovalo míchání při 45 °C po dobu 1 hodiny. Ethylacetatová suspenze výsledné hydrochloridové soli byla refluxována po dobu 1 hodiny k eliminaci přebytku chlorovodíku přítomného v rozpouštědle a ochlazená na okolní teplotu. Vločkový bílý sražený materiál byl zachycen na Büchnerově nálevce a promyt 3x 150 ml ethylacetatu. Produkt byl sušen přes noc při 80 °C za sníženého tlaku.

Vysušená hydrochloridová sůl vážila 50,9 g,
 $[\alpha]_D^{25} = + 234$ ° (c=1, methanol); teplota tání 197 až 199 °C.

Příklad 168

(S)=(-)-4,5-Dihydro-4-methyl-1-fenyl-3-(2-fenylethyl)-1H-2,4-benzodiazepin

Mateřské louhy z krystalizace v příkladu 167 byly oddestilovány a volná báze uvolněna jako dříve za použití tBuOMe a vodného NaOH. Volná báze byla rozpuštěna ve 100 ml methanolu, zpracována se 34,3 g dibenzoyl-L-vinné kyseliny a naočkována. Bylo získáno 37,2 g diastereomerní soli (-) isomeru, teplota tání 160 až 170 °C, $[\alpha]_D^{25} = -198^\circ$ (C=1, MeOH). Volná báze byla vytvořena jak je výše uvedeno a HCl sůl byla vytvořena a rekrystalizována ze směsi acetonitril/ether, teplota tání 198 až 199 °C, $[\alpha]_D^{25} = -249^\circ$ (C=1, CHCl₃).

Příklad 169

(+)-4,5-Dihydro-1-fenyl-1,3,4-trimethyl-1H-2,4benzodiazepin

Postupem analogickým postupu z příkladu 167, který zahrnuje vícenásobné rekrystalizace, bylo získáno 1,4 g (+)-4,5-dihydro-1-fenyl-1,3,4-trimethyl-1H-2,4-benzodiazepinu z 8,9 g (33,7 mmol) racemického produktu z příkladu 96 a 12,7 g (33,7 mmol) dibenzoyl-L-vinné kyseliny ve formě jejího hydrátu. Volná báze byla získána bez rekrystalizace oddestilováním TBuOMe, teplota tání 115 až 116 °C, $[\alpha]_D^{25} = +101^\circ$. (C=1, MeOH).

Příklad 170

(-)-4,5-Dihydro-1-fenyl-1,3,4-trimethyl-1H-2,4-benzodiazepin

Postupem analogickým postupu z příkladu 168 bylo získáno 1,9 g (-)-4,5-dihydro-1-fenyl-1,3,4-trimethyl-1H-2,4benzodiazepinu z mateřných louhů z příkladu 169, teplota tání 116 až

117 °C, $[\alpha]_D^{25} = -93^\circ$ (C=1, MeOH).

Příklad 171

(R)-(+)-4,5-Dihydro-3-ethyl-4-methyl-1-fenyl-1H-2,4-benzodiazepin

Postupem analogickým postupu z příkladu 167 bylo získáno 7,5 g R-(+)-4,5-dihydro-3-ethyl-4-methyl-1-fenyl-1H-2,4-benzodiazepinu z 92 g volné báze racemického produktu z příkladu 8 po opakované krystalizaci. Hydrochloridová sůl byla získána ze směsi ethanolu a etheru, teplota tání 240 až 247 °C, $[\alpha]_D^{25} = +347^\circ$ (C=1, CHCl₃).

D-10-karboxysulfonové kyseliny sůl byla získána z acetonitrilu, teplota tání 215 až 218 °C, $[\alpha]_D^{25} = +203^\circ$, (C=1, MeOH), $[\alpha]_D^{25} = +242^\circ$ (C=1, CHCl₃).

Příklad 172

(S)-(-)-4,5-Dihydro-3-ethyl-4-methyl-1-fenyl-1H-2,4-benzodiazepin

Postupem analogickým postupu z příkladu 168 bylo získáno 15 g levo-enantiomeru z matečných lounů z příkladu 171. Produkt byl vykrystalizován jako hydrochlorid ze směsi methanolu a etheru, teplota tání 247 až 249 °C, $[\alpha]_D^{25} = -343^\circ$ (C=1, CHCl₃).

Příklad 173

(S)-(-)-4,5-Dihydro-3-ethyl-4-methyl-1-fenyl-1H-2,4-benzodiazepin

Následující postup popisuje alternativní syntézu sloučeniny z příkladu 172.

2 g (6,3 mmol) monohydrochloridu (S)-N-[[[2-(methylamino)methyl]fenyl]fenylmethyl]propanamidu (příklad 181) byly míchány v 15 ml toluenu pod atmosférou dusíku a 3,45 ml 2M trimethylaluminia v toluenu bylo přidáno při 0 °C. Směs byla míchána po dobu 2 hodin při teplotě místnosti, pak 1,5 hodiny při refluxu. Reakční směs byla ochlazena a zchlazena 0,31 ml vody, načež následovalo 0,93 ml 30%ního vodného NaOH. Byl přidán methylenchlorid, malé množství methanolu a trochu síranu sodného, směs byla zfiltrována, oddestilována a zbytek rekrystalizován ze směsi MeOH/ether jako hydrochlorid, teplota tání 247 až 248 °C.

Příklad 296

(+)-4,5-Dihydro-4-methyl-3-(4-chlorfenyl)-3-methyl-1H-2,4-benzodiazepin

Roztok racemické volné báze z příkladu 295 (14,007 g) v ethanolu byl zahříván na parní lázni a roztok dibenzoyl-L-vinné kyseliny (17,80 g) byl přidán v horkém ethanolu (500 ml). Směs byla ochlazena na teplotu místnosti a krystaly, které se vytvořily byly zachyceny filtrací (matečný louh použit v příkladu 297) a vysušeny při 80 °C za vakua. Sól byla rekrystalizována z methanolu a vysušena při 60 °C za vakua, čímž se získalo 13,53 g soli dibenzoyl-L-vinné kyseliny.

Teplota tání 160,5 až 161 °C, $[\alpha]_D^{25} = +94,7^\circ$, $/C=0,61$,
MeOH/.

Sůl pak byla převedena na volnou bázi (+)-isomeru rozpuštěním této soli ve směsi 1N NaOH, etheru, CH_2Cl_2 a methanolu, oddělením organické vrstvy, promytím organické vrstvy solankou, vysušením organické vrstvy síranem sodným a odstraněním rozpouštědla za vakua. Volná báze byla vyčištěna Kugelrohr destilací, následovanou rekrystalizací ze směsi ethylacetat/hexan, čímž se získalo 5,35 g volné báze (+)-isomeru, teplota tání 138 až 139 °C $[\alpha]_D^{25} = +341^\circ$, $/C=1,0$, EtOH/.

Příklad 297

(-)-4,5-Dihydro-4-methyl-1-(4-chlorfenyl)-3-methyl-1H-2,4-benzodiazepin

Matečný louch z počáteční krystalizace dibenzoyl-L-vinné kyseliny ve formě adiční soli s touto kyselinou z příkladu 296 byl koncentrován za vakua a zbytek byl vyzvednut ve směsi ethanol/terc.butylmethylether a zpracován s 1N NaOH. Organická vrstva byla oddělena, promyta solankou, vysušena síranem sodným a koncentrována za vakua, čímž se získala volná báze. Volná báze byla rozpuštěna v ethanolu /300 ml/, zahřáta na parní lázni a zpracována s dibenzoyl-D-vinnou kyselinou ve formě monohydratu (12,75 g) v horkém ethanolu (200 ml). Vytvořené krystaly byly zachyceny filtrací a vysušeny při 60 °C za vakua, čímž se získalo 15,03 g soli dibenzoyl-D-vinné kyseliny, teplota tání 162 až 163 °C $[\alpha]_D^{25} = -87,3^\circ$, $/C=0,565$, MeOH/.

Sůl dibenzoyl-D-kyseliny vinné pak byla převedena na volnou bázi (-)-isomeru, jak je popsáno výše v příkladu 296, čímž se získalo 6,085 g volné báze (-)-isomeru, teplota tání 137 až 138,5 °C, $[\alpha]_D^{25} = -335^\circ$, $/C=1,00$, EtOH/.

Příklad 307

(+)-4,5-Dihydro-3,4-dimethyl-1-(4-methylthiofenyl)-1H-
-2,4-benzodiazepin

Racemická volná báze z příkladu 306 (7,45 g, 25 mmol) byla rozpuštěna v ethanolu (50 ml) a zpracována s roztokem dibenzoyl-L-vinné kyseliny (9,28 g, 25,9 mmol) v horkém ethanolu (100 ml). Sraženina, která se vytvořila, byla oddělena filtrací, promyta ethanolem a pak terc.butylmethyletherem (sloučené filtry byly použity v příkladu 308) a sůl byla rekrystalizována z methanolu, čímž se získalo 4,60 g soli dibenzoyl-L-vinné kyseliny, teplota tání 164,5 až 165,5 °C, $[\alpha]_D^{25} = +101^\circ$, $n_D^{20} = 1,385$, MeOH/.

Sůl dibenzoyl-L-vinné kyseliny (3,92 g, 6 mmol) pak byla smíchána s 2N NaOH (7 ml, 14 mmol), vodou (10 ml) a CH₂Cl₂ (20 ml), čímž se získala dvojfázová směs. Organická vrstva byla oddělena, vodná fáze byla extrahována CH₂Cl₂ a sloučené organické extrakty byly promyty vodou obsahující malé množství nasyceného roztoku uhlíčitanu sodného. Organická vrstva byla vysušena síranem sodným a rozpouštědlo odstraněno za vakua, čímž se získal olej, který byl vykrystalizován z terc.butylmethyletheru, čímž se získalo 1,57 g (+)-4,5-Dihydro-3,4-dimethyl-1-(4-methylthiofenyl)-1H-2,4-benzodiazepinu, teplota tání 133 až 134 °C, $[\alpha]_D^{25} = +352,3^\circ$, $n_D^{20} = 1,095$, EtOH/.

Příklad 308

(-)-4,5-Dihydro-3,4-dimethyl-1-(4-methylthiofenyl)-1H-2,4-
-benzodiazepin

Matečné louhy z původní krystalizace soli dibenzoyl-L-vinné kyseliny byly koncentrovány za vakua, rozpuštěny v CH_2Cl_2 a alkalizovány 1N NaOH (50 ml). Vodná fáze byla extrahována CH_2Cl_2 a sloučené organické vrstvy byly promyty vodou obsahující 2N NaOH (1 ml) a vysušeny síranem sodným. Rozpouštědlo bylo odstraněno za vakua, čímž se získalo 4,1 g volné báze.

Volná báze (3,4 g, 11,5 mmol) byla rozpuštěna v ethanolu (25 ml) a přidána do roztoku dibenzoyl-D-vinné kyseliny v horkém ethanolu (25 ml). Sraženina, která se vytvořila, byla oddělena filtrací, promyta ethanollem a pak terc.butylmethyletherem a vysušena za vakua při 80 °C. Sůl pak byla rekrytalizována z methanolu, čímž se získalo 3,13 g soli dibenzoyl-D-vinné kyseliny, teplota tání 169,5 až 170 °C, $[\alpha]_D^{25} = -100,5^\circ$, (C = 0,0439, MeOH).

Sůl dibenzoyl-D-vinné kyseliny byla pak převedena na volnou bázi jak je popsáno výše v příkladu 307, čímž se získal (-)-4,5-dihydro-3,4-dimethyl-1-(4-methylthiofenyl)-1H-2,4-benzodiazepin, teplota tání 134 až 135,5 °C, $[\alpha]_D^{25} = -341,1^\circ$, (C=0,00455, EtOH).

Příklad 314

(+)-4,5-Dihydro-3,4-dimethyl-1-(3,4-difluorfenyl)-1H-2,4-benzodiazepin

Následující postup byl v podstatě podobný postupu popsanému v příkladu 307 s výjimkou toho, že byl použit methanol jako rozpouštědla oproti ethanolu, čímž bylo získáno 26,5 g soli dibenzoyl-L-vinné kyseliny, $[\alpha]_D^{25} = +32,8^\circ$, (C=0,119, MeOH) po rekrytalizaci této soli z methanolu, z racemické

volné báze z příkladu 313 (25,70 g, 0,0898 mol) a dibenzoyl-L-vinné kyseliny (33,46 g, 0,0924 mol).

Sól Benzoyl-L-vinné kyseliny ve ferze soli (18,0 g) byla převezena na volnou bázi jak je popsáno v příkladu 307, čímž se získalo 7,93 g (+)-4,5-dihydro-3,4-dimethyl-1-(2,4-difluorfenyl)-1H-2,4-benzodiazepinu, teplota tání 137 až 138 °C, $[\alpha]_D^{25} = +236^\circ$, (C = 1,025, EtOH).

Příklad 315

(-)-4,5-Dihydro-3,4-dimethyl-1-(2,4-difluorfenyl)-1H-2,4-benzodiazepin

Matečné louhy z příkladu 314 byly koncentrovány za vakua a zbytek byl zpracován z CH_2Cl_2 (400 ml), H_2O (300 ml) a 2N NaOH (45 ml). Organická vrstva byla oddělena, promyta vodou a vysušena síranem sodným. Odstraněním rozpouštědla za vakua a vyčištěním zbytku rekrystalizací z ethylacetatu, rozpuštěním tuhé látky v etheru a promytím 0,5 N HCl a rekrystalizací z terc.butylmethyletheru (3x) se získala volná báze (10,5 g) racemického 4,5-dihydro-3,4-dimethyl-1-(2,4-difluorfenyl)-1H-2,4-benzodiazepinu.

Racemická volná báze (10,5, 39,1 mmol) byla smíchána s dibenzoyl-D-vinnou kyselinou (14,4 g, 40,3 mmol) a horkým methanolem (2,5 l). Sraženina, která se vytvořila, byla oddělena filtrací a byla rekrystalizována z methanolu (6x), čímž se získalo 5,45 g soli dibenzoyl-D-vinné kyseliny, $[\alpha]_D^{25} = -25^\circ$, (C = 0,138, MeOH). Další 2,90 g soli dibenzoyl-D-vinné kyseliny bylo také získáno z metha-

nolového filtrátu opakovanou rekrytalizací z methanolu, čímž se získalo celkem 8,35 g této soli.

Sól (8,0 g) byla suspendována v CH_2Cl_2 (200 ml)/voda (200 ml), ochlazená na 0°C a zpracována 2N NaOH (12,4 ml, 24,8 mmol). Po míchání po dobu 15 minut byla vodná fáze oddělena, extrahována CH_2Cl_2 a sloučené organické vrstvy byly vysušeny síranem sodným. Odstraněním rozpouštědla za vakua a azeotropickou destilací zbytku s toluenem (2 x 200 ml) se získalo 3,8 g (-)-4,5-dihydro-3,4-dimethyl-1-(2,4-difluorfenyl)-1H-2,4-benzodiazepinu.

Příklad 174

2-[(1,1-Dimethylethyl)amino]methyl-7-alfa-fenylbenzen-methanamin

Roztok 15,9 g (90 mmol) N-terc.butylbenzamidů ve 390 ml THF byl ochlazen na -15°C po atmosférou dusíku a bylo přidáno 77 ml (193 mmol) 2,5N n-butyllithia v hexanu. Směs byla míchána při $-5 \pm 3^\circ\text{C}$ po dobu 1 hodiny a pak bylo přidáno 17,5 g (99 mmol) trimethylsilyliminu benzaldehydu (přípraveného podle postupu Harta a kol., J.Org.Chem. 48, 289 - 294 (1983)), v době 10 minut při -10°C . Reakční směs byla míchána při 0°C po dobu 1 hodiny, pak při 5°C po dobu 45 minut.

Byla nalita do 400 ml ledové vody obsahující 225 ml 2N HCl a promyta dvakrát etherem. Vodná vrstva byla zalkalizována hydroxidem sodným a extrahována do etheru. Etherové extrakty byly vysušeny síranem sodným a oddestilovány, čímž se získalo 25,4 2-[(amino)(fenyl)methyl]-N-(1,1-dimethylethyl)benzamidů.

Celý podíl aminoamidu v 50 ml THF byl sloučen se 450 ml (450 mmol) 1N boran-THF komplexu a směs byla míchána při refluxu po dobu 18 hodin. Reakční směs byla ochlazená, 225 ml methanolu bylo přidáno a roztok byl refluxován po dobu 1 hodiny. Byl znovu ochlazen a bylo přidáno 200 ml polonasyčené methanolické HCl. Roztok byl znovu refluxován po dobu 1 hodiny, odpařen za vakua a zbytek rekrystalizován ze směsi chloroform/ether, čímž se získalo 21,3 g (70 %) produktu ve formě dihydrochloridu, teplota tání 222 až 231 °C.

Příklad 175

2-(Aminomethyl)-N-methyl-alfa-fenylbenzenmethanamin

75 g (0,36 mol) 2-benzoylbenzaldehydu bylo rozpuštěno v 70 ml THF a po dobu 30 minut bylo přidáno 18,5 g (0,39 mol) methylhydrazinu při teplotě 0 °C. Suspenze se stala homogenním roztokem, který byl ponechán stát po dobu 4 dnů. První díl obsahující 8,5 g produktu byl získán přidávkou hexanu a filtrací. Druhý podíl 27,5 g produktu byl získán chromatografií na silikagelu pomocí směsi 85:15 methylenchlorid/ethylacetat. Teplota tání hydrazonu po rekrystalizaci z směsi methylenchlorid/hexan byla 164 až 165 °C.

Roztok 44,5 g methylhydrazonu ve 80 ml THF byl zpracován se 374 ml komplexu 1M boranu-THF a míchán při refluxu. Po 24 hodinách a 72 hodinách byly přidány další podíly 1M boranu v množství 187 ml. Po 6 dnech byla reakční směs zpracována jak je popsáno v příkladu 164 a dihydrochlorid byl rekrystalizován z methanoletheru, t.t. 224-226 °C.

Příklad 176

2-(Aminomethyl)-alfa-fenyl-N-(fenylmethyl)benzenmethanamin

62 g (0,30 mol) 2-benzoylbenzaldehydu ve 140 ml THF bylo zpracováno s 81,5 g (0,59 mol) uhličitanu draselného a 64 g (0,32 mol) benzylhydrazindihydrochloridu. Směs byla míchána po dobu 30 minut při teplotě 0 °C a bylo přidáno 40 ml methylenchloridu. Směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 1 dne, zfiltrována a destilována za vakua, čímž se získalo 131 g 2-benzyl-1-fenyl-ftalazinchloridu.

Surový ftalazinchlorid ve 175 ml THF byl zpracován s 1,325 l 1M boran-THF při refluxu pod atmosférou dusíku. Po 24 hodinách byla reakční směs zpracována jak je popsáno v příkladu 175 a dihydrochloridová sůl byla vytvořena srážením z etheru etherickou HCl, čímž se získalo 36,8 g dihydrochloridu produktu, teplota tání 175 až 178 °C.

Příklad 270

N-Methyl-alfa'-fenyl-2,3-thiofendimethanamin

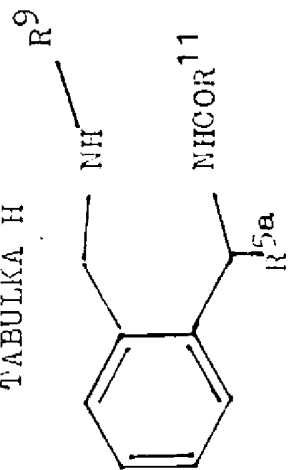
Podle postupu obecné metody T bylo připravena 19 g N-methyl-alfa'-fenyl-2,3-thiofendimethanaminu z 32,6 g (0,35 mol) 6,7-dihydro-6-methyl-7-oxo-4-fenylthieno- $\left[\begin{smallmatrix} 2,3-d \\ 7 \end{smallmatrix} \right]$ pyridazinu. Produkt byl rekrystalizován jako dihydrochlorid ze směsi ethanolu a vody, teplota tání 290 až 292 °C.

Příklad 279

2-(Amino)fenylmethyl-N-methylbenzenethanamin
(Vzorec XXXII: $R^{2b} = \text{Me}$, $R^{5d} = \text{Ph}$, $R^{6a} = \text{H}$)

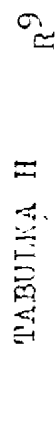
Obecnou metodou T bylo redukováno 25,8 g (0,103 mol) 4,5-dihydro-3-methyl-1-fenyl-2,3-benzodiazepin-4-onu, čímž se získalo 18,6 g 2-(amino)fenylmethyl-N-methylbenzenethanaminu ve formě dihydrochloridové soli, teplota tání 257 až 258 °C ze směsi methanolu a etheru.

TABULKA H



príkl. číslo	R ⁹	R ¹¹ x	R ^{5a}	zdroj	výtěž. %	tepl. tání °C	sůl /solvent	rekrystal. z
177	Me	CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	obecná metoda U benzodiazepin z příkladu 25	96	110-123	HCl (amorfní)	CH ₂ CH ₂ /ether
178	Me	CH ₂ CH ₂ Ph		alumina chroma- tografie z př. 63 hexan/CH ₂ CH ₂ 80:20	15	274-275	HCl	EtOH/ether
179	Me		Ph	silikagel chrom. z př. 76 MeOtBu/ hexan/PrNH ₂ 85:10:5	12	134-136	1,5 fumarat	MeOH/ether
180	Me	CH ₂ O-	Ph	silikagel chrom. z příkl. 39 toluen/hexan/PrNH ₂ 50:49:1	26	178-179	HCl	EtOH/ether
181	Me	Et	Ph	obecná metoda U benzodiazepin z př.	89	206-208	HCl	MeOH/ether
182	Me	Ph	Ph	silikagel chrom. z př. 1, 0, 75% iPrNH ₂ v tBuOMe	8	132-133	vol. báze	CH ₂ Cl ₂ / tBuOMe/ hexan
183	iPr	Me	Ph	z rekrystalizace v EtOAc/hexan z př. 23	4	116-117	volná báze	EtOAc/ hexan

TABULKA II



Příkl.
číslo

R⁹

R^{11x}

R^{5a}

zdroj

výtěž.
%

tepl.
tání °C

sůl
/solvat

rekrystal.
z

184

CH₃CH₂NEt₂

Et

Ph

silikagel chroma-
tografie z př. 50
CHCl₃/Et₃N 96:4

2

viskózní
kapalina

volná báze

--

280

Ph

CH₂CH₂Ph

Me

silikagel chroma-
tografie z př. 235
MeOtBu/hexan 1:1

34

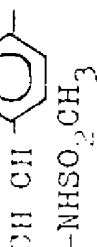
137-138

volná báze

MeOtBu/
hexan

209

Me



Ph

krytalizováno z
volné báze z př.
v toluenu

34

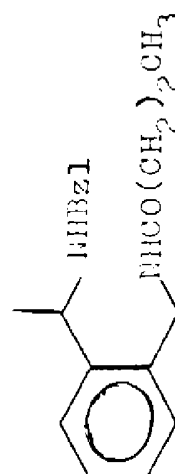
224-228

HCl

EtOH/
ether

273

Ph



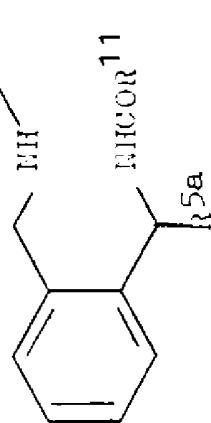
silikagel chromato-
grafie z př. 70
CH₂Cl₂/EtOAc/diethyl-
amin 49:50:1

116-119

HCl

--

TABULKA II



Príkl. číslo	R ⁹	R ¹¹	R ^{5a}	zdroj	výťaž. %	tepl. tání °C	sůl /solvent	rekrystal. z
-----------------	----------------	-----------------	-----------------	-------	-------------	------------------	-----------------	-----------------

289	Me	Et	Ph	obecná metoda U1 benzodiazepin z příkl. 172	89	206-208	HCl (-)isomer (a)	--
-----	----	----	----	---	----	---------	----------------------	----

291	Me	Et	Ph	obecná metoda U1 benzodiazepin z příkl. 171	81	207,5 208,5	HCl (+)isomer (b)	--
-----	----	----	----	---	----	----------------	----------------------	----

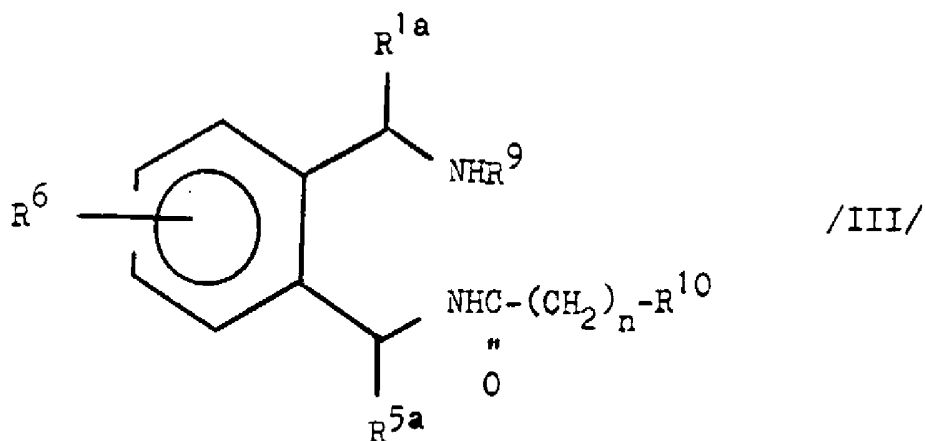
x R¹¹ je (CH₃)_nR¹⁰

(a) $[\alpha]_D^{25} = -42,4^{\circ}$ (C=0,1, MeOH)

(b) $[\alpha]_D^{25} = +46,6^{\circ}$ (C=0,1, MeOH)

Příklady 177 až 184, 208, 209, 273

Aminoamidy vzorce III



Byly získány jako vedlejší produkty syntézy odpovídajících benzodiazepinů a byly obvykle izolovány chromatografií na silikagelu za použití basických elučních rozpouštědel. Byly také získány hydrolýzou odpovídajících benzodiazepinů jak je popsáno v obecné metodě U. Příklady jsou uvedeny v tabulce H.

Obsahová metoda U

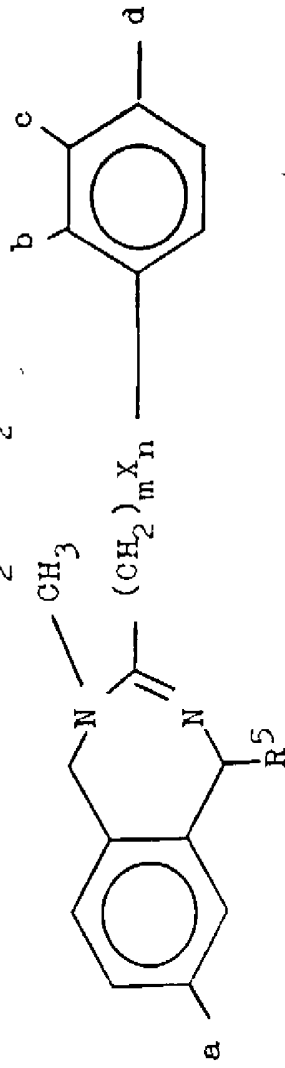
Roztok příslušného benzodiazepinu ve 3 až 5 ml methanolu/mmol diazepinu byl míchán při teplotě místnosti po dobu 1 až 4 dnů se 3 až 5 ekvivalenty hydroxidu draselného v 1 až 2 ml vody na mmol diazepinu. Byl přidán vodný roztok chlorovodíku a aminoamid extrahován do etheru. Etherová vrstva byla vysušena síranem hořečnatým, zfiltrována, oddestilována a zbytek byl zpracován jak je uvedeno v tabulce H.

Očekává se, že kterákoli látka, popsaná v tabulkách A až E by mohla být převedena na odpovídající aminoamid tímto postupem.

Obecná metoda U1

Byl následován postup popsáný v obecné metodě U s výjimkou toho, že bylo použito 5,6 až 5,7 ekvivalentů hydroxidudraselného a aminoamid byl *š*extrahován směsí CH_2Cl_2 /ether.

Tabulka I

Redukce NO₂ na NH₂ ve sloučenině vzorce:

Příkl.č.	R ⁵	X	n	poloha NO ₂ →NH ₂	m	meta- da	výtě- žek %	tepl.tání °C	sůl	rekrytaliz. z
250	Ph	CH=CH	1	c	0	V	58	234-237	2 HCl	MeOH/ether
251	Ph	--	0	d	0	V	81	314-315	2 HCl	MeOH/ether
252	Ph	--	0	a	2	V	77	209-211	2 HCl	MeOH/ether
253	Ph	--	0	b	2	W	92	215-228	2 HCl	MeOH/ether
254	Ph-Cl	--	0	d	2	W	80	290-291	2 HCl	MeOH/ether
255	Ph	--	0	d	2	W	88	173-175	HCl·1/4 EtOH	EtOH/ether
256	Ph	CH=CH	1	d	0	V		212-215 ^x	2 HCl	MeCN/ether
347	Ph	--	0	d	2	W1	57	123-124,5	volná báze (a) (+)-isomer	EtOAc/Et ₂ O/ hexan (b)
350	Ph	--	0	d	2	W1	64,5	124-125,5	volná báze (-)-isomer (a)	EtOAc/tBuOMe/ hexan

Vysvětlivky k tabulce L

x 4,1 trans/cis

(a) $[\alpha]_D^{22} = +267^\circ$ (C=1,0, MeOH).

(b) volná báze byla vyčištěna sloupcovou chromatografií na sílice eluováním 1%ním isopropylaminem ve směsi terc.butylmethylether/CH₂Cl₂ (1:3) před rekrystalizací.

(c) $[\alpha]_D^{22} = -261^\circ$ (C=1,0, MeOH).

(d) volná báze byla vyčištěna sloupcovou chromatografií na sílice eluováním 1/2%ním isopropylaminem ve směsi CH₂Cl₂/TbuCMe. (3:1) před rekrystalizací.

Obecná metoda V

Příslušná nitrosloučenina ve formě soli, obvykle fumarátové soli, byla rozpuštěna v asi 10 ml suchého methanolu/mmol nitrosloučeniny a 0,1 až 0,15 g 10%ního Pd na uhlíku bylo přidáno na 1mmol nitrosloučeniny. Reakční směs byla míchána při 18 až 24 °C a bylo přidáno 7,5 až 8,0 ekvivalentů amoniumformatu. Po 1 až 2 hodinách byla reakční směs zfiltrována, oddestilována, rozdělena mezi methylenchlorid a 2N NaOH, oddělena, vysušena a oddestilována. Zbytek byl krystalizován jak je uvedeno v tabulce L.

Obecná metoda W

Příslušná nitrosloučenina ve formě své hydrochloridové soli nebo volné báze + 1 ekvivalent methanolicke HCl, byla rozpuštěna v asi 20 ml methanolu nebo ethanolu/mmol nitrosloučeniny a bylo přidáno 0,05 až 0,1 g 10%ního palladia na uhlíku na mmol nitrosloučeniny. Směs byla hydrogenována při 0,35 až 0,14 MPa na Parrově třepačce. Když bylo spotřebováno vypočtené množství vodíku, byla reakční směs zfiltrována, přebytek etherické HCl byl přidán a roztok byl oddestilován. Zbytek byl krystalizován jak je uvedeno v tabulce L.

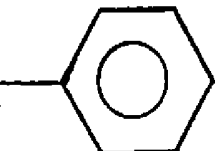
Obecná metoda W1

Postup byl podobný jako v obecné metodě W s výjimkou toho, že byly přidány 4 ml methanolu místo 20 ml methanolu nebo ethanolu na mmol nitrosloučeniny a reakční směs byla zpracována následovně.

Katalyzátor byl odstraněn filtrací, filtrát byl koncentrován za vakua a zbytek byl rozpuštěn v CH_2Cl_2 a alkalizován 2N až 1N NaOH. Methylenchloridová vrstva byla oddělena vysušením Na_2SO_4 a koncentrována za vakua a takto získaný zbytek byl vyčištěn jako volná báze jak je znázorněno v tabulce L.

Příklad 274

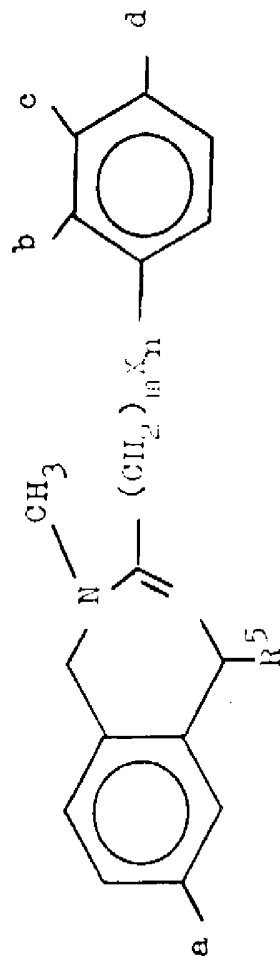
4-[2-(4,5-Dihydro-3-ethyl-1H-2,4-benzodiazepin-4-yl)-ethyl]benzenamin

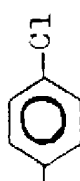
(Vzorec I: $\text{R}^1, \text{R}^4, \text{R}^6 = \text{H}$; $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{CH}_2$ -- NH_2 ; $\text{R}^3 = \text{Et}$; $\text{R}^5 = \text{Ph}$).

Obecnou metodou W bylo redukováno 4,50 g (10,3 mmol) 4,5-dihydro-3-ethyl-4-[2-(4-nitrofenyl)ethyl]-1H-2,4-benzodiazepinhydrochloridu z příkladu 276 na 3,33 g 4-[2-(4,5-dihydro-3-ethyl-1H-2,4-benzodiazepin-4-yl)ethyl]benzenaminu jako jeho monohydrochloridu, teplota tání 149 až 151 °C ze směsi EtOH a etheru.

TABULKA M

Acylace a sulfonylace aminů vzorce:



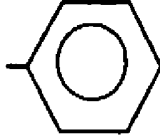
Příkl. číslo	R ⁵	m	x	n	poloha NH ₂	produkt	metoda	výtěž. %	tepl. °C tání	sůl	rekrytaliz. z
257	Ph	0	CH=CH	1	d	NHSO ₂ CH ₃	X	82	274-276	HCl	EtOH/ether
258	Ph	0	CH=CH	1	c	NHSO ₂ CH ₃	X	60	297-298	HCl	MeOH/ether
259	Ph	0	CH=CH	1	d	NHCOCH ₃	X	62	174-190	HCl.2H ₂ O	EtOH/H ₂ O
260	Ph	0	----	0	d	NHSO ₂ CH ₃	X	53	283-284	HCl	MeOH/ether
261	Ph	0	----	0	d	NHCOCH ₃	X	76	300	HCl	MeOH/ether
262	Ph	2	----	0	d	NHSO ₂ CH ₃	X	87	153-159	HCl.EtOH	EtOH/ether
263	Ph	2	----	0	a	NHSO ₂ CH ₃	X	75	170-182	HCl	MeCN/ether
264		2	----	0	d	NHSO ₂ CH ₃	X	93	168-172	HCl	MeOH/ether

Obečná metoda X

Roztok příslušného aminu jako dihydrochlorid a od 3 ekvivalentů pyridinu do 30 ekvivalentů pyridinu bylo mícháno při 0 °C v asi 10 ml methylenchloridu/mmol aminu pod atmosférou dusíku, přičemž bylo po kapkách přidáno asi 1,1 až 1,5 ekvivalentu methansulfonylchloridu. Reakční směs byla míchána při 0 °C po dobu 1 až 2 hodin a byl přidán 1 objem nasyceného vodného uhličitanu sodného. V několika případech, kdy TLC ukázala neúplnou reakci, bylo přidáno dalších 1 až 3 ekvivalentů chloridu před přidáním roztoku uhličitanu sodného. Vrstvy byly odděleny a organická vrstva byla oddestilována. Zbytek byl fleš chromatografován, když to bylo nutné, na silikagelu eluováním směsí MeCH/MeOtBu/isopropylamin v poměru 49:49:2. Produkt byl rekrystalizován jak je uvedeno v tabulce M.

Příklad 275

N- $\left[4-\left[2-(4,5\text{-Dihydro-3-ethyl-1H-2,4-benzodiazepin-4-yl})\text{-ethyl}\right]\text{fenyl}\right]\text{methansulfonamid}$

(Vzorec I: $R^1, R^4, R^6 = H$; $R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_2$ -- NHSO_2CH_3 ; $R^3 = \text{Et}$, $R^5 = \text{Ph}$)

Obečnou metodou X bylo převedeno 3,25 g 4- $\left[2-(4,5\text{-dihydro-3-ethyl-1H-2,4-benzodiazepin-4-yl})\text{-ethyl}\right]\text{benzen-aminu}$ z příkladu 274 na 3,49 g N- $\left[4-\left[2-(4,5\text{-dihydro-3-ethyl-1H-2,4-benzodiazepin-4-yl})\text{-ethyl}\right]\text{fenyl}\right]\text{methansulfonamidu}$, teplota tání 129 až 142 °C jako volná báze ze směsi EtOH-ether-methylenchlorid.

Výchozí látky

Ftalazinony, které jsou výchozími látkami pro syntézu diaminů popsané v tabulce G, jsou obecně dostupné metodami známými v literatuře. Jsou nejobvykleji syntetizovány kondenzací odpovídajících gama-ketokyselin s příslušným hydrazinem. Například:

Příklad 185

2-Methyl-4-fenyl-1(2H)-ftalazinon

378 litrová jednotka z koroziivzdorné oceli byla naplněna 40,0 kg 2-benzoylbenzonové kyseliny a 37,5 kg toluenu. Během 45 minut byl přidán methyldiazin při vzrůstu vnitřní teploty na 34 °C.

Výsledná jemná suspenze byla zahřívána při refluxu (95 až 118 °C) po dobu 4,5 hodiny, přičemž se sebralo asi 7,5 l vody.

Reakční směs byla pomalu ochlazena, přičemž počáteční srážení začalo při 38 °C. Výsledná suspenze byla ochlazena na 0 až -5 °C předtím, než se získaly béžově zbarvené krystaly. Koláč byl promyt 2 x 20 l studeného toluenu a vysušen za vakua při 45 až 50 °C přes noc, čímž se získalo 38,0 kg (91,0%ní výtěžek) 2-methyl-4-fenyl-1(2H)-ftalazinonu, teplota tání 166 až 168 °C.

Příklad 271

6,7-Dihydro-6-methyl-7-oxo-4-fenylthieno[2,3-d]pyridazin

Roztok 31,2 g (0,134 mol) 3-benzoyl-2-thiofenkarboxylové kyseliny ve 400 ml ethanolu byl zpracován s 9,3 (0,2 mol) methylhydrazinu při teplotě místnosti po dobu 18 hodin, refluxován 3 hodiny, ochlazen a bylo odfiltrováno 30,7 g produktu o teplotě tání 174 až 175 °C.

3-Benzoyl-2-thiofenkarboxylová kyselina byla získána z 3-bromthiofenu postupem podle MacDowella a Ballase (J. Org.Chem. 42, 3717 /1977/).

V případech, kdy příslušný alkyldiazin pro kondenzaci na ftalazinon není snadno dostupný, kondenzuje gama-keto-kyselina s hydrazinem a vzniklý 2-nesubstituovaný-1-ftalazinon se alkyluje. Například:

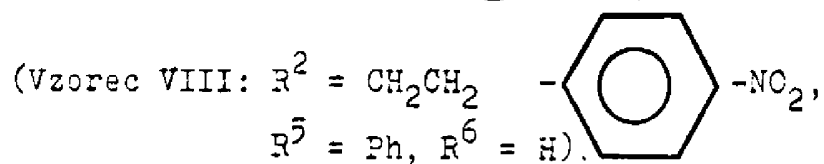
Příklad 186

4-Fenyl-2-(2-fenylethyl)-1(2H)-ftalazinon

85 g (0,38 mol) 4-fenyl-1(2H)-ftalazinon byl přidán do 18,4 g (0,47 mol) hydridu sodného v 1 litru DMSO ve 4 podílech. Směs byla míchána po dobu 2 hodin při teplotě místnosti, dokud se nepřestal uvolňovat vodík a bylo přidáno 95,5 g (0,52 mol) 2-bromethylbenzenu. Směs byla míchána po dobu 1,5 hodin při teplotě místnosti, byl přidán 1 l 2N NaOH a suspenze byla nalita do 1 l vody. Produkt byl odfiltrován a vysušen, čímž se získalo 113 g (95 %) 4-fenyl-2-(2-fenylethyl)-1(2H)-ftalazinonu, teplota tání 135 až 133 °C.

Příklad 278

2-[2-(4-Nitrofenyl)ethyl]-4-fenyl-1(2H)-ftalazinon



Postupem analogickým postupu z příkladu 186 bylo připraveno 11,8 g 2-[2-(4-nitrofenyl)ethyl]-4-fenyl-1(2H)-ftalazinonu z 10,0 g (45 mmol) 4-fenyl-1(2H)-ftalazinonu a 11,6 g (50 mmol) 4-nitrofenethylbromidu. Produkt byl rekrystalizován ze směsi EtOAc - ether - hexan, teplota tání 152 až 155 °C.

Syntéza esterů vzorce $R^8\text{-CH=CH-COOEt}$ a $R^8\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-COOEt}$, kde R^8 je heteroaryl

V těch případech, kdy příslušné propanoatové a propenoatové estery nebyly komerčně dostupné, byl propenoat syntetizován kondenzací ethylacetátu s příslušným aldehydem v přítomnosti jednoho ekvivalentu kovového sodíku. Nenasycené estery byly redukovány velkým přebytkem kovového hořčíku v methanolu, čímž se získaly propanoaty.

Rozmanité syntézy diaminů, ftalazinu a jejich precursorů jsou uvedeny dále.

Příklad 187

4-Benzyl-2-methyl-1(2H)-ftalazinon

Roztok 30 g hydroxidu draselného a 31,3 g (140 mmol) benzylidenftalidu ve 100 ml vody byl zahřát do homogenity

a nalit do roztoku 40 ml kyseliny sírové ve 250 ml vody. Po Ochlazení byla výsledná tuhá látka oddělena a rozpuštěna ve vodném hydrogenuhličitanu sodném. Byla přidávána 2N HCl až se objevily první známky srážení, vodný roztok byl promyt 4 x chloroformem a pak okyselen přebytkem 2N HCl.

Bílá sraženina 20,3 g 2-(1-oxo-2-fen^{yl}ethyl)benzoové kyseliny byl odfiltrován a vysušen, teplota tání 74 až 75 °C po rekrytalizaci z vodného ethanolu. Tato gama-kyselina byla zpracována s methylhydrazinem postupem z příkladu 185, čímž se získalo 17,3 g ftalazinonového produktu, teplota tání 144 až 146 °C.

Příklad 188

2-Methyl-4-(2-thienyl-1(2H)-ftalazinon

Roztok 74,1 g (0,5 mol) ftalanhydridu ve 300 ml nitrobenzenu byl zpracován se 147 g (1,1 molu) chloridu hlinitého. Roztok byl míchán po dobu 2 hodin a bylo přidáno 42,1 g (0,5 mol) thiofenu po kapkách během 80 minut při teplotě 40 až 45 °C. Reakční směs byla míchána při 50 až 55 °C po dobu 2 hodin a pak nechána ležet při teplotě místnosti přes noc. Reakční směs byla nalita do 2,8 l studené vody, míchána, oddělena a nitrobenzen byl odstraněn z nitrobenzenové vrstvy destilací s vodní parou. Zbytek byl rekrytalizován z toluenu, čímž se získalo 31,1 g (27 %) 2-thienonylbenzoové kyseliny, teplota tání 141 až 143 °C. Thienonylbenzoová kyselina byla zpracována s methylhydrazinem, jak je popsáno v příkladu 185, čímž se získalo 24,4 g (75 %) ftalazinonového produktu, teplota tání 143 až 144 °C po rekrytalizaci z ethylacetatu.

Příklad 189

5-Fluor-3,4-dihydro-methyl-1-fenylftalazin

Do roztoku 20 g (0,14 mol) 2-fluor-6-chlortoluenu ve 125 ^{ml} THF bylo přidáno 6,9 g (0,28 mol) hořčičkových třísek. Směs byla refluxována, přičemž bylo po kapkách přidáno během 3 hodin 12 ml 1,2-dibromethanu v 50 ml benzenu. Reakční směs byla refluxována další hodinu a bylo přidáno 15 ml benzonitrilu. Reakční směs byla refluxována další 2 hodiny, ochlazená a zchlazena 50 ml vody přidané po kapkách. Směs byla extrahována do ethylacetatu, vysušena síranem sodným a oddestilována.

Zbytek byl rozpuštěn v 50 ml ethanolu, bylo přidáno 25 ml 1N HCl a směs byla refluxována po dobu 3 hodin. Ethanol byl oddestilován, produkt byl extrahován do ethylacetatu, ethylacetat vysušen síranem sodným a oddestilován. Zbytek, 3-fluor-2-methylbenzofenon byl chromatografován na silikagelu 20%ním etherem v hexanu.

Roztok 1,69 g (7,89 mmol) benzofenonu ve 40 ml chloridu uhličitého byl zpracován se 100 mg benzoylperoxidu a 1,5 g (8,43 mmol) N-bromsukcinimidu. Reakční směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 2 hodin a pak refluxována další 4 hodiny, během kterých byla přidána druhá část 50 mg benzoylperoxidu a 400 mg N-bromsukcinimidu.

Reakční směs byla ochlazená, malá množství nečistot odfiltrována a filtrát koncentrován ve vakuu, čímž se získalo 2,5 g 2-brom-methyl-3-fluorbenzofenonu, pravděpodobně obsahujícího stržený chlorid uhličitý.

Zbytek, alfa-brommethylketon, byl rozpuštěn ve 40 ml chloroformu a po kapkách byla přidána směs 1,5 ml triethylaminu a 1 ekvivalentu methylhydrazinu. Reakční směs byla míchána po dobu 1 hodiny, promyta 20 ml vodného hydrogenuhličitanu sodného a zfiltrována přímo přes silikagel eluováním s 25%ním ethylacetatem v hexanu. Koncentrací za vakua se získalo 1,86 g (98 %) produktu, který byl bezprostředně redukován jak je uvedeno v tabulce G.

Příklad 190

2-Benzoyl-5-fluorbenzoová kyselina

Následující postup byl proveden jako postup v příkladu 189, přičemž 4,0 g (21,2 mmol) 2-brom-5-fluortoluenu bylo zpracováno s 2,4 mol (23,5 mmol) benzonitrilu. Imin vznikající z této kondenzace nebyl hydrolyzován. Místo toho 28,6 g (0,13 mol) 4-fluor-2-methylbenzofenoniminu ve 200 ml vody a 100 ml pyridinu bylo refluxováno po dobu 8 hodin a zpracováno se 4 podíly manganistanu draselného ve zhruba 2 hodinových intervalech. Tyto podíly byly 53 g, 28 g, 20 g a 10 g. Reakční směs byla ochlazena, zfiltrována rozsivkovou zemínou a koncentrována za vakua. Zbytek byl distribuován mezi vodnou kyselinu octovou a ethylacetat, ethylacetat byl vysušen síranem hořečnatým a odstraněn za vakua, čímž se získalo 16,2 g (51 %) žluté pryskyřice, která byla použita jako taková.

Příklad 191

2-Benzoyl-4-fluorbenzoová kyselina

2-Benzoyl-4-fluorbenzoová kyselina

Postup z příkladu 190 byl použit k získání 14,2 g (53 %) produktu z 21,3 g 2-brom-4-fluortoluenu.

Příklad 192

3,4-Dihydro-3-methyl-1-fenylbenzo[*f*]ftalazin

Roztok 10 g (45 mmol) 1-brom-2-methylnaftalenu v 70 ml THF byl refluxován s 1,2 g (50 mmol) hořčických třísek po dobu 3 hodin. Reakční směs byla ochlazena na ledu a byly přidány 4,8 ml (43 mmol) benzaldehydu. Led byl odstraněn, reakční směs byla míchána 45 minut a zchlazena 5 ml 1N HCl a pak 50 ml vody. Reakční směs byla extrahována do ethylacetátu, vysušena síranem sodným a chromatografována přes silikagel s 5 až 10%ním ethylacetátem v hexanu, čímž se získalo 8,4 g (75 %) 2-methyl-alfa-fenyl-1-naftalen-methanolu jako bleděžlutá pryskyřice.

Roztok 10,0 g (40 mmol) sekundárního alkoholu v dichlormethanu byl zpracován se 12,4 g (56 mmol) pyridin-chlorchromatu, živě refluxován a míchán při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla zředěna 150 ml etheru a zfiltrována přes florisil. Koncentrace filtrátu za vakua dala 7,92 g (80 %) 1-benzoyl-2-methylnaftalenu jako jasně oranžovou pryskyřici, která pomalu krystalizovala při stání.

Postupem popsaným v příkladu 139 bylo převedeno 4,4 g (18 mmol) benzoylnaftalenu na 1,73 g ftalazinového produktu, který byl ihned redukován, jak je uvedeno v tabulce G.

Příklad 193

3,4-Dihydro-3,8-dimethyl-1-fenylftalazin

Postupem přesně analogickým postupu z příkladu 192 byl ftalazin syntetizován z 2-brom-m-xyleny.

Příklad 194

2-Aminomethyl-alfa-fenylbenzenmethanamin

Do suspenze 3,8 g (100 mmol) lithiualuminiumhydridu ve 120 ml THF bylo přidáno 11,1 g (50 mmol) 4-fenyl-1(2H)-ftalazinonu. Směs byla refluxována 1 hodinu, ochlazena, zředěna 100 ml etheru a postupně zpracována se 3,8 ml vody, 3,8 ml 15%ního vodného roztoku hydroxidu sodného a 11,4 ml vody. Směs byla míchána po dobu 30 minut a zrnitá sraženina byla odfiltrována. Filtrát byl zředěn trochou toluenu, vysušen síranem sodným a oddestilován, čímž se získalo 14,1 g oleje, který byl rozpuštěn ve 180 ml ethanolu a hydrogenován při 0,34 MPa v přítomnosti 20 ml ethanolické HCl a 1,5 g 10%ního palladia na uhlíku.

Po 24 hodinách se vytvořila sraženina. Reakční směs byla zfiltrována, sraženina suspendována ve 250 ml horkého methanolu a znovu zfiltrována. Sloučené filtráty byly oddestilovány na objem asi 100 ml a zředěny etherem. Po ochlazení bylo odfiltrováno 7,3 g 1,2,3,4-tetrahydro-1-fenylftalazinu jako monohydrochloridová sůl. Byl rekrystalizován ze směsi methanol/ether, čímž se získalo 6,93 g (56 %) produktu, teplota tání 251 až 253 °C.

Tetrahydroftalazin byl znovu rozpuštěn ve 200 ml methanolu zahřátím a hydrogenován při 0,34 MPa při teplotě 66 °C po dobu 20 hodin v přítomnosti 3,5 g Raneyova niklu jako katalyzátoru. Katalyzátor byl odfiltrován a filtrát oddestilován. Zbytek byl rekrystalizován ze směsi methanol/ether, čímž se získal 99%ní výtěžek diamin-dihydrochloridové soli, teplota tání 270 až 273 °C.

Příklad 195

2-(4-Methoxybenzoyl)benzoová kyselina

Směs 57 g (0,4 mol) ftalanhydridu a 43 ml (0,4 mol) anisolu ve 400 ml benzenu byla zpracována se 105 g (0,8 mol)chloridu hlinitého při 5 °C. Reakční směs byla udržována po dobu 5 dní při těchto 5 °C, nalita do 600 ml 2N vodné HCl a ledu a zfiltrována. Zbytek byl triturován ve vodném uhličitanu sodném a zfiltrován opět až tuhá látka neobsahovala žádný produkt.

Extrakty uhličitanu sodného byly sloučeny, pronyty etherem a okyseleny 2N vodnou HCl. Produkt byl extrahován do etheru, vysušen síranem sodným a oddestilován. Byl rekrystalizován z toluenu, čímž se získal 80%ní výtěžek produktu o teplotě tání 145 až 147 °C.

Příklad 196

2-(2-Methoxyethyl)-4-fenyl-1(2H)-ftalazinon

85 g (0,38 mol) 2-benzoylbenzonové kyseliny a 28,6 g (0,38 mol) hydroxyethylhydrazinu bylo ponecháno zreagovat postupem z příkladu 185.

Výsledný hydroxyethylftalazinon byl suspendován ve 300 ml DMF a 200 ml THF a bylo přidáno 12,3 g 60%ního hydridu sodného v oleji v podílech po 40 minutách pod atmosférou dusíku. Reakční směs byla míchána dalších 45 minut při teplotě místnosti a přestal vývin vodíku.

Bylo přidáno 31 ml methyljodidu během 1,5 hodiny a reakční směs byla míchána při mírném refluxu po dobu 16 hodin. Reakční směs byla nalita do vody a extrahována do etheru. Etherové vrstvy byly vysušeny síranem sodným a oddestilovány. Zbytek byl chromatografován na sílice pomocí 5%ního ethylaminu v ethylacetatu, čímž se získalo 39 g (47 %) produktu, teplota tání 115 až 118 °C po rekrystalizaci z cyklohexanu.

Příklad 197

2-Benzoyl-4,5-dimethoxybenzoová kyselina

500 ml 37%ního formalinového roztoku bylo nasyceno plynným chlorovodíkem při 15 až 20 °C a pak bylo přidáno 70 g (0,33 mol) veratrové kyseliny v 1 podílu. Směs byla zahřívána při 60 až 70 °C po dobu 7 hodin a ponechána stát při teplotě místnosti po dobu 14 hodin. Roztok byl koncentrován za vakua, rozpuštěn v asi 300 ml vody, ochlazen a alkalizován hydroxidem amonným. Výsledná tuhá látka byla oddělena filtrací a vysušena, čímž se získal 65%ní výtěžek dimethoxyftalidu.

108 g (0,56 mol) tohoto ftalidu bylo oxidováno 258 g (1,64 molu) manganistanu draselného postupem popsaným v příkladu 190.

81 g dimethoxyftalové kyseliny bylo převedeno na 72 g odpovídajícího anhydridu dimethoxyftalové kyseliny živým zahřátím ve 200 ml acetanhydridu.

30 g (0,14 mol) 4,5-dimethoxyftalanhydridu bylo suspendováno ve 300 ml THF a 87 ml (0,17 mol) fenylmagnesiumchloridu v THF bylo přidáno během 2 hodin. Reakční směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 14 hodin, refluxována po dobu 2 hodin, ochlazena a nalita do nasyceného chloridu amonného. Směs byla okyselena 6N HCl, extrahována do chloroformu, vysušena přes síran hořečnatý a koncentrována, čímž se získalo 30 g 2-benzoyl-4,5-dimethoxybenzoové kyseliny.

Příklad 272

Methyl-4-(diethylaminosulfonyl)benzenpropanoat

Do 14,5 g N,N-diethyl-4-brombenzensulfonamidu (50 mmol) (přípraveného reakcí 4-brombenzensulfonylchloridu s diethylaminem) bylo přidáno 13,8 g tetrabutylamoniumchloridu (50 mmol), 10,3 g hydrogenuhličitanu sodného (124 mmol) 226 mg octanu palladnatého (1,07 mmol) a 100 ml DMF v uvedeném pořadí. Do této suspenze bylo přidáno 8,8 ml methylakrylatu (98 mmol) a reakční směs byla míchána po dobu 1 hodiny při 80 °C. Reakční směs byla ochlazena, bylo přidáno 500 ml vody a 900 ml etheru, vrstvy byly odděleny a etherová vrstva byla zfiltrována pro odstranění palladia a sloučena s dalšími dvěma etherovými výplachy vodné fáze.

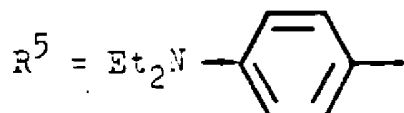
Sloučené etherové roztoky byly vysušeny síranem hořečnatým, zfiltrovány, oddestilovány a rekrystalizovány ze směsi methanol/ether, čímž se získalo 9,4 g methyl-4-(diethylaminosulfonyl)benzen-2-propanoatu.

6 g tohoto propeonatu bylo redukováno v ethanolu při tlaku 0,35 MPa 10%ním palladiem na uhlíku v Parrově třepačce, čímž se získal 5,9 g produktu jako žlutý olej. V této formě byl použit v příkladu 269.

Příklad 198

1-[4-(Diethylamino)fenyl]-3-ethyl-4-methyl-1H-2,4-benzodiazepin

(Vzorec I: $R^1, R^4, R^6 = H$; $R^2 = Me$; $R^3 = Et$;

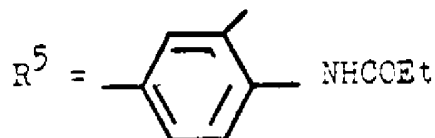


Postupem analogickým postupu z příkladu 141 se předpokládá, že 1-[4-(diethylamino)fenyl]-3-ethyl-4-methyl-1H-2,4-benzodiazepin může být syntetizován z 2-[4-(diethylamino)benzoyl]benzoové kyseliny (viz US patent 4 106 174), methylhydrazinu a triethylorthopropionatu.

Příklad 199

3-Methyl-1-[2-[(1-oxopropyl)amino]fenyl]-4-(3-fenylpropyl)-1H-2,4-benzodiazepin

(Vzorec I: $R^1, R^4, R^6 = H$; $R^2 = (CH_2)_3Ph$; $R^3 = Me$;



Postupem analogickým postupu z příkladu 41 se očekává, že 1-(2-aminofenyl)-4-(3-fenylpropyl)-3-methyl-1H-2,4-benzodiazepin může být syntetizován z

2-(2-aminobenzoyl)benzoové kyseliny, hydrazinu, brombenzenpropanu a triethylorthoacetatu. Dále se předpokládá, že tento produkt může být acylován zpracováním s propionanhydridem při teplotě místnosti, čímž se vytvoří 3-methyl-1-[2-[1-oxopropyl)amino]fenyl]-4-(3-fenylpropyl)-1H-2,4-benzodiazepinu.

Příklad 290

(-)-2-[1-(1-Methyl)amino]methyl]- α -fenylbenzenmethan-amindihydrochlorid

(Vzorec VI: $R^1, R^6 = H$; $R^2 = Me$; $R^5 = Ph$)

Směs aminoamidu z příkladu 288 (41,35 g, 0,1297 mol) v koncentrované kyselině chlorovodíkové (500 ml) byla zahřívána k refluxu a byla přidána koncentrovaná kyselina sírová (5 ml) a směs byla refluxována po dobu 23 hodin. Další koncentrovaná kyselina sírová (5 ml) byla přidána a směs byla refluxována po dobu 13 hodin. Reakční směs byla ochlazená, neutralizována koncentrovaným hydroxidem amonným, nalita do směsi ether/ CH_2Cl_2 (500 ml) a alkalizována 35%ním NaOH, dokud vodná vrstva neměla pH větší nebo rovno 10. Organická vrstva byla oddělena a vodná vrstva byla extrahována etherem.

Organické vrstvy byly sloučeny, promyty nasyceným chloridem sodným, vysušeny síranem sodným a rozpouštědlo bylo koncentrováno za vakua. Zbytek byl vyčištěn sloupcovou chromatografií na sílice eluováním MeOtBu a 1 až 5%ním isopropylaminem, čímž se získalo 18,76 g produktu jako volná báze, která byla převedena na 23,95 g dihydrochloridové soli po rekrystalizaci této soli z Et_2O /aceton/methanol.

Příklad 292

(a) (+)-2-[(1-Methylamino)methyl]- α -fenylbenzen-methanamindihydrochlorid

(Vzorec VI: $R^1, R^6 = H$; $R^2 = Me$; $R^5 = Ph$.)

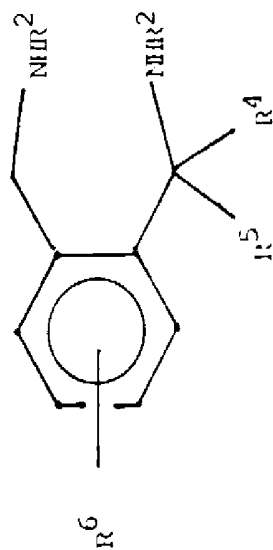
Směs aminoamidu z příkladu 291 (123,07 g) a 50%ního hmotnostního roztoku H_2SO_4 /voda byla zahřívána k refluxu po dobu 4 dnů. Reakční směs byla ochlazená, neutralizována hydroxidem amonným a zpracována s 35%ním NaOH. Směs byla extrahována směsí ether/ CH_2Cl_2 a organická vrstva byla promyta solankou a malým množstvím koncentrovaného NaOH. Organická vrstva byla vysušena síranem sodným, rozpouštědlo bylo odstraněno za vakua a zbytek byl vyčištěn sloupcovou chromatografií na sílice eluováním MeOtBu/1 až 5 % isopropylaminu, čímž se získalo 39,0 g produktu jako volná báze. Volná báze pak byla převedena na 42,26 g dihydrochloridové soli, teplota tání 180 až 200 °C po rekrystalizaci ze směsi MeOH/acetón.

(b) alternativně může být požadovaný produkt připraven zpracováním volné báze (R)-(+)-4,5-dihydro-3-ethyl-4-methyl-1-fenyl-1H-2,4-benzodiazepinu z příkladu 171 (3,26 g), 1,2 mol) v toluenu (2,75 l) pod atmosférou dusíku s ethylendiaminem a zahříváním reakční směsi na refluxu po dobu 65 hodin. Rozpouštědlo bylo odstraněno za vakua a zbytek byl zředěn terc.butylmethyletherem a promyt 0,1N NaOH. Vodná vrstva byla oddělena, extrahována terc.butylmethyletherem a sloučené organické vrstvy byly promyty solankou a vysušeny síranem sodným. Rozpouštědlo bylo odstraněno za vakua, čímž se získalo 270,1 g (99,4 %) produktu jako volná báze.

Volná báze (268 g) byla rozpuštěna v terc.butylmethyletheru a zpracována s etherickou HCl, čímž se získalo 335 g dihydrochloridové soli jako modrá tuhá látka.

Následující postup v podstatě podobný postupu popsanému v příkladu 292 (b) ale nahrazující příslušný substituovaný benzodiazepin za (R)-(+)-4,5-dihydro-3-ethyl-4-methyl-1-fenyl-1H-2,4-benzodiazepin, byl použit pro přípravu následujících sloučenin uvedených v tabulce AA.

TABULKA AA



Příkl. číslo	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁶	výťažek %	teplota tání °C	šůl	rekrystal. Z
294A	Me	H	4-Cl-Ph	H	98	--	volná báze (a) (+)-isomer	--
294B					---	---	2 HCl	MeOH/CH ₂ Cl ₂
294C					99	--	(+)-isomer volná báze (b)	Et ₂ O --
294D					--	--	(-)-isomer 2HCl	MeOH/CH ₂ Cl ₂
300	Me	Me	4-Cl-Ph	H	95	250-255	(-)-isomer 2HCl	Et ₂ O MeOH/ether
316	Me	H	2,4-F ₂ -Ph	H	79	--	2HCl	--
317	Me	H	2,4-F ₂ -Ph	H	96	--	(-)-isomer 2HCl	--
							(+)-isomer	--

(a) $[\alpha]_D^{25} = +78,3$ (C= 0,78, EtOH), (b) $[\alpha]_D^{25} = -72,6$ (C=0,78, EtOH).

Příklad 301

N-[4-[1-(4,5-Dihydro-1-(4-chlorfenyl)-1,4-dimethyl-1H-2,4-benzodiazepin-3-yl)methoxy]fenyl]methansulfonamidhydrochlorid

(Vzorec I: $R^1, R^6 = H$; $R^2 = Me$; $R^3 = CH_2O - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{NHSO}_2\text{Me}$; $R^4 = Me$; $R^5 = 4\text{-Cl-Ph}$).

Následujícím postupem v podstatě podobným postupu popsanému v obecné metodě F2 bylo získáno 3,15 g (84 %) N-[4-[1-(4,5-dihydro-1-(4-chlorfenyl)-1,4-dimethyl-1H-2,4-benzodiazepin-3-yl)methoxy]fenyl]methansulfonamidhydrochloridu, t.t. 263 až 264,5 °C, když byl vykrystalizován ze směsi ethanol/terc.butylmethylether, z 2-[1-methylamino]methyl-4-fenyl-4-methylbenzenmethanaminidihydrochloridu (2,5 g, 7,18 mmol), trimethylaluminia (12,58 ml, 25,16 mmol); sulfolanu (36 ml) a N-[4-(ethoxykarbonylmethoxy)fenyl]methansulfonamidu (2,16 g, 7,91 mmol).

Příklad 303

N-[4-[1-(4,5-Dihydro-1-(4-chlorfenyl)-4-methyl-1H-2,4-benzodiazepin-3-yl)methylsulfonyl]fenyl]methansulfonamidhydrochlorid

Sulfid z příkladu 302 /1,88 g, 3,6 mmol/ byl rozpuštěn v horké kyselině octové /42 ml/, roztok byl ochlazen na teplotu místnosti a byl přidán 30%ní hydrogenperoxid (1,0 ml). Směs byla zahřívána na 55 °C po dobu 20 hodin,

byl přidán další 30%ní H_2O_2 (0,3 ml) a směs byla zahřívána po dobu dalších 7 hodin. Byl přidán cyklohexan (1,2 g) a reakční směs byla ponechána stát přes noc při teplotě místnosti. Rozpouštědlo bylo odstraněno za vakua a zbytek byl zpracován s ethanolem a zředěn etherem. Vytvořená sraženina, která byla oddělena a vyčištěna sloupcovou chromatografií na sílice eluováním směsí $CHCl_3$ /ethanol/trifluoroctová kyselina (87/10/3). Takto získaný zbytek byl zpracován s ethanolickou HCl a hydrochloridová sůl byla rekrytalizována z isopropanolu, čímž se získalo 0,78 g N -[4-[4,5-dihydro-1-(4-chlorfenyl)-4-methyl-1H-2,4-benzodiazepin-3-yl)methylsulfonyl]fenyl]methansulfonamidhydrochloridu, t.t. 185 až 220°C.

Příklad 303A

(+)- N -[4,5-Dihydro-1-(4-chlorfenyl)-4-methyl-1H-2,4-benzodiazepin-3-yl)methylsulfonyl]fenyl]methansulfonamid hydrochlorid

Následujícím postupem v podstatě podobným postupu popsanému v příkladu 303 bylo získáno 0,31 g (56 %) výše uvedené soli, teplota tání 270 až 272 °C když byla rekrytalizována z acetonitrilu, $[\alpha]_D^{25} = +180,6^\circ$ (C=0,615, EtOH); ze sulfidu z příkladu 302A (0,5 g, 1 mmol) kyseliny octové (12 ml) a 30%ního H_2O_2 (0,37 ml), následovala konverze volné báze takto získané na hydrochloridovou sůl a vyčištění této soli sloupcovou chromatografií na sílice eluováním $CHCl_3$ /10 % EtOH/3 % trifluoroctové kyseliny.

Příklad 303B

(-)-N-[4,5-Dihydro-1-(4-chlorfenyl)-4-methyl-1H-2,4-benzodiazepin-3-yl)methylsulfonyl]fenyl]metansulfonamidhydrochlorid · 1/2 ethanol

Postupem v podstatě podobným postupu popsanému v příkladu 303 bylo získáno 0,213 g (33 %) výše uvedené sloučeniny o teplotě tání menší než 160 °C $[\alpha]_D^{25} = -123,2^\circ$ (C=0,615, EtOH); ze sulfidu z příkladu 302B /0,5 g, 1 mmol/ octové kyseliny (12 ml) a 30%ního hydrogenperoxidu (0,37 ml) načež následovala konverze volné báze na hydrochloridovou sůl a vyčištění této soli sloupcovou chromatografií na sílice (1x) eluováním CHCl_3 /10%ní ethanol/3%nítrifluoroctová kyselina a pak druhou sloupcovou chromatografií na sílice pomocí CHCl_3 /10% isopropanol/3%ní trifluoroctová kyselina.

Příklad 309

(+)-2-[[(Methyl)amino]methyl]- α -(4-methylthiofenyl)-benzenmethanamindihydrochlorid

(Vzorec VI: $R^1, R^6 = \text{H}$; $R^2 = \text{CH}_3$; $R^5 = 4\text{-CH}_3\text{S-Ph}$;
(+)isomer).

Směs (+)-4,5-dihydro-3,4-dimethyl-1-(4-methylthiofenyl)-1H-2,4-benzodiazepinu z příkladu 307 (1,18 g, 4 mmol), ethylendiaminu (0,24 g, 4,04 mmol) a toluenu (2 ml) byla refluxována po dobu 18 hodin. Reakční směs byla ochlazena v ledové lázni, zředěna terc.butylmethyletherem /7 ml/ a vytvořená sraženina byla oddělena filtraceí a promyta terc.butylmethyletherem. Filtrát byl promyt vodou obsahující malé množství 2N NaOH, pak solankou a nakonec 1N HCl.
(2x).

Vodný kyselý roztok byl promyt terc.butylmethyletherem a pak alkalizován 2N NaOH a extrahován terc.butylmethyletherem. Etherové extrakty byly sloučeny, promyty solankou, vysušeny síranem sodným a rozpouštědlo bylo za vakua odstraněno. Zbytek byl rozpuštěn v ethanolu a zpracován s ethanolickou HCl, čímž se získalo 0,92 g (67 %) produktu ve formě dihydrochloridové soli o teplotě tání 256 až 257 °C.

Příklad 310

(-)-2-[(Methylamino)methyl]- α -(4-methylthiofenyl)-benzenmethanaminidihydrochlorid
(Vzorec VI: $R^1, R^6 = H, R^2 = CH_3, R^5 = 4-CH_3S-Ph, (-)$ -isomer).

Následujícím postupem v podstatě podobným postupu popsanému v příkladu 309 byla získána výše uvedená sloučenina z (-)-4,5-dihydro-3,4-dimethyl-1-(4-methylthiofenyl)-1H-2,4-benzodiazepinu z příkladu 308 (2,96 g, 10 mmol), ethylendianinu (0,69 ml, 10,3 mmol) a toluenu (6 ml), načež následovalo zpracování volné báze s ethanolickou HCl.

Příklad 313

2-(4-Methylthiobenzoyl)benzoová kyselina

Směs ftalanhydridu (37 g, 0,25 mol), thioanisolu (31 g, 0,25 mol) a tetrachlorethanu (300 ml) byla ochlazená na 3 °C a pak byl přidán bezvodý $AlCl_3$ (66,5 g, 0,5 mol) přičemž se udržovala reakční teplota při 3 až 5 °C.

Po míchání po dobu 10 minut byla směs ohřáta na teplotu místnosti a míchána po dobu 3 hodin, pak byla směs míchána při 35 až 42 °C po dobu 3 hodin a pak při teplotě místnosti přes noc.

Směs byla nalita do směsi ledová voda/koncentrovaná HCl, a vodná vrstva byla oddělena a extrahována CHCl_3 . Organické vrstvy byly sloučeny, promyty zředěnou HCl a zfiltrány přes solka floc. Filtrát byl extrahován 1N NaOH a basický roztok byl promyt CH_2Cl_2 a pak byl okyselen koncentrovanou HCl. Vytvořený krystalický produkt, který byl oddělen filstrací, promyt vodou a rekrystalizován ze směsi ethanol/voda dal 38,3 g (56,3 %) 2-(4-methylthiobenzoyl)benzoové kyseliny o teplotě tání 151 až 155 °C.

Příklad 319

2-(2,4-Difluorbenzoyl)benzoová kyselina

Do směsi ftalanidhydridu, (64,8 g, 433 mmol), tetrachlorethanu (600 ml) a 1,3-difluorbenzenu (100 g, 877 mmol) byl přidán bezvodý chlorid hlinitý (141 g, 964 mmol) v době 20 minut, přičemž se udržovala reakční teplota pod 40 °C. Teplota byla zvýšena na 90 °C po dobu 2 hodin, reakční směs byla ochlazená a nalita do směsi led/6N HCl. Směs byla extrahována etherem (2 x 1,2 l) a spojené etherové extrakty byly vysušeny síranem sodným. Rozpouštědlo bylo odstraněno za vakua zbytek byl rekrystalizován z horkého ethylacetatu, čímž se získalo 86,5 g (75 %) 2-(2,4-difluorbenzoyl)benzoové kyseliny o teplotě tání 129 až 131 °C.

Příklad 320

2-Methyl-4-(4-chlorfenyl)-1-(2H)-ftalazinon

Při následujícím postupu v podstatě podobném postupu popsanému v příkladu 185 bylo získáno 92,22 g (87,4%) 2-methyl-4-(4-chlorfenyl)-1-(2H)-ftalazinonu o teplotě tání 151 až 152,5 °C, z methylhydrazinu (19,95 g, 0,4287 mol), toluenu (260 ml) a 2-(4-chlorbenzoyl)benzoové kyseliny (103,66 g, 0,3897 mol).

Příklad 321

2-Methyl-4-(4-methoxyfenyl)-1-(2H)-ftalazinon

Následujícím postupem v podstatě podobným popsanému postupu v příkladu 185 bylo získáno 39,65 g (78 %) 2-methyl-4-(4-methoxyfenyl)-1-(2H)-ftalazinonu z 2-(4-methoxybenzoyl)benzoové kyseliny (49,65 g, 0,19 mol), methylhydrazinu (10,3 ml) a toluenu (150 ml).

Příklad 322

2-Methyl-4-(4-methylthiofenyl)-1-(2H)-ftalazinon

Postupem v podstatě podobným postupu popsanému v příkladu 185 bylo získáno 37,42 g (78 %) 2-methyl-4-(4-methylthiofenyl)-1-(2H)-ftalazinonu, teplota tání 166,5 až 168,5 °C, z 2-(4-methylthiobenzoyl)benzoové kyseliny (46,2 g, 0,17 mol), methylhydrazinu (9,2 g, 0,2 mol) a toluenu (400 ml).

Příklad 323

2-Methyl-4-(2,4-difluorfenyl)-1-(2H)-ftalazinon

Následujícím postupem v podstatě podobným postupu popsanému v příkladu 185 bylo získáno 20,0 g 2-methyl-4-(2,4-difluorfenyl)-1-(2H)-ftalazinonu jako žluté látky z 2-(2,4-difluorbenzoyl)benzoové kyseliny (52,4 g, 0,21 mol), methylhydrazinu, (11,2 ml, 0,21 mol) a toluenu (500 ml).

Příklad 324

N-[4-(Ethoxykarbonylmethoxy)fenyl]methansulfonamid

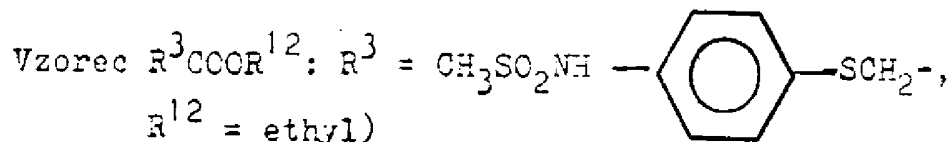
(Vzorec: R^3CCOR^{12} ; $R^3 = CH_3SO_2NH -$  $-COCH_2 -$, $R^{12} = \text{ethyl}$)

Produkt byl vyroben postupy, které jsou dobře známy v dosavadním stavu techniky, to je alkylací 4-nitrofenolu (29,2 g, 0,21 mol) s ethylchloracetatem (24,5 g, 0,20 mol) v přítomnosti uhličitanu draselného (30,4 g, 0,22 mol), jodidu draselného (0,5 g) a acetonitrilu (150 ml), čímž se získal ethyl-4-nitrofenoxyacetat (33 g, 73,3 %) o teplotě tání 75 až 76 °C po rekrystalizaci z terc.butyl-methyletheru; hydrogenací této sloučeniny (22,5 g) při tlaku 0,343 MPa v ethylacetatu (200 ml) v přítomnosti 10%ního palladia na uhlíku (0,3 g), čímž se získalo 22,5 g (97 %) ethyl-4-aminofenoxyacetatu, o teplotě tání 2 157 až 158 °C; a zpracováním této sloučeniny (12,52 g, 0,08 mol) s methansulfonylchloridem (12,6 g, 0,11 mol) v CH_2Cl_2

8(250 ml) v přítomnosti pyridinu (35 ml), čímž se získal N-/ 4-(ethoxykarbonylmethoxy)fenyl /methansulfonamid, 20,06 g (92 %), teplota tání 77,3 až 73,5 °C po rekrystalizaci z ethanolu.

Příklad 325

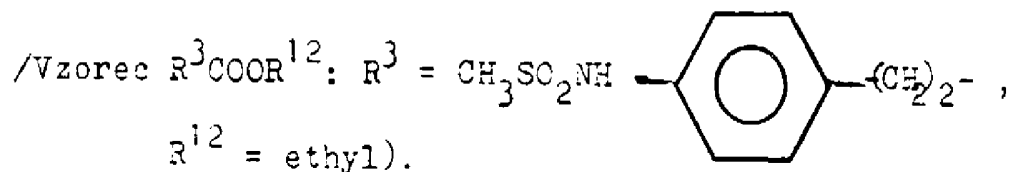
N- $\left[4-(\text{Ethoxykarbonylmethylthio})\text{fenyl} \right]$ methansulfonamid



Produkt byl vyroben postupy, které jsou dobře známé v dosavadním stavu techniky, to je esterifikací 4-aminothiofenoxycetové kyseliny (5,49 g, 0,03 mol) s ethanolom (50 ml) v kyselině sírové (2 ml), čímž se získalo 6,95 g (93,5 %) ethyl-4-aminofenylthioacetathydrochloridu se o teplotě tání 154 až 155 °C po vytvoření hydrochloridové soli zpracováním volné báze s ethanolickou HCl; a zpracováním této sloučeniny (6,43 g, 0,026 mol) s methansulfonylchloridem (3,44 g, 0,03 mol) v CH_2Cl_2 (60 ml) v přítomnosti pyridinu (6 ml), čímž se získalo 6,9 g (95,4 %) N-/ 4-(ethoxykarbonylmethylthio)fenyl /methansulfonamidu o teplotě tání 46 až 48 °C po rekrystalizaci ze směsi terc.butylmethylether/hexan.

Příklad 326

N- $\left[4-(\text{Ethoxykarbonylethyl})\text{fenyl} \right]$ methansulfonamid



Produkt byl vyroben redukcí ethyl-4-nitroskořičanu (110,6 g, 0,5 mol), 10%ním palladiem na uhlíku /4,0 g) v 95%ním ethanolu (2l) v přítomnosti amoniumformátu (126 g), čímž se získal ethyl-3-(4-aminofenyl)propionat, který byl sulfonován methansulfonylchloridem v CH_2Cl_2 v přítomnosti pyridinu, čímž se získalo 102 g (75,2 %) N-[4-(ethoxykarbonyl)ethyl]fenylmethansulfonamidu.

Příklad 327

2-Methyl-4-(4-methylsulfonylfenyl)-1-(2H)-ftalazinon

Do roztoku 2-methyl-4-(4-methylthiofenyl)-1-(2H)-ftalazinonu (14,15 g, 0,05 mol) v kyselině octové (330 ml) bylo přidáno 22 ml 30%ního H_2O_2 . Směs byla zahřívána na teplotě 35°C přes noc, další 30%ní H_2O_2 (10 ml) byl přidán a směs byla míchána při 35°C po dobu 2 hodin a na konec byla přidána konečná část 30%ního H_2O_2 (10 ml) a směs byla míchána po další 2 hodiny při 35°C . Reakční směs byla nalita do vody (1 l/led) a tuhá látka takto získána byla oddělena filtrací, promyta vodou, pak etherem a pak byla vysušena, čímž se získalo 14,6 g (93 %) 2-methyl-4-(4-methylsulfonylfenyl)-1-(2H)-ftalazinonu jako bleděžlutá látka o teplotě tání 218 až 220°C když byla překrytalizována ze směsi ethanol/chloroform (2 x).

Příklad 331

(a) N-Methyl-4-bromfenylsulfonamid

Směs 4-bromfenylsulfonchloridu (25,5 g, 100 mmol),

CH_2Cl_2 (400 ml) a pyridinu (1,6 g, 110 mmol) byla ochlazena na 0°C a plynný methyamin byl přidáván po dobu 45 minut. Směs byla ohřívána na teplotu místnosti, rozpouštědlo bylo odstraněno za vakua a zbytek byl rozpouštěn v CH_2Cl_2 a promyt 2N HCl (2 x 100 ml), vodou (1 x 200 ml), nasyceným NaHCO_3 (1 x 200 ml) a pak solankou (1 x 200 ml).

Roztok byl vysušen síranem hořečnatým a rozpouštědlo bylo odstraněno za vakua, čímž se získalo 23 g N-methyl-4-bromfenylsulfonamidu.

(b) N-Methyl-N-(4-methoxybenzyl)-4-bromfenylsulfonamid

Do roztoku N-methyl-4-bromfenylsulfonamidu (2,5 g, 10 mmol) v DMF (20 ml) při teplotě místnosti byl přidán po částech NaH (264 mg, 11 mmol). Směs byla míchána po dobu 45 minut a pak byl po kapkách přidán p-methoxybenzylchlorid (1,49 ml), 11 mmol). Směs byla míchána po dobu 1 hodiny, ochlazena vodou a sraženina, která se vytvořila byla oddělena filtraceí a vysušena za vakua při 60°C , čímž se získalo 3,6 g (97 %) N-methyl-N-(4-methoxybenzyl)-4-bromfenylsulfonamidu.

(c) N-Methyl-N-(4-methoxybenzyl)-4-(2-(methoxykarbonyl)ethenyl)fenylsulfonamid

Směs N-methyl-N-(4-methoxybenzyl)-4-bromfenylsulfonamidu (1,68 g, 4,54 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (20 mg, 0,091 mmol), tri-o-tolylfosfinu (55 mg, 0,18 mmol), triethylaminu (1,25 ml), acetonitrilu (2,5 ml) a methylakrylatu (0,83 ml, 9,08 mmol) byla uložena do koroziivzdorné ocelové tlakové

nádoby a zahřívána na asi 120 °C po dobu 4 hodin. Směs byla ochlazena na 0 °C, tlaková nádoba byla odplyněna a tuhá reakční směs byla sloučena, promyta etherem a vysušena, čímž se získalo 2,1 g surového produktu, který byl použit přímo v příštím stupni bez dalšího čištění.

(d) N-Methyl-N-(4-methoxybenzyl)-4-(2-(methoxykarbonyl)ethyl)fenylsulfonamid

Do suspenze sulfonamidu z příkladu 331(c) (2,1 g, 4,54 mmol) v ethanolu (125 ml) pod dusíkem byl přidán 10%ní Pb/C (0,6 g). Směs byla umístěna na Parrův hydrogenerátor při tlaku 0,34 MPa vodíku po dobu 2 hodin. Katalyzátor byl odstraněn filtrací a rozpouštědlo bylo odstraněno za vakua. Zbytek byl rekrystalizován z Et₂O/MeOH, extrahován CH₂Cl₂, promyt vodou, pak solankou a vysušen síranem hořečnatým. Rozpouštědlo bylo odstraněno za vakua, čímž se získalo 1,41 g (82 %) N-methyl-N-(4-methoxybenzyl)-4-(2-(methoxykarbonyl)ethyl)fenylsulfonamidu jako bezbarvého oleje.

(e) 4,5-Dihydro-4-methyl-1-fenyl-3- $\overline{\overline{2-(4-(N-methyl-N-4-methoxybenzylaminosulfonyl)fenyl)ethyl}}$ -1H-2,4-benzodiazepin

Do suspenze 2- $\overline{\overline{2-(1-methylamino)ethyl}}$ - $\overline{\overline{2-(4-(N-methyl-N-4-methoxybenzylaminosulfonyl)fenyl)ethyl}}$ -1H-2,4-benzodiazepinu (2,59 g, 8,59 mmol) v toluenu (75 ml) při 0 °C pod atmosférou dusíku bylo přidáno 9,0 ml, 18 mmol 2M trimethylaluminia během 10 minut. Směs byla zahřáta na teplotu místnosti a po 2 hodinách byl přidán N-methyl-N-4-methoxybenzyl-4-(2-(methoxykarbonyl)ethyl)fenylsulfonamid (3,4 g, 9,02 mmol) v jednom podílu.

Reakční směs byla zahřívána k refluxu po dobu 2 hodin, ochlazena na teplotu místnosti, rozdělena mezi nasycený $\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ a zfiltrována přes solka floc. Organická vrstva byla oddělena, vysušena síranem sodným a rozpouštědlo bylo odstraněno za vakua. Zbytek byl azeotropován methanolem (2 x), odbarven aktivním uhlím a rozpouštědlo bylo odstraněno za vakua, čímž se získalo 3,6 g 4,5-dihydro-4-methyl-1-fenyl-3- $\square$ 2-(4-(N-methyl-N-4-methoxybenzylaminosulfonyl)fenyl)ethyl $\square$ -1H-2,4-benzodiazepinu,

(f) 4,5-Dihydro-4-methyl-1-fenyl-3- $\square$ 2-(4-(N-methylaminosulfonyl)fenyl)ethyl $\square$ -1H-2,4-benzodiazepin

Do roztoku benzodiazepinu z příkladu 331(e) (2,0 g, 3,67 mmol) v CH_2Cl_2 (14,6 ml) byla přidána trifluoroctová kyselina (5,84 ml, 77 mmol) po kapkách během 10 minut. Směs byla míchána po dobu 4 hodin a pak byla přidána do roztoku nasyceného Na_2CO_3 (75 ml) při 0 °C. Směs byla extrahována methylenchloridem, vodná vrstva byla zpětně extrahována dalším CH_2Cl_2 a organické vrstvy byly sloučeny, vysušeny síranem hořečnatým a rozpouštědlo bylo odstraněno za vakua, čímž se získalo 2,5 g 4,5-dihydro-4-methyl-1-fenyl-3- $\square$ 2-(4-(N-methylaminosulfonyl)fenyl)ethyl $\square$ -1H-2,4-benzodiazepinu. Volná báze byla zpracována s ethanolicou HCl , čímž se získala hydrochloridová sůl a tato sůl byla vyčištěna sloupcovou chromatografií na neutrálním Al_2O_3 eluováním 5%ním $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$. Zbytek byl rekrytalizován ze směsi CH_2Cl_2 /ether, čímž se získalo 1,16 g /68 %/ produktu jako hydrochloridová sůl, teplota tání 101 °C (rozklad).

Příklad 332

N-[4-(ethoxykarbonylethyl)fenyl]trifluormethansulfonamid

Do roztoku ethyl-3-(4-aminofenyl)propionátu (7,87 g, 40,7 mmol) v CH_2Cl_2 (75 ml) pod dusíkem byl přidán triethylamin (5,96 ml, 42,76 mmol). Směs byla ochlazena na -78°C a trifluormethansulfonanhydrid (7,19 ml, 42,76 mmol) v CH_2Cl_2 (20 ml) byl přidán injekční stříkačkou. Reakční směs byla míchána při -78°C po dobu 15 minut, pak při teplotě místnosti po dobu 15 minut a pak protřepána s vodou (100 ml) a 2N HCl (5 kapek). Organická vrstva byla oddělena, vysušena síranem hořečnatým a koncentrována za vakua.

Zbytek byl rozpuštěn v Et_2O (100 ml), promyt směsí voda/2N HCl (5 kapek) (3 x), pak solankou a vysušen síranem sodným a koncentrován za vakua. Zbytek byl vyzvednut zpět v etheru a promyt vodou a 2N NaOH. Vodná fáze byla oddělena, okyselena koncentrovanou HCl, nasycena chloridem sodným a extrahována etherem. Sloučené etherové extrakty byly promyty solankou, vysušeny síranem sodným a koncentrovány za vakua, čímž se získalo 11,894 g N-[4-(ethoxykarbonylethyl)fenyl]trifluormethansulfonamidu jako olej.

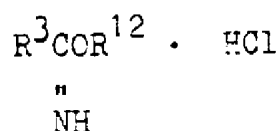
Příklad 334

2-(2-(4-Pyridinyl)ethyl)-4-(4-chlorfenyl)-1(2H)-ftelazincn

Směs 2-(4-chlorbenzoyl)benzové kyseliny (65,13 g, 0,25 mol), toluenu (500 ml) a pyridylethylhydrazinu (37,0 g, 0,27 mol), byla refluxována po dobu 1 hodiny, přičemž byla odstraňována voda pomocí Dean Sterkova odlučovače.

Směs byla koncentrována za vakua a zbytek byl zředěn terc.butylmethyletherem (200 ml). Vytvořená sraženina, která byla oddělena filtrací, byla rozpuštěna v CH_2Cl_2 , zfiltrována přes solka floc a filtrát byl zředěn hexanem. Sraženina, která se vytvořila, byla oddělena filtrací a rekrytalizována z horkého ethanolu, čímž se získalo 46,5 g (51,4 %) 2-(2-(4-pyridinyl)ethyl)-4-(4-chlorfenyl)-1(2H)-ftalazinonu o teplotě tání 142 až 144 °C.

Iminoethery
(alkoxyiminy)

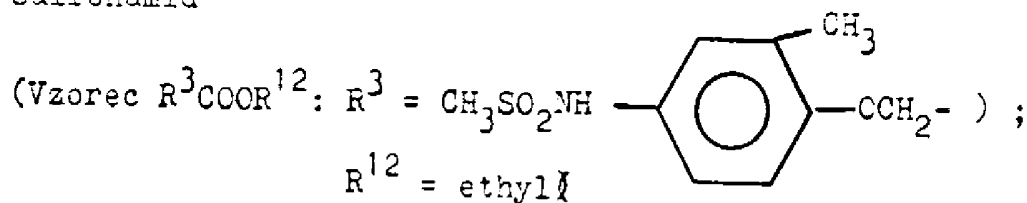


Ethoxy a methoxyiminy použité pro kondenzaci s diaminy byly získány z odpovídajících nitrilů způsoby dobře známými v dosavadním stavu techniky. Obecně byl nitril rozpuštěn v etheru, chloroformu nebo jejich směsi, bylo přidáno 1,1 ekvivalentu alkanolu, 1,1 ekvivalentu suchého plynného chlo- rovodíku, který byl probubláván a směs byla udržována při teplotě 5 °C po dobu 24 až 48 hodin; hydrochloridové soli iminoetheru byla získána jednoduchou filtrací.

Trialkylorthoethery byly získány zpracováním odpovída- jícího iminoetheru s příslušným alkanolem za podmínek zná- mých v dosavadním stavu techniky.

Příklad 337

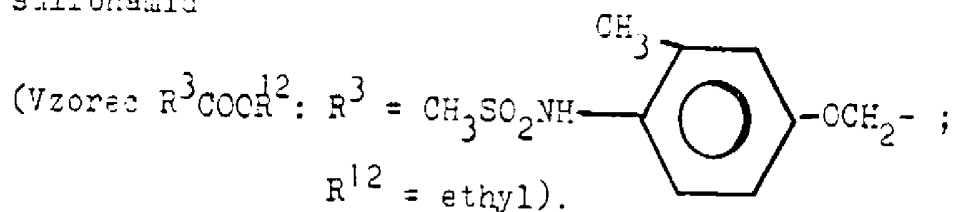
N-[4-(Ethoxykarbonylmethoxy)-3-(methyl)fenyl]methan-sulfonamid



Produkt byl připraven postupy, které jsou dobře známy v dosavadním stavu techniky, to je alkylací 4-nitro-2-methylfenolu (2,508 g, 0,0164 mol) s ethylbromacetatem (3,00 g, 0,018 mol) v acetonitrilu (50 ml) v přítomnosti uhličitanu draselného (2,76 g), čímž se získal ethyl-4-nitro-2-methylfenoxyacetat (4,0 g, 100 %); hydrogenací získané sloučeniny (4,0 g, 0,0164 mol) v ethanolu (250 ml) v přítomnosti 10%ního palladia na uhlíku (1,0 g) se získal ethyl-4-amino-2-methylfenoxyacetat; ten byla pak rozpuštěn v CH_2Cl_2 (50 ml) a zpracován s pyridinem (4,0 ml), pak s methansulfonylchloridem (1,88 g) v CH_2Cl_2 (5,0 ml), čímž se získalo 3,27 g (69,4 %) N-[4-(ethoxykarbonylmethoxy)-3-(methyl)fenyl]methansulfonamidu o teplotě tání 83 až 84 °C po vyčištění sloupcovou chromatografií na sílce.

Příklad 338

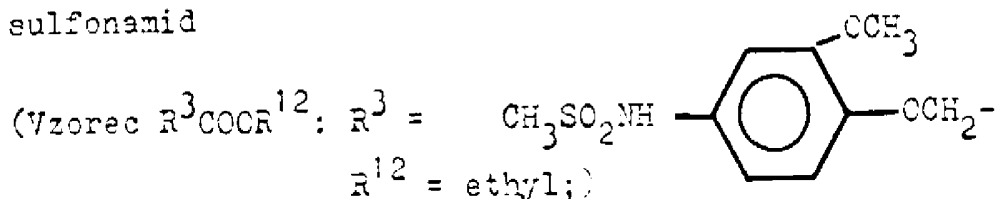
N-[4-(Ethoxykarbonylmethoxy)-2-(methyl)fenyl]methan-sulfonamid



Produkt byl připraven alkylací 4-nitro-3-methylfenolu (15,3 g) pomocí ethylbromacetátu (16,7 g) v DMF (150 ml) v přítomnosti uhličitanu draselného (13,8 g), čímž se získal ethyl-4-nitro-3-methylfenoxyacetát; hydrogenací této sloučeniny (7,18 g, 0,03 mol) v ethanolu (250 ml) v přítomnosti 5%ního palladia na uhlíku (2,1 g) se získalo 6,20 g (99 %) ethyl-4-amino-3-methylfenoxyacetátu, jako hnědý olej, a úpravou této sloučeniny (6,2 g, 0,0296 mol) v CH_2Cl_2 (100 ml) s pyridinem (10 ml) a pak methansulfonfylchloridem (3,73 g, 0,033 mol) se získalo 6,54 g (76,9 %) N-[4-(ethoxykarbonylmethoxy)-2-(methyl)fenyl]-methansulfonamidu o teplotě tání 93 až 94 °C po rekrystalizaci z ethanolu.

Příklad 341

N-[4-(Ethoxykarbonylmethoxy)-3-(methoxy)fenyl]-methansulfonamid

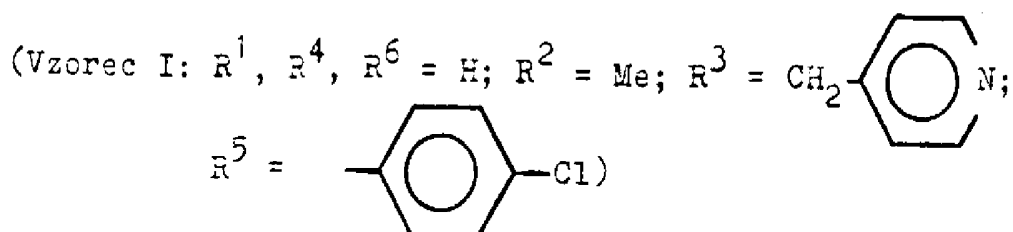


Produkt byl připraven alkylací 4-nitro-2-methoxyfenolu (10,0 g, 0,059 mol) pomocí ethylbromacetátu (10,0 g, 0,06 mol) v acetonitrilu (50 ml) v přítomnosti uhličitanu draselného (8,0 g, čímž se získalo 14,33 g (95 %) ethyl-4-nitro-2-methoxyfenoxyacetátu jako žlutá tuhá látka, teplota tání 87 až 88 °C, po rekrystalizaci z terc.butylmethyletheru; hydrogenací této sloučeniny (13,08 g, 0,051 mol) v THF/ethanol (125 ml:125 ml) v přítomnosti 10%ního palladia na uhlíku (1,0 g) se získalo 11,5 g (100 %) ethyl-4-amino-2-methoxyfenoxyacetátu jako růžový olej; a pak zpracováním této sloučeniny (11,5 g, 0,051 mol) v CH_2Cl_2

(100 ml) s pyridinem (10 ml) a pak methansulfonylchloridem (6,43 g, 0,056 mol) se získalo 12,328 g (79,6 %) N-[4-(ethoxykarbonylmethoxy)-3-(methoxy)fenyl]methan-sulfonamidu o teplotě tání 118 až 119 °C po vyčištění zpracováním s aktivním uhlím a filtrací přes siliku eluováním ethylacetatem.

Příklad 343

4,5-Dihydro-1-(4-chlorfenyl)-4-methyl-3-(4-pyridylmethyl)-1H-2,4-benzodiazepindichlorid



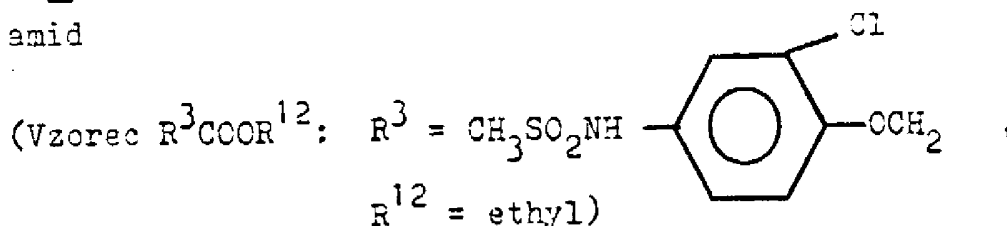
Do směsi 2-[(N-methyl)amino]methyl]- α -fenyl-benzenmethanamindihydrochloridu (vzorec VI: $R^1 = H$, $R^2 = Me$, $R^5 = 4-Cl-Ph$, $R^6 = H$) (8,34 g, 0,025 mol) v sulfolanu (75 ml) a toluenu (25 ml) pod dusíkem bylo přidáno triisobutylaluminium (38,0 ml, 0,076 mol). Směs byla míchána po dobu 30 minut a pak byl přidán ethyl-4-pyridylacetat (5,36 g, 0,0325 mol). Směs byla zahřívána na teplotě 110 °C po dobu 2 hodin, roztok byl ochlazen, nalit do nasyceného roztoku Rochellovy soli (200 ml) a pak byla směs zředěna vodou (200 ml) a extrahována CH_2Cl_2 (3 x).

Organické extrakty byly sloučeny, promyty vodou a rozpouštědlo bylo odstraněno za vakua, čímž se získal olej. Tento olej byl zpracován směsí ethylacetatu/HCl, čímž se získala hydrochloridová sůl, která byla rekrystalizována ze směsi ethanol/acetonitril, pak isopropanol/acetonitril,

čímž se získal 4,5-dihydro-1-(4-chlorfenyl)-4-methyl-3-(4-pyridylmethyl)-1H-2,4-benzodiazepindichlorid jako bílá tuhá látka o teplotě tání 185 až 190 °C. (rozkl.).

Příklad 344

N-[4-(Ethoxykarbonylmethoxy)-3-chlorfenyl]methansulfonamid



Produkt byl připraven alkylací 2-chlor-4-nitrofenolu (17,35 g) v DMF (150 ml) s ethylbromacetatem /16,7 g v přítomnosti uhličitanu draselného (13,8 g), čímž se získalo 19,6 g (75,6 %) ethyl-4-nitro-2-chlorfenoxyacetatu jako bílá tuhá látka, teplota tání 73 až 74 °C; hydrogenací této sloučeniny (10,3 g, 38,5 mmol) v ethanolu (200 ml) na Parro-ově hydrogenátoru v přítomnosti 5%ní platiny na uhlíku (sulfidovaném) (200 mg) se získalo 8,1 g (92 %) ethyl-4-amino-2-chlorfenoxyacetatu, teplota tání 59 až 62 °C, po rekrystalizaci z terc.butylmethyletheru a konečně zpracováním této sloučeniny (7,3 g, 31,8 mmol) v CH_2Cl_2 (75 ml) při 5 °C s pyridinem (3,0 ml, 38,7 mmol) a methansulfonylchloridem (2,29 ml), čímž se získal N-[4-(ethoxykarbonylmethoxy)-3-chlorfenyl]methansulfonamid o teplotě tání 87 až 88 °C po rekrystalizaci z terc.butylmethyletheru.

Příklad 348

(+)-4,5-Dihydro-4-methyl-1-fenyl-3- $\square$ 2- $\square$ (4-methylsulfonylamino)fenyl $\square$ ethyl $\square$ -1H-2,4-benzodiazepin $\cdot$ 1/2hydrat

(Vzorec I: $R^1, R^4, R^6 = H$; $R^2 = Me$, $R^3 = (CH_2)_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{NHSO}_2Me$;
 $R^5 = Ph$)

Roztok (+)-4,5-Dihydro-4-methyl-1-fenyl-3- $\square$ 2- $\square$ (4-amino)fenyl $\square$ ethyl $\square$ -1H-2,4-benzodiazepinu /3,00 g, 8,44 mmol/ v CH_2Cl_2 (50 ml) byl zpracován s přebytkem etherické HCl a dichloridové soli, která se vytvořila byla izolována odstraněním rozpouštědla za vakua. Dihydrochloridová sůl byla zpracována s CH_2Cl_2 (60 ml) a pyridinem (25 ml) a roztok byl ochlazen na $0^\circ C$. Byl přidán methansulfonylechlorid (1,00 ml) v CH_2Cl_2 (4,0 ml) a reakční směs byla míchána při $0^\circ C$ po dobu 30 minut, pak při teplotě místnosti po dobu 2,5 hodin.

Reakční směs byla zředěna CH_2Cl_2 (50 ml), vodou (100 ml) a nasyceným roztokem uhličitanu sodného (75 ml) a organická vrstva byla oddělena a vysušena síranem sodným. Rozpouštědlo bylo odstraněno za vakua a zbytek byl rekrystalizován ze směsi ethanol/ether, čímž se získalo 3,15 g (+)-4,5-dihydro-4-methyl-1-fenyl-3- $\square$ 2- $\square$ (4-methylsulfonylamino)fenyl $\square$ ethyl $\square$ -1H-2,4-benzodiazepinu $\cdot$ 1/2 hydratu, teplota tání $211^\circ C$ $[\alpha]_D^{22} = +204^\circ$ ($C = 0,5$, MeOH). Dalšíh 0,44 g produktu bylo takto získáno rekrystalizací matečného louhu ze směsi ethanol/ether.

Příklad 351

(-)-4,5-Dihydro-4-methyl-1-fenyl-3- $\square$ 2- $\square$ (4-methylsulfonyl-amino)fenyl $\square$ ethyl $\square$ -1H-2,4-benzodiazepin-1/2 hydrat

(Vzorec I: $R^1, R^4, R^6 = H, R^2 = Me, R^3 = (CH_2)_2$ --NHSO₂Me, $R^5 = Ph$).

Postupem podobným postupu popsanému v příkladu 348 bylo získáno 2,15 g (71 %) v nadpisu uvedené sloučeniny o teplotě tání 211,5 až 212,5 °C po rekrystalizaci ze směsi ethanol/ether (2x), z dihydrochloridové soli (-)-4,5-dihydro-4-methyl-1-fenyl-3- $\square$ 2- $\square$ (4-amino)fenyl $\square$ ethyl $\square$ -1H-2,4-benzodiazepinu (2,49 g, 7 mmol volné báze), CH₂Cl₂ (50 ml), pyridinu (20 ml) a methansulfonylchloridu (0,83 ml, 10,5 mmol).

Příklad 353

4,5-Dihydro-4-methyl-1-fenyl-3- $\square$ 2- $\square$ (4-amino)fenyl $\square$ ethyl $\square$ -1H-2,4-benzodiazepinmonohydrochlorid

(Vzorec I: $R^1, R^4, R^6 = H, R^2 = Me, R^3 = (CH_2)_2$ --NH₂, $R^5 = Ph$).

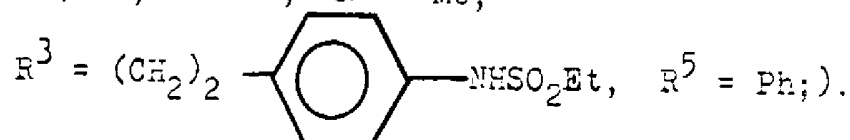
Do roztoku 4,5-dihydro-4-methyl-1-fenyl-3- $\square$ 2- $\square$ (4-nitro)fenyl $\square$ ethyl $\square$ -1H-2,4-benzodiazepinu (12,70 g, 0,0273 mol) v ethanolu (150 ml) pod dusíkem bylo přidáno 10 % palladia na uhlíku (1,91 g). Reakční směs byla hydrogenována na Parrově hydrogenátoru při tlaku 0,343 MPa po dobu 55 minut.

Katalyzátor byl odstraněn filtrací, filtrát byl koncentrován za vakua a zbytek byl rekrystalizován ze směsi ethanol/ether a pak methanol/terc.buOMe, čímž se získalo 9,86 g (90,5 %) 4,5-dihydro-4-methyl-1-fenyl-3- $\square$ 2- $\square$ (4-amino)fenyl $\square$ ethyl $\square$ -1H-2,4-benzodiazepinmonohydrochloridu, teplota tání 158 až 160,5 °C.

Příklad 354

4,5-Dihydro-4-methyl-1-fenyl-3- $\square$ 2- $\square$ (4-ethylsulfonylamino)fenyl $\square$ ethyl $\square$ -1H-2,4-benzodiazepinmonohydrochlorid

(Vzorec I: $R^1, R^4, R^6 = H, R^2 = Me,$



Do ochlazeného 4,5-dihydro-4-methyl-1-fenyl-3- $\square$ 2- $\square$ (4-amino)fenyl $\square$ ethyl $\square$ -1H-2,4-benzodiazepinmonohydrochloridu (3,00 g, 7,65 mmol) v CH_2Cl_2 (75 ml) pod atmosférou dusíku byl přidán pyridin (25 ml), načež pak ethansulfonylchlorid (0,87 ml, 9,18 mmol) v CH_2Cl_2 (5,0 ml). Reakční směs byla míchána při 0 °C po dobu 1 hodiny a pak při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny. Směs byla zpracována s vodou (50 ml) a nasyceným Na_2CO_3 (25 ml) a organická vrstva byla oddělena. Vodná vrstva byla extrahována CH_2Cl_2 (100 ml) a sloučené organické vrstvy byly promyty vodou (1x) a vysušeny síranem sodným.

Rozpouštědlo bylo odstraněno za vakua a zbytek byl zpracován s ethanolickou HCl a takto vytvořené hydrochloridové soli byla rekrystalizována ze směsi methanol/t.buOMe čímž se získalo 2,915 g 4,5-dihydro-4-methyl-1-fenyl-3- $\square$ 2- $\square$ (4-ethylsulfonylamino)fenyl $\square$ ethyl $\square$ -1H-2,4-benzodiazepinmonohydrochloridu ve formě oranžového prášku o t.t. 240 až 241 °C.

Příklad 356

2-Methyl-4-(4-bromfenyl)-1-(2H)-ftalazinon

(Vzorec VIII: $R^2 = \text{Me}$, $R^5 = 4\text{-Br-Ph}$, $R^6 = \text{H}$).

Do suspenze 2-(4-brombenzoyl)benzoové kyseliny (15,0 g, 49,2 mmol) v toluenu (75 ml) byl při teplotě místnosti přidán methylhydrazin (2,88 ml, 54,1 mmol). Reakční směs byla zahřívána k refluxu, zatímco se soustřeďovala voda v Dean Starkově odlučovači po dobu 3 hodin, byl přidán další methylhydrazin (2,0 ml) a reflux pokračoval po dobu 15 minut. Reakční směs byla ochlazená na teplotu místnosti a produkt byl oddělen filtrací a vysušen za vakua, čímž se získalo 13,4 g (87 %) 2-methyl-4-(4-bromfenyl)-1-(2H)-ftalazinonu o teplotě tání 163 až 170 °C.

Příklad 359

2-Methyl-4-(4-nitrofenyl)-1-(2H)-ftalazinon

(Vzorec VIII: $R^2 = \text{Me}$, $R^5 = 4\text{-NO}_2\text{-Ph}$, $R^6 = \text{H}$).

Postupem podobným postupu popsanému v příkladu 356 bylo získáno 15,3 g (54 %) 2-methyl-4-(4-nitrofenyl)-1-(2H)-ftalazinonu, teplota tání 200 až 202 °C, po rekrystalizaci z horkého methanolu,; z 2-(4-nitrobenzyl)benzoové kyseliny (27,1 g, 100 mmol), toluenu (500 ml) a methylhydrazinu (6,38 ml, 120 mmol).

Příklad 360

2-Methyl-4-(4-aminofenyl)-1-(2H)-ftalazinon

(Vzorec VIII: $R^2 = \text{Me}$, $R^5 = 4\text{-NH}_2\text{-Ph}$, $R^6 = \text{H}$).

Do suspenze 2-methyl-4-(4-nitrofenyl)-1-(2H)-ftalazinonu (3,0 g, 10,7 mmol) v ethanolu (150 ml) pod dusíkem bylo přidáno 10%ní palladium/C (0,75 g). Směs byla hydrogenována na Parrově hydrogenátoru při tlaku 0,343 MPa po dobu 2 hodin, katalyzátor byl odstraněn filtrací a rozpouštědlo bylo odstraněno za vakua, čímž se získalo 2,67 g (97 %) 2-methyl-4-(4-aminofenyl)-1-(2H)-ftalazinonu jako žluté tuhé látky.

Příklad 361

2-Methyl-4-(4-methylsulfonylamino fenyl)-1-(2H)-ftalazinon

(Vzorec VIII: $R^2 = \text{Me}$, $R^5 = 4\text{-CH}_3\text{SO}_2\text{NH-Ph}$, $R^6 = \text{H}$.)

Do směsi 2-methyl-4-(4-aminofenyl)-1-(2H)-ftalazinonu (3,77 g, 34,9 mmol), CH_2Cl_2 (300 ml) a pyridinu (3,11 ml, 38,4 mmol) při 0°C byl po kapkách přidán methansulfonylchlorid (2,97 ml, 38,4 mmol) v CH_2Cl_2 (20 ml) během 15 minut. Reakční směs byla zahřáta na teplotu místnosti a míchána po dobu 12 hodin. Byl přidán další pyridin (0,5 ml) a methansulfonylchlorid (0,5 ml) a směs byla míchána jako taková po dobu 2 hodin.

Reakční směs byla nalita do 2N HCl, organická vrstva byla oddělena a pak promyta vodou a vysušena síranem sodným. Rozpouštědlo bylo odstraněno za vakua a zbytek byl azetropován s toluenem a CH_2Cl_2 , čímž se získalo 3,0 g (78 %) 2-methyl-4-(4-methylsulfonylamino fenyl)-1-(2H)-ftalazinonu ve formě žluté tuhé látky.

Příklad 365

2-(Isonikotinoyl)benzoová kyselina

(Vzorec XIII: $R^5 = 4\text{-pyridyl}$, $R^6 = H$).

Do zahřáté směsi etheru (500 ml) a hořčkových třísek (14,9 g, 0,614 mol) byl po kapkách přidán 2-bromtoluen (105 g, 0,614 mol) a pak krystal jodu. Reakční směs byla refluxována po dobu 1 hodiny, pak byl po kapkách přidán 4-kyanpyridin (30,2 g, 0,29 mol) v THF (130 ml) během 45 minut. Směs byla refluxována po dobu 1,5 hodiny, ochlazena na teplotu místnosti a zchlazena 6N HCl (200 ml).

Organická fáze byla oddělena, vodná fáze byla extrahována pomocí Et_2O a sloučené etherové fáze byly extrahovány 2N HCl. Vodné kyselé fáze byly sloučeny, ~~exy~~ alkalizovány koncentrovaným hydroxidem amonným, extrahovány Et_2O (3 x 750 ml) a sloučené organické vrstvy byly vysušeny přes síran sodný a rozpouštědlo bylo odstraněno za vakua, čímž se získalo 54 g surového 2-isonikotinoyltoluenu.

Posledně zmíněná sloučenina (54 g, 274 mmol) byla smíchána s vodou (3 l) a síranem hořečnatým (33 g, 274 mmol) a směs byla zahrnuta k refluxu. Pak byl přidán manganistan draselný (188 g, 1,99 mol) po částech během 15 minut. Směs byla refluxována po dobu 6 hodin, ochlazena a zfiltrována přes celit. Filtrát byl koncentrován na 0,5 l, zředěn ethanol, (500 ml) a sraženina, která se vytvořila, byla odfiltrována a pronyta ethanol,em.

Filtrát byl koncentrován za vakua a zbytek byl zpracován s kyselinou octovou, (50 ml), čímž se získala bílá tuhá látka, která byla oddělena filtrací.

Tuhá látka byla triturována etherem a zfiltrována, čímž se získalo 16,79 g (27 %) 2-(isonikotinoyl)benzoové kyseliny o teplotě tání 191 až 193 °C.

Příklad 366

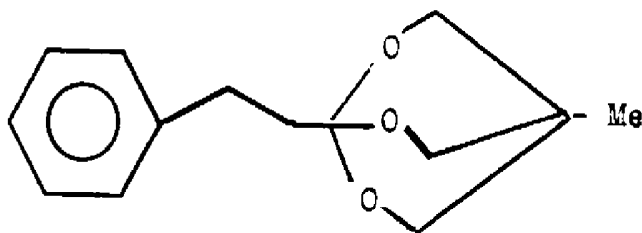
2-Methyl-4-(4-pyridyl)-1-(2H)-ftalazinon

(Vzorec VIII: $R^2 = \text{Me}$, $R^5 = 4\text{-pyridyl}$, $R^6 = \text{H}$).

Do suspenze 2-(isonikotinoyl)benzoové kyseliny (10,0 g, 44,1 mmol) v toluenu (50 ml) byl přidán methylhydrazin (2,59 ml, 48,6 mmol). Směs byla zahřívána k refluxu, přičemž se shromažďovala voda v Dean-Starkově odlučovači po dobu 6 hodin. Byl přidán další methylhydrazin (2,59 ml) a směs byla zahřívána k refluxu po dalších 5 hodin. Reakční směs byla ochlazena na teplotu místnosti a produkt byl oddělen filtrací. Produkt byl rekrystalizován z horkého methanolu, čímž se získalo 6,5 (31 %) 2-methyl-4-(4-pyridyl)-1-(2H)-ftalazinonu o teplotě tání 173 až 174 °C.

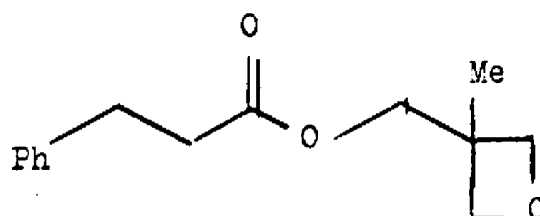
Příklad 367

Orthoester vzorce:



Do roztoku hydroskořicové kyseliny (12,0 g, 79,8 mmol) v etheru (400 ml) při teplotě místnosti pod atmosférou dusíku byl přidán dimethylaminopyridin (0,951 g, 7,8 mmol), oxetan (7,89 ml, 87 mmol) a dicyklohexylkarbodiimid (17,9 g, 87 mmol). Směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 2 hodin, pak byla ofiltrována a filtrát byl zkoncentrován za vakua.

Zbytek byl destilován za sníženého tlaku a pak prošel silikovou kolonou eluováním pomocí ethylacetatu, čímž se získalo 12,80 g (69 %) oxetanesteru vzorce:



ve formě oleje.

Tato sloučenina posledně zmíněná (12,4 g, 54,7 mmol) byla rozpuštěna v CH_2Cl_2 (55 ml), ochlazená na -10°C pod dusíkem a pak byl přidán $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1,69 ml, 13,7 mmol) pomocí injekční stříkačky během 1 minuty. Směs byla míchána při -10°C po dobu 2 hodin, pak při 0°C po dobu 1 hodiny a pak byla směs zahřata na teplotu místnosti a zchlazena triethylaminem. Rozpouštědlo bylo odstraněno za vakuu, čímž se získalo 10,5 g /87 %/ požadovaného ortho-esteru.

Příklad 368

4,5-Dihydro-4-methyl-1-(4-pyridyl)-3-/ 2-fenylethyl/-
-1H-2,4-benzodiazepinfumarat

(Vzorec I: $\text{R}^1, \text{R}^4, \text{R}^6 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$,
 $\text{R}^5 = 4\text{-pyridyl}$).

Do směsi 2-(N-methylaminomethyl)- α -(4-pyridyl)benzenmethanaminotrihydrochloridu z příkladu 146A (1,50 g, 4,46 mmol) v methanolu (40 ml) při teplotě místnosti byl přidán octan sodný (0,92 g, 1,2 mmol) a ortho-ester z příkladu 367 (1,31 g, 5,58 mmol).

Směs byla zahřívána k refluxu po dobu 5 hodin, byl přidán další orthoester (1,31 g) a směs byla refluxována po dalších 12 hodin. Pak byla směs ochlazená na teplotu místnosti, rozpouštědlo bylo odstraněno za vakua a zbytek byl rozdělen mezi polonasycený uhličitán sodný a terc.BuOMe. Vodná vrstva byla extrahována dalším terc.BuOMe a organické vrstvy byly sloučeny, vysušeny síranem sodným a koncentrovány za vakua. Zbytek byl zpracován s kyselinou fumarovou a směs byla rozpouštěna v horkém ethanolu a zředěna etherem. Fumarátová sůl byla oddělena filtrací, čímž se získalo 0,9 g (57 %) 4,5-dihydro-4-methyl-1-(4-pyridyl)-3-[2-fenylethyl]-1H-2,4-benzodiazepin-fumaratu, teplota tání 173 až 176 °C.

Příklad 369

2-(2-Methoxyethyl)-4-(4-chlorfenyl)-1-(2H)-ftalazinon

(Vzorec VIII: $R^2 = CH_2CH_2OMe$, $R^5 = 4-Cl-Ph$, $R^6 = H$).

Suspenze 2-(4-chlorbenzoyl)benzoové kyseliny (104 g, 0,4 mol) v toluenu (400 ml) byla zpracována s hydrazinhydratem (22,5 g, 0,45 mol) a směs byla zahřívána k refluxu po dobu 1,5 hodiny za odstraňování vody DeanStarkovým odlučovačem. Reakční směs byla ochlazená a bylo získáno 101,23 g (98,7 %) 4-(4-chlorfenyl)-1-(2H)-ftalazinonu o teplotě tání 270 až 272 °C.

Předchozí sloučenina (25,6 g, 0,1 mol) pak byla přidána během 2 hodin k suspenzi hydridu sodného (4,8 g, 0,12 mol), (předem promyta hexanem), v DMSC (250 ml) pod atmosférou dusíku.

Směs byla míchána po dobu 3/4 hodiny a pak byly během 5 minut přidán 2-chlorethylmethylether (12,29 g, 0,13 mol) v DMSO (25 ml). Reakční směs byla míchána přes noc. Pak byla směs zahřáta na 40 °C po dobu 1,5 hodiny, další 2-chloroethylmethylether byl přidán (2,5 g) a směs byla zahřívána při 40 °C po dobu 4 hodin. Reakční směs byla ochlazená, nalita do vody /1 litr/ a sraženina, která se vytvořila, byla oddělena filtrací a promyta vodou a pak hexanem. Tuhá látka byla rekrystalizována z horkého ethanu, čímž se získalo 26,8 g /35 %/ 2-(2-methoxyethyl)-4-(4-chlorfenyl)-1-(2H)-ftalazinonu o teplotě tání 116,5 až 117,5 °C.

Příklad 374

2-Methyl-4-(4-isopropylfenyl)-1-(2H)-ftalazinon

(Vzorec VIII: $R^2 = \text{Me}$, $R^5 = 4\text{-iPr-Ph}$, $R^6 = \text{H}$).

Methylhydrazin /8,05 g, 0,175 mol/ byla přidána do směsi 2-(4-isopropylbenzoyl)benzoové kyseliny (40,2 g, 0,15 mol) v toluenu (350 ml) a směs byla zahřáta k refluxu po dobu 3 hodin za odstraňování vody pomocí Dean-Starkova odlučovače. Reakční směs byla za horka zfiltrována přes celit, filtrát byl koncentrován a na 125 ml a filtrát byl zředěn hexanem /100 ml/ a ochlazen. Tuhá látka byla oddělena filtrací, čímž se získalo 27,97 g (67 %) 2-methyl-4-(4-isopropylfenyl)-1-(2H)-ftalazinonu o teplotě tání 107 až 107,5 °C.

Příklad 378

(a) 4,5-Dihydro-4-methyl-1-fenyl-3- $\square$ 1-(4-nitrofenyl)methyl $\square$ -1H-2,4-benzodiazepinfumarat

(Vzorec I: $R^1, R^4, R^6 = H$; $R^2 = Me$; $R^3 = CH_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$;
 $R^5 = Ph.$)

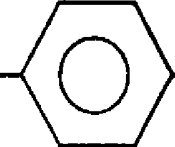
Bezvodý octan sodný (2,62 g, 32 mmol) byl přidán ke směsi 2-(N-methylaminomethyl)- α -fenylbenzenmethanaminu z příkladu 132 (4,73 g, 16 mmol), iminoesterhydrochloridu vzorce $\text{PhCH}_2\text{C}(\text{NH})\text{OCH}_3 \cdot \text{HCl}$ (11,06 g, 48 mmol) a methanolu (80 ml) a směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 64 hodin. Reakční směs byla zfiltrována, filtrát byl zkoncentrován za vakua a zbytek byl rozpuštěn v methanolu a zředěn etherem. Rozpouštědlo bylo dekantováno, zbytek byl promyt dalším etherem a pak byl zpracován s CH_2Cl_2 a vodným roztokem nasyceného uhličitanu sodného.

Vrstvy byly odděleny, vodná vrstva byla extrahována CH_2Cl_2 a sloučené organické vrstvy byly promyty vodou obsahující nasycený uhličitan sodný /3 kapky/, vysušen síranem sodným a koncentrován za vakua.

Zbytek byl vyčištěn sloupcovou chromatografií na sílice eluováním 3%ním isopropylaminem v CH_2Cl_2 , čímž se získal olej, který byl vykrytalizován přidávkou etheru.

Tuhý produkt byl rozpuštěn do ethanolu, zpracován s kyselinou fumarovou /2,4 g/ a zředěn etherem, čímž se získala fumarátové soli, která byla oddělena filtrací. Fumarátové soli byla rekrystalizována ze směsi methanol/ether, čímž se získalo 2,73 g /36 %/ 4,5-dihydro-4-methyl-1-fenyl-3- $\square$ 1-(4-nitrofenyl)methyl $\square$ -1H-2,4-benzodiazepinfumaratu o teplotě tání 205,5-207°C.

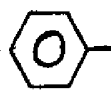
(b) 4,5-Dihydro-4-methyl-1-fenyl-2- $\left[1-(4\text{-aminofenyl)methyl}\right]$ -1H-2,4-benzodiazepindihydrochlorid

(Vzorec I: $R^1=R^4=R^6=H$; $R^2=Me$; $R^3=CH_2-$  $-NH_2$; $R^5=Ph$)

Do roztoku 2,4-benzodiazepinu z příkladu 378 (a) (0,49 g, 1 mmol) v methanolu (50 ml) bylo přidáno 10%ní Pd/C (0,07 g) a směs byla hydrogenována na Parro-vě hydrogenátoru při tlaku 0,37 MPa po dobu 25 minut. Katalyzátor byl odstraněn filtrací přes solka floc a filtrát byl koncentrován za vakua a zbytek byl sloučen se surovým produktem získaným z podobného experimentálního běhu vycházejícího s , 1,8 g 2,4-benzodiazepinu z příkladu 378(a).

Sloučený zbytek byl rozpuštěn v CH_2Cl_2 , alkalizován nasyceným uhličitánem sodným a vrstvy byly odděleny. Vodná fáze byla extrahována methylenchloridem a organické vrstvy byly sloučeny, vysušeny síranem sodným a okseleny etherickou HCl. Rozpouštědlo bylo odstraněno za vakua a zbytek byl rekrystalizován ze směsi methanol/ether, čímž se získalo 1,49 g (76 %) 4,5-dihydro-4-methyl-1-fenyl-3- $\left[1-(4\text{-aminofenyl)methyl}\right]$ -1H-2,4-benzodiazepindihydrochloridu.

(c) 4,5-Dihydro-4-methyl-1-fenyl-3- $\left[1-(4\text{-methanysulfonysaminofenyl)methyl}\right]$ -1H-2,4-benzodiazepin

(Vzorec I: $R^1, R^4, R^6=H$, $R^2=Me$, $R^3=CH_2-$  $-NHCO_2CH_3$, $R^5=Ph$).

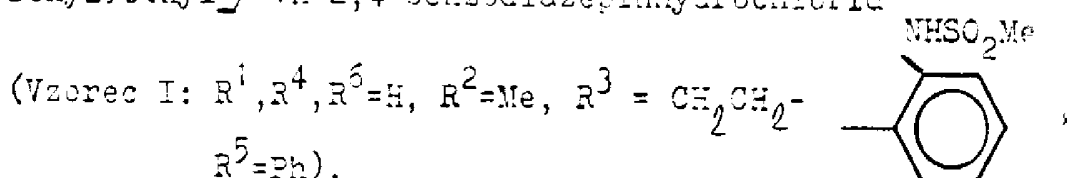
Do ochlazené směsi diamindihydrochloridu z příkladu 378(b) (1,16 g, 28 mmol), CH_2Cl_2 (25 ml) a pyridinu (6 ml), byl pod atmosférou dusíku přidán methansulfonyschlorid

(0,64 g, 56 mmol). Reakční směs byla míchána za chlazení na ledové lázni po dobu 1,75 h a pak byla nalita do roztoku vody s nasyceným uhličitanem sodným. Vrstvy byly odděleny, vodná vrstva byla extrahována CH_2Cl_2 a organické vrstvy byly sloučeny a promyty vodou s nasyceným uhličitanem sodným. Organická vrstva byla vysušena síranem sodným, rozpouštědlo bylo odstraněno za vakua a zbytek byl zředěn hexanem.

Vytvořená sraženina, která byla suspendována s terc.-BuCMe a oddělena filtrací. Tuhá látka byla rekrytalizována z CH_2Cl_2 /hexan, čímž se získalo 0,85 g (73 %) 4,5-dihydro-4-methyl-1-fenyl-3- $\square$ 1-(4-methylsulfonylaminofenyl)methyl $\square$ -1H-2,4-benzodiazepinu jako ne zcela bílá tuhá látka o teplotě tání 182 až 185 °C.

Příklad 379

4,5-Dihydro-4-methyl-1-fenyl-3- $\square$ 2-(2-methylsulfonylaninofenyl)ethyl $\square$ -1H-2,4-benzodiazepinhydrochlorid



Do směsi 4,5-dihydro-4-methyl-1-fenyl-3- $\square$ 2-(2-aminofenyl)ethyl $\square$ -1H-2,4-benzodiazepindihydrochloridu z příkladu 253 (3,7 g, 8,6 mmol), CH_2Cl_2 (65 ml) a pyridinu (17 ml, 0,21 mol) při 0 °C pod dusíkem byl přidán methansulfonylchlorid (1,67 g, 14,6 mol) v CH_2Cl_2 (2,0 ml). Směs byla míchána po dobu 2 hodin, zředěna vodou (100 ml) a alkalizována nasyceným roztokem Na_2CO_3 . Vrstvy byly odděleny, vodná vrstva byla extrahována methylenchloridem,

a sloučené organické extrakty byly promyty vodou obsahující 1 ml-nasyceného uhličitanu sodného. Rozpouštědlo bylo vysušeno síranem sodným a koncentrací za vakua se získal zbylý olej.

Tento olej byl krystalizován z terc.BuOMe (50 ml) a hexanu (100 ml) a krystalický produkt byl rekrystalizován z CH_2Cl_2 (10 ml) terc.BuOMe (10 ml)/hexan (40 ml), čímž se získalo 3,34 g (90 %) produktu jako volná báze o teplotě tání 208 až 212 °C. Tato volná báze byla suspendována s methanolem (20 ml), okyselena etherickou HCl a zředěna etherem, čímž se získala sraženina, která byla oddělena filtrací, čímž se získalo 3,62 g (90 %) 4,5-dihydro-4-methyl-1-fenyl-3-[2-(2-methylsulfonylamino)fenyl]ethyl-1H-2,4-benzodiazepinhydrochloridu jako bílá tuhá látka o teplotě tání 245 až 246 °C.

Příklad 380

Methyl-3-(2-pyridyl)propionát

(Vzorec: $\text{R}^3\text{CCOR}^{12}$; $\text{R}^3 =$  CH_2CH_2- , $\text{R}^{12} = \text{Me}$).

Do roztoku methyltrifenylfosforanylidacetátu (31,2 g) v CH_2Cl_2 (120 ml) byl po kapkách přidán během 15 minut 2-pyridynkarboxaldehyd (8,9 ml, 0,093 mol) v CH_2Cl_2 (40 ml). Směs byla zahřívána na refluxu po dobu 8 hodin, byl přidán další ylid (3,1 g) a směs byla refluxována přes noc. Reakční směs byla ochlazena, koncentrována na 1/2 objemu a ponechána stát po dobu 2 hodin. Tuhá látka byla oddělena filtrací a byla promyta směsí CH_2Cl_2 /hexan. Filtrát byl koncentrován za vakua a zbytek byl vakuově oddestilován při 80 až 107 °C a tlaku 1,5 mm Hg, čímž se získalo 12,2 (80 %) methyl-3-(2-pyridyl)-2-propionátu.

Směs této sloučeniny (12,2 g), ethanolu (150 ml) a 10%ního Pd/C (1,22 g) byla hydrogenována na Parrově hydrogenátoru po dobu asi 15 hodin, katalyzátor byl odstraněn filtrací a filtrát byl koncentrován ve vakuu, čímž se získalo 12,26 g methyl-3-(2-pyridyl)propionatu.

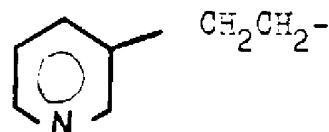
Příklad 302

Methyl-3-(3-pyridyl)propionat

(Vzorec $R^3\text{COOR}^{12}$;

$R^3 =$

$R^{12} = \text{Me}$)



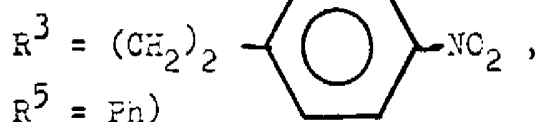
Směs 3-brompyridinu (4,82 ml, 0,05 mol) palladium-acetatu (0,22 g, 0,02 ekv.), tri(o-tolyl)fosfinu (0,61 g, 0,04 ekv.), methylakrylatu (9,01 ml, 2 ekv.), triethylaminu (12,5 ml) a CH₃CN (25 ml) byla uzavřena do tlakové nádoby a zahřívána na 100 °C po dobu 3,5 hod. Směs byla ochlazená v leďové lázni, tlaková nádoba byla odplyněna a reakční směs byla koncentrována za vakua. Zbytek byl extrahován 0,5N HCl/Et₂O (3 x), organická vrstva byla zpětně praná další 0,5N HCl a vodné vrstvy byly sloučeny, alkalizovány nasyceným NaHCO₃ a extrahovány etherem. Etherové vrstva byla praná solankou, vysušena sírenem sodným a koncentrována za vakua, čímž se získalo 7,89 g (97 %) methyl-3-(3-pyridyl)-2-propionatu.

Směs této sloučeniny (9,34 g, 0,057 mol), ethanolu (100 ml) a 10%ního Pd/C byla hydrogenována na Parrově hydrogenátoru po dobu 3 hodin. Katalyzátor byl odstraněn filtrací a filtrát byl koncentrován za vakua, čímž se získalo 8,75 g (93 %) methyl-3-(3-pyridyl)propionatu.

Příklad 384

(a) 4,5-Dihydro-4-methyl-1-(4-methoxyfenyl)-3-[2-(4-nitrofenyl)ethyl]-1H-2,4-benzodiazepinhydrochlorid

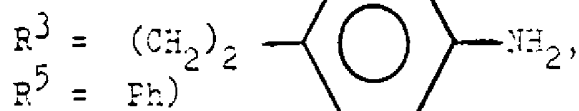
(Vzorec I: $R^1, R^4, R^6 = H$; $R^2 = Me$;



Směs diamindihydrochloridu z příkladu 126C, (7,15 g, 0,022 mol), ortho-esteru vzorce $(MeO)_3C-(CH_2)_2-4-NO_2-Ph$ (15 g), octanu sodného (4,3 g) a isopropylacetatu (150 ml) byla refluxována po dobu 2 hodin. Směs byla zfiltrována dokud byla horká a filtrát byl extrahován 2N NaOH/ CH_2Cl_2 . Směs byla zfiltrována přes solka floc, odfiltrovaný materiál byl promyt solankou, 2N NaOH a vodou. Filtrát byl vysušen síranem sodným a koncentrován za vakua. Zbytek byl rekrystalizován ze směsi methanol/ether, čímž se získalo 4,7 g volné báze, která byla převedena na hydrochloridovou sůl pro použití v následujícím stupni.

(b) 4,5-Dihydro-4-methyl-1-(4-methoxyfenyl)-3-[2-(4-amino-fenyl)ethyl]-1H-2,4-benzodiazepindihydrochlorid

(Vzorec I: $R^1, R^4, R^6 = H$, $R^2 = Me$;

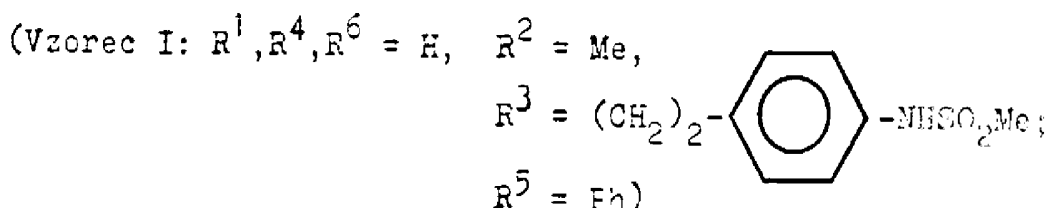


Směs benzodiazepinu z příkladu 384(a), (4,5 g, 0,01 mol), ethanolu (120 ml) a 10%ního Pd/C byla hydrogenována v Parrově hydrogenátoru po dobu 1,5 hodiny.

Katalyzátor byl odstraněn filtrací a filtrát byl koncentrován za vakua. Zbytek byl převeden na hydrochloridovou sůl a tato sůl byla rekrystalizována z EtOH/CH₃CN/Et₂O, pak MeOH/CH₃CN/Et₂O. Matečný louh byl koncentrován za vakua, zbytek převeden zpět na volnou bázi a volná báze byla vyčištěna sloupcovou chromatografií na sílice eluováním pomocí terc.BuOMe/2 až 4%ní isopropylamin.

Zbytek byl převeden na dihydrochloridovou sůl a tato sůl byla sloučena se solí získanou výše, čímž se získalo 4,82 g /54 %/ 4,5-dihydro-1-(4-methoxyfenyl)-3- $\square$ 2-(4-aminofenyl)ethyl-1H-2,4-benzodiazepindihydrochloridu.

(c) 4,5-Dihydro-4-methyl-1-(4-methoxyfenyl)-3- $\square$ 2-(4-methylsulfonylamino-fenyl)ethyl-1H-2,4-benzodiazepinhydrochlorid



Do ledu chlazeného roztoku amínu z příkladu 384(b) (3,33 g, 7,3 mmol) v H₂Cl₂ (35 ml) byl přidán pyridin (17 ml), načež následoval methansulfonylchlorid (0,84 ml) v CH₂Cl₂ (10 ml). Směs byla zahřáta na teplotu místnosti, míchána po dobu 1,5 hodiny a nalita do nasyceného uhlíčitanu draselného (50 ml). Organická vrstva byla oddělena a sraženina, která se vytvořila během 2 hodin byla odebrána filtrací. Tuhá látka byla převedena na fumaratovou sůl, která byla vyčištěna sloupcovou chromatografií na neutrální alumině eluováním 5 až 6%ním methanolem v CH₂Cl₂.

Vyčištěná sůl pak byla převedena zpět na volnou bázi a pak na hydrochloridovou sůl, čímž se získalo 1,224 g 4,5-dihydro-4-methyl-1-(4-methoxyfenyl)-3- $\overline{\text{L}}$ -2-(4-methylsulfonylamino-fenyl)ethyl-1H-2,4-benzodiazepinhydrochloridu jako světležlutý prášek o teplotě tání 149 °C (rozklad).

Příklad 386

2-Methyl-4-(3,4-dichlorfenyl)-1-(2H)-ftalazinon

(Vzorec VIII: $R^2 = \text{Me}$, $R^5 = 3,4-(\text{Cl})_2\text{-Ph}$, $R^6 = \text{H}$)

Do roztoku 2-(3,4-dichlorbenzoyl)benzoové kyseliny (29,4 g, 0,1 mol) v toluenu (100 ml) byl přidán methylhydrazin (5,8 ml). Směs byla přivedena k refluxu a refluxována po dobu 3 hodin za odstraňování vody pomocí Dean Starkova odlučovače. Směs byla ochlazená a produkt byl odebrán filtrací, čímž se získalo 25,54 g (84 %) 2-methyl-4-(3,4-dichlorfenyl)-1-(2H)-ftalazinonu o teplotě tání 179 až 181 °C.

Příklad 389

2-Methyl-4-(3-methylsulfonylamino-4-chlorfenyl)-1-(2H)-ftalazinon

(Vzorec VIII: $R^2 = \text{Me}$, $R^5 = 3\text{-CH}_3\text{SO}_2\text{NH-4-Cl-Ph}$, $R^6 = \text{H}$)

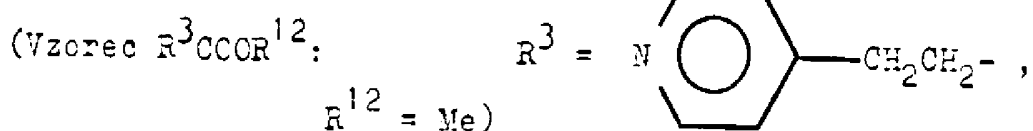
Do směsi 2-methyl-4-(3-amino-4-chlorfenyl)-1-(2H)-ftalazinonu (38,72 g, 0,136 mol), CH_2Cl_2 (380 ml) a pyridinu (75 ml) při 0 °C byl přidán methansulfonylchlorid

(15,75 ml) v CH_2Cl_2 (75 ml). Reakční směs byla míchána přes noc, nalita do 1N HCl (400 ml) a míchána po dobu 45 minut. Směs byla zfiltrována a filtrátové vrstvy byly odděleny. Tuhá látka takto získána byla zprecována s nasyceným NaHCO_3 , zfiltrována, míchána s hexanem, pak zfiltrována, míchána s horkým methanolem, pak zfiltrována a nakonec míchána s horkým ethylacetatem a zfiltrována, čímž se získalo 38,8 g (78 %) 2-methyl-4-(3-methylsulfonylamino-4-chlorfenyl)-1-(2H)-ftalazinonu o teplota tání 234 až 236 °C.

Příklad 394

Methyl-3-(4-pyridyl)propionat

(Vzorec $\text{R}^3\text{CCOR}^{12}$:



$\text{R}^{12} = \text{Me}$)

Směs 4-brompyridinu (40,6 g, 0,25 mmol), palladium-acetatu (1,16 g, 5,14 mmol), tri(o-tolylfosfinu (3,14 g, 10,3 mmol), methylkyanidu (129 ml), triethylaminu (64,3 ml, 0,46 mmol) a methylakrylatu (46,8 ml, 0,514 mmol) byla utěsněna v tlakové nádobě a uložena v olejové lázni při 120 °C po dobu 4 hodin. Směs byla ochlazená na 0 °C, tlaková nádoba odplyněna a takto získaná suspenze rozdělena mezi CH_2Cl_2 /voda. Vodná fáze byla oddělena, extrahována CH_2Cl_2 (2 x 200 ml), sloučené organické vrstvy byly vysušeny síranem hořečnatým. Rozpouštědlo bylo odstraněno za vakua, čímž se získalo 38 g methyl-3-(4-pyridyl)propionátu.

Do roztoku propionátu (10,07 g, 0,06 mol) v ethanolu (200 ml) byl přidán 10%ní Pd/C (1,1 g). Směs byla hydrogenována na Parrově hydrogenátoru po dobu 2 hodin, potom

byl^á katalyzátor odstraněn filtrací a filtrát koncentrován za vakua, čímž se získalo 10,09 g (100 %) methyl-3-(4-pyridyl)propionatu.

Příklad 400

1-Methyl-4-(2,4-dichlorfenyl)-1-(2H)-ftalazinon

(Vzorec VIII: $R^2=Me$, $R^5=2,4-(Cl)_2-Ph$, $R^6=H$)

Směs 2-(2,4-dichlorbenzoyl)benzoové kyseliny (31,37 g, 0,106 mol), toluenu (100 ml) a methylhydrazinu (6,2 ml), byla refluxována po dobu 3 hodin za odstraňování vody pomocí Dean Starkova odlučovače. Směs byla ochlazená a produkt byl oddělen filtrací a vysušen, čímž se získalo 20,74 g 1-methyl-4-(2,4-dichlorfenyl)-1-(2H)-ftalazinonu jako ne zcela bílý prášek o teplotě tání 145 až 146 °C.

Příklad 404

2-Methyl-4-(3-chlor-4-methoxyfenyl)-1-(2H)-ftalazinon

(Vzorec VIII: $R^2=Me$, $R^5=3-Cl-4-CH_3O-Ph$, $R^6=H$)

Směs 2-(3-chlor-4-methoxybenzoyl)benzoové kyseliny (10,46 g, 0,036 mol), toluenu (50 ml) a methylhydrazinu (2,1 ml) byla refluxována v přítomnosti Dean Starkova odlučovače, až bylo odloučeno teoretické množství vody. Reakční směs byla ochlazená a produkt byl oddělen filtrací čímž se získalo 7,42 g (68,7 %) 2-methyl-4-(3-chlor-4-methoxyfenyl)-1-(2H)-ftalazinonu o teplotě tání 195 až 196 °C.

Příklad 407

2-Methyl-4-(4-methylfenyl)-1-(2H)-ftalazinon

(Vzorec VIII: $R^2 = \text{Me}$, $R^5 = 4\text{-CH}_3\text{-Ph}$, $R^6 = \text{H}$)

Následujícím postupem podobným postupu popsanému výše pro příklad 404 bylo připraveno 25,78 g (82,4 %) 2-methyl-4-(4-methylfenyl)-1-(2H)-ftalazinonu o teplotě tání 150 až 152 °C z 2-(p-tolyl)benzoové kyseliny (30,0 g, 0,125 mol) toluenu (100 ml) a methylhydrazinu (7,3 ml).

Příklad 411

2-(2,4-Diethylbenzoyl)benzoová kyselina

(Vzorec XIII: $R^5 = 2,4\text{-(Et)}_2\text{-Ph}$, $R^6 = \text{H}$)

Do ochlazené směsi ftalanhydridu (50 g, 0,34 mol) a aluminiumchloridu (99 g) v tetrachlorethanu (300 ml) byl po kadekách přidán 1,3-diethylbenzen (50 g) během 1,25 hod. Směs byla míchána v ledové lázni po dobu 30 minut, byl přidán další tetrachlorethan a směs byla míchána po dobu 2 hod. Reakční směs byla nalita do koncentrované HCl/led (1:1), byl přidán ether (300 ml) a směs byla zfiltrována.

Organická vrstva byla oddělena, promyta nasyceným uhličitánem sodným (6 x), alkalická vrstva byla extrahována CH_2Cl_2 a CH_2Cl_2 byla extrahována 2N NaOH a 2N NaOH vrstva byla okyselena. Alkalická vrstva byla okyselena vodinou HCl, tato okyselená vrstva byla sloučena s výše uvedenou okyselenou 2N NaOH vrstvou a směs byla extrahována etherem. CH_2Cl_2 vrstva a etherová vrstva byly sloučeny a koncentrovány za vakua.

Zbytek byl suspendován vodou, zfiltrován a propláchnut hexanem, čímž se získalo 88,8 g (93 %) 2-(2,4-diethylbenzoyl)benzoové kyseliny o teplotě tání 115 až 118 °C.

Příklad 412

2-Methyl-4-(2,4-diethylfenyl)-1-(2H)-ftalazinon

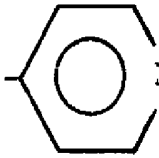
(Vzorec VIII: $R^2=Me$, $R^5=2,4-(Et)_2-Ph$, $R^6=H$)

Směs 2-(2,4-diethylbenzoyl)benzoové kyseliny (40 g, 0,14 mol), toluenu (120 ml) a methylhydrazinu (7,5 ml) byla refluxována po dobu 3 hodin za odstraňování vody pomocí DeanStarkova odlučovače. Další toluen (100 ml) a methylhydrazin (4,0 ml) byly přidány a směs byla refluxována až se oddělilo 2,8 ml vody. Směs byla ochlazená, extrahována $CH_2Cl_2/2N NaOH$, pak 1N HCl a organická vrstva byla oddělena, vysušena síranem sodným a koncentrována za vakua.

Zbytek byl vykrytalizován ze směsi ethanol/voda a rekrystalizován ze směsi ethanol/voda, čímž se získalo 22,86 g (55,9 %) 2-methyl-4-(2,4-diethylfenyl)-1-(2H)-ftalazinonu o teplotě tání 94,5 až 96,5 °C.

Příklad 416

4,5-Dihydro-1-(4-hydroxyfenyl)-4-methyl-3-[2-(4-pyridyl)ethyl]-1H-2,4-benzodiazepindihydrochlorid

(Vzorec I: $R^1, R^4, R^6 = H$, $R^2=Me$, $R^3 = CH_2CH_2$  N; $R^5 = 4-HC-Ph$)

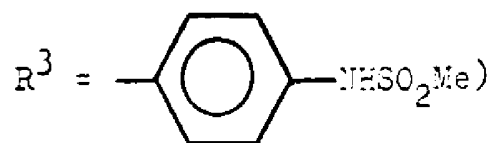
Do směsi 4,5-dihydro-1-(4-methoxyfenyl)-4-methyl-3- $\square$ 2-(4-pyridyl)ethyl-1H-2,4-benzodiazepindihydrochloridu (3,31 g, 8,6 mmol) připraveného z fumarátu z příkladu 398 standardními postupy, v CH_2Cl_2 (40 ml) v ledové lázni pod atmosférou dusíku, byl přidán bromid boritý (17,2 ml, 1M v CH_2Cl_2). Směs byla míchána po dobu 3 hodin, byla přidána 2N HCl a směs byla míchána po dobu 0,5 hodiny. Vrstvy byly odděleny, vodná vrstva byla extrahována methylenchloridem a sloučené organické vrstvy byly promyty 2N HCl.

Organická vrstva byla zpražována s nasyceným uhličitěnem sodným a produkt, který se vysrážel, byl oddělen filtrací, čímž se získalo 3,06 g (83 %) 4,5-dihydro-1-(4-hydroxyfenyl)-4-methyl-3- $\square$ 2-(4-pyridyl)ethyl-1H-2,4-benzodiazepindihydrochloridu o teplotě tání 258 až 259 °C po rekrystalizaci ze směsi methanol/ether.

Příklad 417

4,5-Dihydro-1-fenyl-2-methyl-3- $\square$ 4-methylsulfonylamino-fenyl-1H-2,4-benzodiazepinethanol

(Vzorec I: $\text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6 = \text{H}$, $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$,

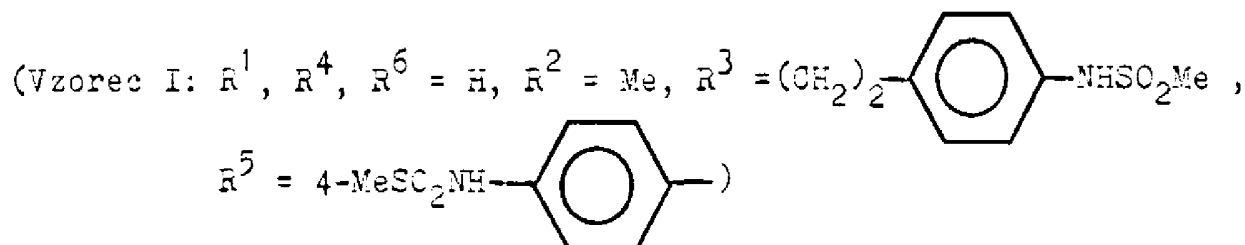


Následujícím postupem podobným postupu popsanému v obecné metodě F2, ale refluxujícím materiál po dobu 6 hodin než po dobu 50 minut až 2,5 hodiny, bylo získáno 3,863 g /57,8 % 4,5-dihydro-1-fenyl-2-methyl-3- $\square$ 4-methylsulfonylamino-fenyl-1H-2,4-benzodiazepinethanolu.

Teplota tání 123,5 až 126 °C po rekryсталizaci z ethanol/-etheru, pak ethanolu; z 2-aminomethyl-N-methyl-~~α~~-fenyl-benzenmethanaminu z příkladu 175 (5,0 g, 0,0167 mol), trimethylaluminia (29,24 ml, 0,05848 mol), sulfolanu (50 ml) a N-[4-(ethoxykarbonyl)fenyl]methansulfonamidu. (4,27 g, 0,01754 mol).

Příklad 418

4,5-Dihydro-1-(4-methylsulfonylamino-fenyl)-4-methyl-3-[2-(4-methylsulfonylamino-fenyl)ethyl]-1H-2,4-benzodiazepinhydrochlorid



Do roztoku diamindihydrochloridu z příkladu 362 (1,96 g, 5,00 mmol) v sulfolanu (30 ml) při teplotě místnosti bylo přidáno 2M trimethylaluminium (8,74 ml, 17,5 mmol) během 10 minut. Směs byla míchána po dobu 30 minut, pak byl přidán N-[4-(2-(ethoxykarbonyl)ethyl)fenyl]methansulfonamid z příkladu 326 (1,42 g, 5,25 mmol). Směs byla zahřívána na ± 100 až 120 °C po dobu 2 hodin, ochlazena na teplotu místnosti a zchlazena roztokem Rochellovy soli. (50 ml)

Byl přidán methylenchlorid (100 ml) a voda (50 ml) a pak z poloviny nasycený roztok uhličitanu sodného (25 ml) a pak další CH_2Cl_2 . Organická vrstva byla oddělena a vodná vrstva byla okyselena 2N HCl, zfiltrována a pak extrahována CH_2Cl_2 . Sloučené organické vrstvy byly vysušeny síranem sodným a koncentrovány za vakua. Zbytek byl azeotropován ethanolem a rozpouštědlo bylo odstraněno za vakua.

Zbytek byl vyčištěn sloupcovou chromatografií na sílce eluováním pomocí $\text{CHCl}_3/\text{iPrOH}/\text{CF}_3\text{COOH}$ (67/30/3), pak $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}/\text{CF}_3\text{COOH}$ (67/30/3), čímž se získal produkt jako CF_3COOH sůl. CF_3COOH sůl byla zpracována s ethanolickou HCl a HCl sůl takto získaná byla rekrystalizována z horkého ethanolu; čímž se získalo 1,07 g (41 %) 4,5-dihydro-1-(4-methylsulfonylamino-fenyl)-4-methyl-3-[2-(4-methylsulfonylamino-fenyl)ethyl]-1H-2,4-benzodiazepinhydrochloridu o teplotě tání 274 až 275 °C.

Příklad 419

(a) 2-Methyl-4-fenyl-8-amino-1-(2H)-ftalazinonhydrochlorid

(Vzorec VIII: $\text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{R}^5 = \text{Ph}$, $\text{R}^6 = 8\text{-NH}_2$)

Směs 2-benzoyl-6-aminobenzoové kyseliny (5,4 g, 22,4 mmol), methylhydrazinu (2,30 g, 50 mmol), ethanolu (50 ml) a toluenu (25 ml) byla zahřívána na 70 °C po dobu 2 hodin a pak při refluxu po dobu 22 hodin za odstraňování vody pomocí DeanStarkova odlučovače. Byl přidán další methylhydrazin (0,6 g a směs byla refluxována po dobu 5 hodin). Rozpouštědlo bylo odstraněno za vakua, zbytek byl rozpouštěn v methylenchloridu, byl přidán další surový produkt (0,4 g) z podobného experimentálního běhu a směs byla zředěna vodou a 2N NaOH. Vodná vrstva byla oddělena a extrahována CH_2Cl_2 a sloučené organické vrstvy byly promyty vodou obsahující 2N NaOH (1 ml), vysušeny síranem hořečnatým a koncentrovány za vakua. Zbytek byl zpracován ethanolickou HCl a směs byla zředěna etherem, čímž se získala HCl sůl, která byla oddělena filtrací a vysušena při 65 °C za vakua, čímž se získalo 5,40 g (79 %) 2-methyl-4-fenyl-8-amino-1-(2H)-ftalazinonhydrochloridu o t.t. 199-200 °C.

(b) 2-Methyl-4-fenyl-8-methylsulfonylamino-1-(2H)-ftalazinon

(Vzorec VIII: $R^2 = \text{Me}$, $R^5 = \text{Ph}$, $R^6 = 8\text{-NHSO}_2\text{Me}$)

Směs ftelazinonu z příkladu 419(a) (5,2 g, 17 mmol), CH_2Cl_2 (90 ml) a pyridinu (23 ml) byla ochlazená v ledové lázni a zpracována s methansulfonylchloridem (6,18 g, 54 mmol) v methylenchloridu (5 ml). Směs byla zehřívána na teplotě místnosti po dobu 1,5 hodiny a pak byla míchána po dobu 4 hodin. Rozpouštědlo bylo odstraněno za vakua, zbytek byl zředěn vodou (60 ml) a koncentrovanou HCl (15 ml).

Směs byla zfiltrována a sloučená sraženina byla suspenzována s vodou a nasyceným uhlíčitým sodným (5 ml) a tato směs byla zfiltrována a promyta vodou. Produkt pak byl suspenzován ve směsi aceton/hexan (1:1, 40 ml) a oddělen filtrací, čímž se získalo 5,73 g (100 %) 2-methyl-4-fenyl-8-methylsulfonylamino-1-(2H)-ftalazinonu o teplotě tání 217 až 218 °C.

Příklad 421

4,5-Dihydro-1-fenyl-3-[2-fenylethyl]-2-methyl-6-methylsulfonylamino-1H-2,4-benzodiazepinhydrochlorid

(Vzorec I: R^1 , $R^4 = \text{H}$, $R^2 = \text{Me}$, $R^3 = (\text{CH}_2)_2\text{Ph}$, $R^5 = \text{Ph}$,
 $R^6 = 6\text{-CH}_3\text{SO}_2\text{NH}$)

Směs 2-(Methylaminoethyl)-3-methylsulfonylamino-4-fenylbenzenmethanaminu z příkladu 420 (0,7 g, 2,6 mmol), ortho-esteru vzorce $\text{Ph}(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{OMe})_3$ (2,13 g, 10,4 mmol), methanolu (3 ml), kyseliny octové (0,62 g, 10,4 mmol) a

methanolické HCl (2 kapky) byla míchána při teplotě místnosti po dobu 1 dne, pak byla přidána další methanolická HCl (2 kapky) a směs byla míchána po dobu 24 hodin. Další methanolická HCl byla přidána a reakční směs byla míchána po další 4 dny.

Reakční směs byla okyselena methanolickou HCl, zředěna etherem a ochlazená v ledové lázni a sraženina takto získaná byla oddělena filtrací a promyta směsí methanol/ether, čímž se získalo 0,75 g (68 %) 4,5-dihydro-1-fenyl-3-[2-fenylethyl]-2-methyl-6-methylsulfonylamino-1H-2,4-benzodiazepinhydrochloridu o teplotě tání 270 až 270,5 °C.

Výsledky biologických testů

Sloučeniny tohoto vynálezu, které mají vzorec XXXVI, mají antiarytmickou účinnost, jak je ukázáno na výsledcích standardních farmakologických testů prováděných na reprezentativních příkladech, jak je dále popsáno.

Antiarytmická účinnost byla demonstrována postupem, který je modifikací standardních programovaných elektrofyzilogických metod používaných u velkých živočichů a v klinických studiích u lidí.

• Samci Duncen-Hartley morčat (600 až 800 g) byli anestetizováni pentobarbitalem sodným (300 mg/kg), (i.p.), a uměle ventilováni pomocí Harvard respirátoru pro malé živočichy. Byla provedena levá thorakotomie a tekutinou naplněný katetr a transduktor (Miller Micro-tip, model 4F, Miller Inst. Inc., Houston, Texas) byly zavedeny skrz přední stěnu levé komory k monitorování tlaku levé komory (LVP). První derivace LVP (dp/dt) byla získána z Grassova diferenciátoru (model 7P20B) a použita jako index kontrakční funkce. Svodový II EKG spolu s LVP a dp/dt byly kontinuálně zaznamenávány na Grassově polygrafu (Model 7B). Míra tlakového produktu (RPP), ukazatel srdeční práce byla vypočítána použitím píku systolického LVP a srdeční frekvence (HR).

Účinné odelnostní periody (ERP) byly vyhodnocovány během chodu levé komory. Grassovy subkutánní elektrody byly implantovány jako bipolární ventrikulární elektrody pro dodávání stimulů z Blokmova DTU-2 stimulatoru (Bloom Electronics, Inc. Reading, Pennsylvania) a stimulární izolační jednotky. Srdce byla stimulována při nejnižší frekvenci umožňující stálý chod (SI, 240 až 300 bpm) za použití 2 milisekundových pulsů při dvojnásobném diastolickém prahu.

Práh byl určen zvýšením stimulačního napětí až byl zjištěn nízká 1:1 ventrikulární odezva se stimulem. Sled 8 normálních pulsů byl dodáván, načež následoval předčasný (S2) puls.

Interval mezi posledním S1 a předčasným S2 pulsem byl snižován po 10 ms úbytcích, dokud nebyla zaznamenána ventrikulární odezva. Nejdelší S1-S2 interval, který nevytvořil ventrikulární odezvu, byl definován jako ERP. Chodové stimuly a EKG byly zobrazeny při zkušební frekvenci 92 Hz na Apple IIe mikropočítači za použití dvoukanálového osmibitového A/D konvertoru (R.C.Electronic, Compu-Scope APL-D2, Santa Barbara, California.).

Základní hemodynamické funkce byla vyhodnocena, následována ventrikulárním chodem pro určení ERP. Chod byl přerušen před podáním léku a shrnut jako souborové intervaly během protokolu k vyhodnocení ERP.

Testované sloučeniny byly podávány (1 ml/kg) pomocí levokoronárního katetru v 15 sekundových intervalech pro dávku menší než 10 mg/kg. Vyšší dávky (více než 10 mg/kg) byly pomalu vpravovány v 1 min intervalu. Dávky byly kumulativně zvyšovány každých 15 minut, až byla zaznamenána maximálně tolerovaná dávka, která snížila dp/dt o 50 %. 10 minut po každé dávce byla vyhodnocena hemodynamika a ERP.

Údaje byly analyzovány za použití analýzy rozptylu pro opakovaná měření neupravených dat a jsou vyjádřeny jako průměry. Účinná dávka pro zvýšení ERP o minimálně 20 milisekund $/ED_{20}/$, což byl konzistentně a statisticky významný vzrůst, byla odvozena pro každé zvíře z lineární regrese údajů a vyjádřena jako průměr pro ošetřenou populaci. Biologický význam byl stanoven při pravděpodobnostní chybě menší než 0,05. Výsledky jsou uvedeny v tabulce N.

TABULKA N

Příklad	ED ₂₀ (mg/kg)	Příklad	ED ₂₀ (mg/kg)
1	0,31	48	2,20
2	1,17	49	1,36
4	0,20	50	0,50
5	1,0 - 1,0	51	0,52
7	0,72 - 0,91	52	0,18
8	0,4 - 2,5	53	0,15
8B	0,32 - 0,42	54	0,23
8C	0,31	55	0,25
8D	0,16	56	0,09
8E	0,93	57	0,14
9	0,50	58	0,10
10	0,44	59	0,02 - 0,1
11	0,14 - 0,39	60	0,13
12	0,08	61	0,05
13	0,14	62	1,4 - 1,74
14	0,13	63	0,20
16	0,53	64	0,39 - 1,2
17	0,52 - 1,29	65	0,48 - 0,95
18	0,25, - 0,44	66	0,40
19	0,57	67	0,2 - 0,4
20	0,40	68	NE ^x /
21	0,35	69	0,54
22	0,23	70	0,71
23	0,21	72	0,57
24	0,15	74	0,43
25	0,04 - 0,2	75	0,41

Tabulka N

Příklad	ED ₂₀ (mg/kg)	Příklad	ED ₂₀ (mg/kg)
26	1,97	76	0,42
27	0,99	77	0,25
28	0,65	78	0,15
29	0,43	80	0,04
30	0,28	81	0,41
31	4,40	82	0,29
32	0,28	84	0,39
34	0,11	85	0,93
35	0,11	86	0,28
37	1,27	87	NE ^{x/}
39	0,22	88	0,08
40	0,10	89	0,08
41	0,35	90	0,47
42	0,34	91	0,35
43	0,17	92	0,22
44	0,24	93	0,28
45	0,60	94	0,56
46	0,60	95	0,16 - 0,66
47	0,41	96	0,76 - 0,83
97	2,49	160	NE ^{x/}
98	0,42	167	0,01 - 0,05
99	0,80	168	0,02 - 0,15
100	0,57	169	0,17
101	0,32	170	NE ^{x/}
102	0,04 - 0,18	171	0,03 - 1,02
103	0,18	200	0,20
104	0,27 - 1,87	201	0,08
105	0,26	202	0,70
106	0,30	203	0,08
107	0,4 - 0,81	204	0,03
108	0,16	210	0,60
109	2,40	211	0,04
112	0,33 - 2,32	212	0,05

TABULKA N

Příklad	ED ₂₀ (mg/kg)	Příklad	ED ₂₀ (mg/kg)
113	0,27	213	0,20
114	0,53	214	0,10
115	0,14	215	0,03
116	0,10	216	0,06
117	0,30	217	0,10
118	0,15	218	170,00
119	0,34	219	0,40
120	0,88	220	0,40
121	0,29 - 0,60	223	0,20
122	0,08	224	0,40
123	0,34	225	0,60
149	0,23	226	0,10
150	1,10 - 1,40 ¹³	227	0,20
151	1,70	228	0,50
153	0,70	229	0,07
155	0,18	230	0,20
156	2,00	232	0,02
157	1,7 - 3,2	235	0,20
159	4,39	236	0,40
237	0,20	257	1,0
238	0,30	259	0,17
239	0,08	260	0,19
240	0,20	261	0,17
241	0,04	262	0,07
243	0,07	263	0,16
244	0,28	266	0,20
249	0,05	267	0,10
250	0,10	268	0,50
251	0,11	273	434,00

Antiarytmická účinnost reprezentativních sloučenin
tohoto vynálezu byla také demonstrována následujícím
postupem.

Králičí Langendorffův Model

Novozélandští bílí králičí samci (2,5 až 3,5 kg, Hazelton Farms, N.Y.) byli anestezizováni 35 mg/kg pentobarbitalem sodným intravenózně ušní žilou. Následně byl injektován heparin (1 000 J). Byla provedena tracheotomie a zvíře bylo intubováno a ventilováno okolním vzduchem. Byla provedena medialsternální thorakotomie. Bylo odstraněno perikardium a aorta byla uvolněna. Dolní dutá žíla byla uzavřena a plicní žíla byla oddělena. Aorta byla kanulována a byla zahájena retrográdní perfúze (20 ml/min) Krebsovým roztokem o teplotě 37 °C. Srdce pak bylo podrážděno a převedeno přímo na Langendorffův přístroj a perfundováno 30 ml/min. Všechny experimentální postupy byly prováděny podle návodů pro Care and Use of Animals (NIH Publication No. 86-23, 1985), a Animal Welfare Act (P.L. 89-544, jak je opraveno).

Latexový balónek (velikost 12 Hugo Sachs Elektrogik Hugstetter, Německo) byl zaveden do levé komory levé přední. Balónek byl připojen ke snímáči tlaku (Gould p23ID, Cleveland, OH). Balónek byl naplněn Krebsovým roztokem až se nastavil diastolický tlak přibližně 5 mm Hg. Pravá přední byla odstraněna a AV uzel rozdrcen. Bipolární stimulační elektrody (Grass platinum, Quincy, MA) byly uloženy ve volné stěně pravé komory. Srdce bylo stimulováno při základní frekvenci (SI) 120 stimulů/min s 2 ms konstantními proudovými pulsy při dvojnásobném prahu s 1 mA minimální intenzitou. Stimulační parametry byly řízeny Bloom Associates (Reading, PA) model DTU 215 stimulatorem s izolační jednotkou. 2 další elektrody byly přiloženy v koncích podélné osy komory

k monitorování elektrokardiogramu (Grass model 7P6C předzesilovač a polygraf). Snímač tlaku (Gould p23ID) byl připojen v úrovni srdce k perfúznímu vedení k monitorování perfúzního tlaku.

Krebsův roztok byl složen z (v milimolech):
118,0 NaCl, 4,5 KCl, 1,3 CaCl₂, 1,16 MgSO₄, 11 dextrosy, 25,0 NaHCO₃. Roztok byl vyvážen 95 % O₂ a 5 % CO₂ a udržován při teplotě 37 °C.

Měřené komorové funkční parametry zahrnovaly koncový diastolický komorový tlak (EDLVP), systolický komorový tlak (SLVP), vyvinutý tlak (SLVP-EDLVP) a perfúzní tlak v mm Hg. První derivace (dP/dt) komorového tlaku byla určována elektronicky. Údaje byly shromažďovány pomocí Buxco Electronics sčírného analyzačního systému (LS-14, Sharron, CT). Srdce bylo ponecháno vyrovnat po dobu 40 minut před určováním kontrolní (bez léku) účinné odolnostní periody (ERP). Ventrikulární funkční parametry byly určovány v intervalech -15, -10, -5 a -1 minuta před určováním ERP. Každá koncentrace testovaného prostředku byla určována pro 15 minut s funkčními parametry zaznamenávanými každých 5 minut. Na konci každé 15 minutové expozice byla určena ERP. Kumulativní koncentrační odezvy byly zaznamenávány pro 5 koncentrací každého testovaného prostředku.

Účinná odolnostní perioda byla určována zavedením předčasných stimulů (S2) do základní frekvence stimulace (S1). Interval mezi S1 a S2 byl snižován po 5 milisekundách až se nevyskytla žádná kontrakce spojená s S2. Poslední interval od S1 do S2, který měl za následek kontrakci, byl zaznamenán jako ERP. Stimulační intenzita byla určována pro každou koncentraci testovaného prostředku.

Minimálně 20 S1 stimulů bylo ponecháno mezi ERP interogací.

Změna (delta) u ERP větší nebo rovna 20 milisekundám (přibližně 20 %) nebo změna u dp/dt (+ nebo -) velikosti větší nebo rovnající se 220 mm Hg (přibližně 20 %) byly považovány za fyziologicky důležité. Čtyřparametrová logistická křivka byla přiřazena k ERP a dp/dt koncentrační odezvě pro každé srdce za použití Sigmaplot (4,0) programového vybavení (Jandel Scientific, Corte Madera, CA). Koncentrace (v nM), při které existovala změna v ERP 20 milisekund (EC_{20ms}) byla určována z této křivky. Koncentrace v nM, při které byla změna v $dp/dt \pm 220$ mm Hg byla určována z této křivky a byla označena $EC_{dp/dt}$. Pozitivní (+) číslo pro $EC_{dp/dt}$ (nM) indikuje, že tyto sloučeniny jsou mírně pozitivními ionotropy, které zesilují (nepotlačují) srdeční funkci.

Údaj VE^X pro $EC_{dp/dt}$ (nM) indikuje, že nebylo získáno žádné zjištění, protože sloučenina selhala při vykazování koncentračního účinku, vztaženo na koncentraci. Sloučeniny, které mají pozitivní (+) hodnotu nebo údaj VE^X pro $EC_{dp/dt}$ (nM) jsou tedy užitečné při léčení srdečních arytmií u pacientů se zhoršenou komorovou funkcí nebo městnavým srdečním selháním.

Negativní (-) číslo pro $EC_{dp/dt}$ (nM) indikuje, že sloučeniny snižují (potlačují) srdeční funkci a ačkoli jsou užitečné jako antiarytmické prostředky, jejich použití při léčení srdečních arytmií u pacientů se zhoršenou komorovou funkcí nebo městnavým selháním srdce by mělo být kontraindikováno.

Údaje byly analyzovány za použití analýzy rozptylu pro opakované měření nekorigovaných údajů ve vztahu

k současným kontrolním experimentům a vyjádřeny jako střední změna (delta) od základní linie. Biologická významnost byla uznána při pravděpodobnostní chybě menší než 0,05.

Následující tabulka shrnuje výsledky získané z testování reprezentativních sloučenin tohoto vynálezu v králičím Langendorffově Modelu.

TABULKA 0

Příklad	EC _{20ms} (nM)	EC _{dp/dt} (nM)
61	39	- 129
62	IA	NE ^x /
73	196	- 611
167	61	- 700
201	27	- 562
232	IA	NE ^x /
241	33	NE ^x /
243	66	NE ^x /
257	20	+ 11 900
258	nerozpust.	nerozpust.
260	39	NE ^x /
261	nerozpust.	nerozpust.
262	20	+ 420
263	655	NE ^x /
264	10	NE ^x /
265	24	- 369
269	260	NE ^x /
275	179	NE ^x /
288	6	+ 43
288A	9	NE ^x /
288B	5	+ 4
288G	3,8	NE ^x /
293	2,7	NE ^x /
293A	1,5	+ 4
293B	4,1	+ 3
298	4	+ 38
301	3	NE ^x /
302	5,5	NE ^x /
303	1	+ 8
303A	1,9	+ 2
303B	0,5	+ 10

TABULKA C

Příklad	EC_{20ms} (nM)	$EC_{dp/dt}$ (nM)
305	4	$NE^x/$
305B	7,6	$NE^x/$
305D	6,5	+ 18
312	4,2	$NE^x/$
312A	5,5	$NE^x/$
312B	5,9	$NE^x/$
312C	2,2	$NE^x/$
312D	6,9	$NE^x/$
312E	7,0	$NE^x/$
329	19	+ 17
330	136	$NE^x/$
331F	470	$NE^x/$
333	520	$NE^x/$
336	2,4	+ 1,9
339	7	$NE^x/$
342	3	$NE^x/$
343	110	$NE^x/$
345	6	$NE^x/$
348	20	$NE^x/$
351	200	$NE^x/$
354	100	$NE^x/$
355	2	$NE^x/$
358	1	+ 100
363	780	$NE^x/$
364	140	+ 270
368	90	+ 480
371	7	+ 6,9
372	15	$NE^x/$
373	29	$NE^x/$
376	10	$NE^x/$
377	7 100	$NE^x/$
378C	386	$NE^x/$
379	500	$NE^x/$
381	60	$NE^x/$
383	200	$NE^x/$

TABULKA 0

Příklad	EC _{20ms} (nM)	EC _{dp/dt} (nM)
384C	212	NE ^x /
385	1 000	NE ^x /
388	2	NE ^x /
391	100	NE ^x /
392	170	NE ^x /
393	24	NE ^x /
395	10	+ 70
396	3	NE ^x /
397	50	+ 31
398	26	+ 48
399	2	+ 2,7
402	0,8	NE ^x /
403	2	NE ^x /
406	4	NE ^x /
409	30	NE ^x /
410	4	NE ^x /
414	10	NE ^x /
415	16	NE ^x /
416	IA	NE ^x /
417	1 000	NE ^x /
418	IA	NE ^x /
421	IA	NE ^x /
422	20	+ 6,5

Vysvětlivky:

IA = inaktivní

NE^x/ = žádné zjištění, protože sloučenina nevykázala účinek na kontrakci ve vztahu ke koncentraci

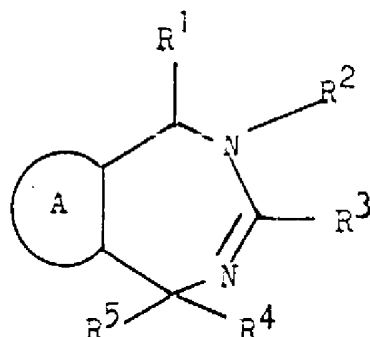
Sloučeniny tohoto vynálezu mohou být připraveny pro použití konvenčními farmaceutickými postupy: to je jejich rozpouštěním nebo suspendováním, a to i ve formě jejich farmaceuticky vhodných solí ve farmaceuticky přijatelném nosiči, například ve vodě, vodném alkoholu, glykolu, olejovém roztoku nebo emulzi olej-voda, pro parenterální nebo orální podání; nebo jejich začleněním do jednotkové dávkovací formy jako jsou tobolky nebo tablety pro orální podání buď samotých nebo v kombinaci s konvenčními adjuvanty nebo excipienty, například uhličitanem vápenatým, škrobem, laktosou, talkem, stearatem hořečnatým, arabskou gumou a podobně.

Procentáž aktivní složky ve směsi a způsob léčení nebo prevence arytmie se mohou měnit tak, že se získá vhodné dávkování. Dávkování podávané určitému pacientovi je proměnlivé v závislosti na klinickém posouzení využívajícím jako kritérií: způsob podání, trvání léčení, velikost a stav pacienta, působivost aktivní složky a pacientova odezva na tuto aktivní složku. Činné dávkovací množství aktivní složky může být takto určeno klinickým posouzením všech kritérií a využitím nejlepšího posouzení v prospěch pacienta.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

118d
14101N157A
0410151A157A
0780
26 IX 80
01530
2 1 1 6 9 0
198

1. Sloučenina obecného vzorce



kde a) A je kruh zvolený ze skupiny zahrnující fenyl, thienyl, furanyl, naftyl, pyridynyl, cyklohexyl a benzyl s jedním nebo dvěma substituenty zvolenými ze skupiny zahrnující amino, nižší alkyl, nižší alkoxy, halogen, nitro a nižší alkylsulfonamido;

R^1 je vodík, nižší alkyl, benzyl, naftyl, thienyl, pyridynyl, fenyl nebo fenyl s jedním nebo dvěma substituenty zvolenými ze skupiny zahrnující nižší alkyl a nižší alkoxy;

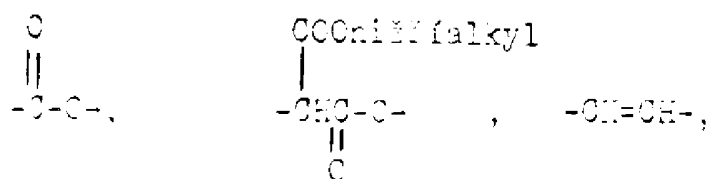
R^2 je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^7$, kde R^7 je pyridynyl;

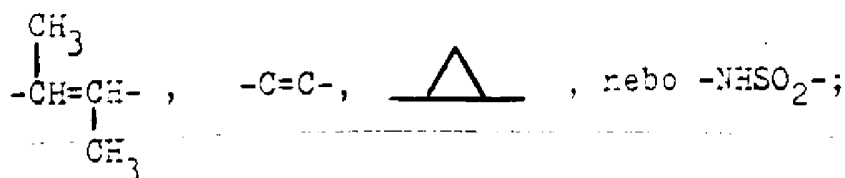
R^3 je $\text{Y}_p-(\text{CH}_2)_n-\text{X}_n-\text{R}^8$, kde CH_3
Y je $-\text{NH}-$, $-\text{C}-$, $-\text{S}-$, nebo $-\text{CH}-$;

p je 0 nebo 1;

n je celé číslo od 0 do 7;

X je $-\text{S}-$, $-\text{C}-$, $-\text{SO}_2-$, $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ -\text{CH}- \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ | \\ -\text{CH}- \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{C} \\ || \\ -\text{C}- \end{array}$,





n je 0 nebo 1; a

R^8 je vodík, nižší alkyl, fenyl, furanyl, thienyl, pyridynyl, fenyl s jedním nebo dvěma substituenty zvolenými nezávisle ze skupiny zahrnující halogen, nižší alkyl, nitro, hydroxy, nižší alkoxy, nižší alkylamido, nižší alkylsulfonamido, polyfluorniššíalkylsulfonamido, nižší alkylaminosulfonyl, dinižšíalkylaminosulfonyl a amino, nebo když n je 0 a m je jiné než 0, R^8 je navíc halogen, benzyl(nižšíalkyl)amino, di(nižšíalkyl)amino nebo 5ti nebo 6ti člený heterocykl obsahující 1 nebo 2 dusíky, přičemž tento heterocykl je nesubstituovaný nebo substituovaný s 1 nebo 2 nižšími alkylowymi skupinami, nebo X a R^8 vzaty dohromady jsou cyklohexyliden;

R^4 je vodík, nižší alkyl, alyl, nižšíalkoxynižšíalkyl, acetyl, nižšíalkylaceto, nižší alkylkarbonyl, nebo alfa-hydroxynižšíalkyl; a

R^5 je vodík, nižší alkyl, naftyl, thienyl, pyridynyl, benzyl, fenyl nebo fenyl s jedním nebo dvěma substituenty zvolenými nezávisle ze skupiny zahrnující nižší alkyl, nižší alkoxy, halogen, hydroxyl, amino, dinižšíalkylamino, nižší alkylsulfonamido, nižší acylamino, nižší alkylthio a nižší alkylsulfonyl;

nebo její soli s kyselinou;

s výhradou, že celkový počet atomů uhlíku v $R^1 + R^2 + R^4 + R^5$ musí být 5 nebo větší; nebo

b) R^2 je vodík, nižší alkyl, benzyl, fenyl, fenyl substituovaný halogenem, nižší alkyl nebo nižší alkoxy; nebo

R^2 je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^7$, kde

R^7 je nižší alkoxy, benzyl, di(nižšíalkyl)amino, pyrrolidino, piperidino, morfolino, pyridinyl, fenyl nebo fenyl substituovaný amino, nitro nebo nižšíalkylsulfonamido;

n je 1;

X je $-\text{NHSO}_2-$; a

A, R^1 , R^3 , Y, p, m, R^8 , R^4 a R^5 mají význam uvedený v části a); nebo

c) R^6 je fenyl s jedním nebo dvěma substituenty zvolenými nezávisle ze skupiny zahrnující polyfluorní nižšíalkylsulfonamido a nižší alkylsulfonamido; alkylaminosulfonfyl;

R^2 má význam uvedený v části b); a

A, R^1 , R^3 , Y, p, m, X, n, R^4 a R^5 mají význam uvedený v části a); nebo

d) R^5 je fenyl s jedním nebo dvěma substituenty zvolenými nezávisle ze skupiny zahrnující nižší alkylthio, a nižší alkylsulfonfyl;

R^2 má význam uvedený v části b); a

A, R^1 , R^3 , Y, p, m, X, n, R^8 a R^4 mají význam uvedený v části a).

2. Sloučenina podle nároku 1, kde A je kruh zvolený ze skupiny zahrnující fenyl, thienyl, furanyl, naftyl, pyridynyl, cyklohexyl a fenyl s jedním nebo dvěma substituenty zvolenými ze skupiny zahrnující amino, nižší alkyl, nižší alkoxy, halogen, nitro a nižší alkylsulfonamido;

R^1 je vodík, nižší alkyl, benzyl, naftyl, thienyl, pyridynyl, fenyl nebo fenyl s jedním nebo dvěma substituenty zvolenými ze skupiny zahrnující nižší alkyl a nižší alkoxy;

R^2 je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^7$, kde R^7 je pyridynyl;

R^3 je $\text{Y}_p-(\text{CH}_2)_m-\text{X}_n-\text{R}^8$, kde Y je $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, nebo $-\text{CH}-$;

3X p je 0 nebo 1; m je celé číslo od 0 do 7;

X je $-\text{S}-$, $-\text{O}-$, $-\text{SO}_2-$, $\begin{array}{c} \text{CH} \\ | \\ -\text{CH}- \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ | \\ -\text{CH}- \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C}- \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C}-\text{C}- \end{array}$,
 $\begin{array}{c} \text{COO nižší alkyl} \\ | \\ -\text{CH}-\text{C}-\text{O}- \\ | \\ \text{C} \end{array}$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CH}=\text{CH}- \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$, $-\text{C}=\text{C}-$,



, nebo $-\text{NHSO}_2-$;

n je 0 nebo 1; a

R^8 je vodík, nižší alkyl, fenyl, furanyl, thienyl, pyridynyl, fenyl s jedním nebo dvěma substituenty zvolenými nezávisle ze skupiny zahrnující halogen, nižší alkyl, nitro, hydroxy, nižší alkoxy, nižší alkylamido, nižší alkylsulfonamido, polyfluorní nižší alkylsulfonamido, nižší alkylaminosulfonyl, dinižší alkylaminosulfonyl a amino; nebo když

n je 0 a

m je jiné než 0, pak R^8 je navíc halogen, benzyl(nížeší alkyl)amino, di(nížeší alkyl)amino, nebo 5ti nebo 6ti

členný heterocykl obsahující 1 nebo 2 dusíky, přičemž tento heterocykl je nesubstituovaný nebo substituovaný jedním nebo dvěma nižšími alkyly, nebo

X a R^8 vzaty společně jsou cyklohexylidín;

R^4 je vodík, nižší alkyl, allyl, nižší alkoxynižšíalkyl, acetyl, nižší alkylaceto, nižší alkylkarbonyl nebo alfa-hydroxynižšíalkyl; a

R^5 je vodík, nižší alkyl, naftyl, thienyl, pyridynyl, benzyl, fenyl nebo fenyl s 1 nebo 2 substituenty zvolenými nezávisle ze skupiny zahrnující nižší alkyl, nižší alkoxy, halogen, hydroxyl, amino, di(nižšíalkyl)amino, nižší alkylsulfonamido, nižšíacylamino, nižší alkylthio a nižší alkylsulfonyl;

nebo její adiční sůl s kyselinou;

s výhradou, že celkový počet atomů uhlíku v $R^1+R^2+R^5$ musí být 5 nebo větší.

3. Sloučenina podle nároku 2, kde

A je fenyl:

R^1 je vodík nebo nižší alkyl;

R^3 je $Y_p-(CH_2)_m-X_n-R^8$, kde p je 0, m je celé číslo od 1

do 3, X je -O-, n je 1 a R^8 je fenyl s 1 nebo 2 nižšími alkylsulfonamidosubstituenty;

R^4 je vodík nebo nižší alkyl; a

R^5 je fenyl s 1 nebo 2 halogenovými substituenty.

4. Sloučenina podle nároku 3, kde

R^1 je vodík,

R^3 je $Y_p-(CH_2)_m-X_n-R^8$, kde m je 1, R^8 je fenyl s jedním

nižším alkylsulfonamidosubstituentem;

R^4 je vodík; a

R^5 je fenyl s jedním halogenovým substituentem.

5. Sloučenina podle nároku 1, kterou je 4,5-dihydro-
-3-[4-methansulfonamidofenoxy)methyl]-4-(4-pyridyl-
ethyl)-1-(4-chlorfenyl)-1H-2,4-benzodiazepin.

6. Sloučenina podle nároku 1, kde

A je kruh zvolený ze skupiny zahrnující fenyl, thienyl, furanyl, naftyl, pyridynyl, cyklohexyl a fenyl s jedním nebo dvěma substituenty zvolenými ze skupiny zahrnující amino, nižší alkyl, nižší alkoxy, halogen, nitro, a nižší alkylsulfonamido;

R^1 je vodík, nižší alkyl, benzyl, naftyl, thienyl, pyridynyl, fenyl nebo fenyl s jedním nebo dvěma substituenty zvolenými ze skupiny zahrnující nižší alkyl a nižší alkoxy;

R^2 je vodík, nižší alkyl, benzyl, fenyl, fenylá substituovaný halogenem, nižší alkyl nebo nižší alkoxy; nebo

R^2 je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^7$, kde R^7 je nižší alkoxy, benzyl, dinižší-alkylamino, pyrrolidino, piperidino, morfolino, pyridynyl, fenyl nebo fenyl substituovaný amino, nitro nebo nižší alkylsulfonamido;

R^3 je $\text{Y}_p-(\text{CH}_2)_m-\text{X}_n-\text{R}^2$, kde Y je $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ nebo

$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CH}- \end{array}$; p je 0 nebo 1; m je celé číslo od 0 do 7;

X je $-\text{NHSO}_2-$; n je 1; a

R^8 je vodík, nižší alkyl, fenyl, furanyl, thienyl, pyridynyl, fenyl s jedním nebo dvěma substituenty zvolenými nezávisle ze skupiny zahrnující halogen, nižší alkyl, nitro, hydroxy, nižší alkoxy, nižší alkylamido, nižší alkylsulfonamido, polyfluornižší-alkylsulfonamido, nižší alkylaminosulfonyl, dinižší-alkylaminosulfonyl a amino; nebo když

n je C a m je jiné než C, R^8 je navíc halogen, benzyl-(nižšíalkyl)amino, di(nižšíalkyl)amino, nebo 5ti nebo 6ti členný heterocykl obsahující 1 nebo 2 dusíky, přičemž tento heterocykl je nesubstituovaný nebo substituovaný jedním nebo dvěma nižšími alkyly; nebo

X a R^8 vzaty společně jsou cyklohexylidin;

R^4 je vodík, nižší alkyl, allyl, nižšíalkoxynižšíalkyl, acetyl, nižší alkylaceto, nižší alkylkarbonyl nebo alfa-hydroxynižšíalkyl; a

R^5 je vodík, nižší alkyl, naftyl, thienyl, pyridynyl, benzyl, fenyl nebo fenyl s jedním nebo dvěma substituenty zvolenými nezávisle ze skupiny zahrnující nižší alkyl, nižší alkoxy, halogen, hydroxyl, amino, di(nižšíalkyl)amino, nižšíalkylsulfonamido, nižší acylamino, nižší alkylthio a nižší alkylsulfonyl; nebo

její adiční sůl s kyselinou;

s výhradou, že celkový počet atomů uhlíku v $R^1+R^2+R^4+R^5$ musí být 5 nebo větší.

7. Sloučenina podle nároku 6, kde

A je fenyl;

R^1 je vodík nebo nižší alkyl,

R^2 je vodík nebo nižší alkyl;

R^3 je $Y_p-(CH_2)_m-X_n-R^8$, kde

p je 0,

m je celé číslo od 1 do 3 a

R^8 je fenyl;

R^4 je vodík nebo nižší alkyl; a

R^5 je fenyl.

8. Sloučenina podle nároku 7, kde

R^1 je vodík;

R^2 je nižší alkyl;

R^3 je $Y_p-(CH_2)_m-X_n-R^8$, kde

m je 1; a

R^4 je vodík.

9. Sloučenina podle nároku 1, kde

A je kruh zvolený ze skupiny zahrnující fenyl, thienyl, furanyl, naftyl, pyridynyl, cyklohexyl a fenyl s jedním nebo dvěma substituenty zvolenými ze skupiny zahrnující amino, nižší alkyl, nižší alkoxy, halogen, nitro a nižší alkylsulfonamido;

R^1 je vodík, nižší alkyl, benzyl, naftyl, thienyl, pyridynyl, fenyl nebo fenyl s jedním nebo dvěma substituenty zvolenými ze skupiny zahrnující nižší alkyl a nižší alkoxy;

R^2 je vodík, nižší alkyl, benzyl, fenyl, fenyl substituovaný halogenem, nižším alkylem nebo nižším alkoxy; nebo

R^2 je $-CH_2CH_2R^7$, kde R^7 je nižší alkoxy, benzyl, 1-nižší-alkylamino, pyrrolidino, piperidino, morfolino, pyridynyl, fenyl nebo fenyl substituovaný amino, nitro nebo nižší alkylsulfonamido;

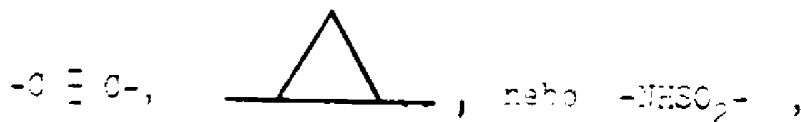
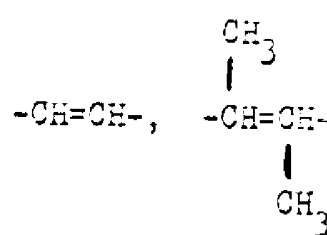
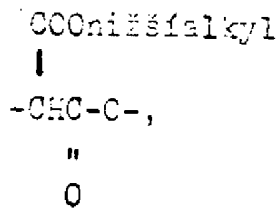
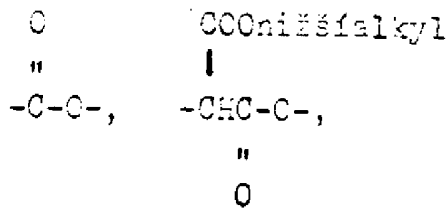
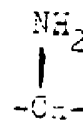
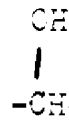
R^3 je $Y_p-(CH_2)_n-X-R^2$, kde

Y je $-NH-$, $-O-$, $-S-$ nebo $-CH-$,

p je 0 nebo 1,

n je celé číslo od 0 do 7,

X je $-S-$, $-C-$, $-SO_2-$



a je 0 nebo 1;

R^2 je fenyl s jedním nebo dvěma substituenty zvolenými nezávisle ze skupiny zahrnující polyfluor-nižšíalkylsulfonamido a nižšíalkylaminsulfonyl;

R^4 je vodík, nižší alkyl, allyl, nižší alkokynižšíalkyl, acetyl, nižšíalkylaceto, nižší alkylkarbonyl nebo alfa-hydrokynižšíalkyl; a

R^5 je vodík, nižší alkyl, naftyl, thienyl, pyridynyl, benzyl, fenyl nebo fenyl s jedním nebo dvěma substituenty zvolenými ze skupiny zahrnující nižšíalkyl-, nižší alkoxy, halogen, hydroxyl, amino, di(nižšíalkyl)-amino, nižší alkylsulfonamido, nižší acylamino, nižší alkylthio a nižší alkylsulfonyl;

nebo její adiční sli s kyselinou:

s výhradou, že celkový počet atomů uhlíku v $R^1 + R^2 + R^4 + R^5$ musí být 5 nebo větší.

10. Sloučenina podle nároku 9, kde

A je fenyl;

R^1 je vodík nebo nižší alkyl;

R^2 je vodík nebo nižší alkyl;

R^3 je $Y_p-(CH_2)_m-X_n-R^8$, kde

p je 0,

m je celé číslo od 1 do 3,

n je 0 a

R^8 je fenyl s jedním polyfluorníšífalkylsulfonamido
nebo nižší alkylaminosulfonfyl substituentem;

R^4 je vodík nebo nižší alkyl; a

R^5 je fenyl.

11. Sloučenina podle nároku 10, kde R^1 je vodík;

R^2 je nižší alkyl;

R^3 je $Y_p-(CH_2)_m-X_n-R^8$, kde

m je 2; a

R^4 je vodík.

12. Sloučenina podle nároku 1, kde

A je kruh zvolený ze skupiny zahrnující, fenyl, thienyl,
furan, naftyl, pyridinyl, cyklohexyl a fenyl s jedním
nebo dvěma substituenty zvolenými ze skupiny zahrnující
amino, nižší alkyl, nižší alkoxy, halogen, nitro a nižší
alkylsulfonamido;

R^1 je vodík, nižší alkyl, benzyl, naftyl, thienyl, pyridinyl,
fenyl nebo fenyl s jedním nebo dvěma substituenty zvolenými

nými ze skupiny zahrnující nižší alkyl, nižší alkoxý;

R^2 je vodík, nižší alkyl, benzyl, fenyl, fenyl substituovaný halogenem, nižším alkylem nebo nižším alkoxý; nebo

R^2 je $-CH_2CH_2R^7$, kde

R^7 je nižší alkoxý, benzyl, di(nižšíalkyl)amino, pyrrolidino, piperidino, morfolino, pyridynyl, fenyl nebo fenyl substituovaný amino, nitro nebo nižší alkylsulfonamido;

R^3 je $Y_p-(CH_2)_m-X_n-R^8$, kde

Y je $-NH-C-$, $-S-$, nebo $-CH-$ $\begin{array}{c} CH_3 \\ | \end{array}$, p
 p je 0 nebo 1,
 m je celé číslo od 0 do 7,
 X je $-S-$, $-O-$, $-SO_2-$, $-CH-$ $\begin{array}{c} CH \\ | \end{array}$, $-CH-$ $\begin{array}{c} NH_2 \\ | \end{array}$, $-C-$ $\begin{array}{c} C \\ | \end{array}$,

$\begin{array}{c} C \\ | \\ -C-C- \end{array}$, $\begin{array}{c} C \\ | \\ -CH-C- \end{array}$ $\begin{array}{c} C \\ | \\ -CH-C- \end{array}$, $-CH=CH-$, $\begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ -CH=CH- \\ | \\ CH_3 \end{array}$,
 $-C=C-$, , nebo $-NHCO_2-$,

n je 0 nebo 1, a

R^8 je vodík, nižší alkyl, fenyl, furanyl, thienyl, pyridynyl, fenyl s jedním nebo dvěma substituenty zvolenými nezávisle ze skupiny zahrnující halogen, nižší alkyl, nitro, hydroxy, nižší alkoxý, nižší alkylamido, nižšíalkylsulfonamido, polyfluorní nižšíalkylsulfonamido, nižší alkylaminosulfonyl, di-nížešíalkylaminosulfonyl a amino, nebo když

n je 0 a

m je jiné než 0, pak

R^8 je navíc halogen, benzyl(nižšíalkyl)amino,

di(nižšíalkyl)amino, nebo 5ti nebo 6ti členný heterocykl obsahující 1 nebo 2 dusíky, přičemž tento heterocykl je substituován nebo nesubstituován, přičemž když je substituován, tak je substituován jednou nebo dvěma nižší alkylkupinami; nebo X a R^3 vzaty společně jsou cyklohexylidin;

R^4 je vodík, nižší alkyl, allyl, nižší alkokynižšíalkyl, acetyl, nižší alkylaceto, nižší alkylkarbonyl nebo alfa-hydrokynižšíalkyl; a

R^5 je fenyl s jedním nebo dvěma substituenty zvolenými nezávisle ze skupiny zahrnující nižší alkylthio a nižší alkylsulfonyl;

nebo její adiční sůl s kyselinou;

s výhradou, že celkový počet atomů uhlíku v $R^1+R^2+R^4+R^5$ musí být 5 nebo větší.

13. Sloučenina podle nároku 12, kde

A je fenyl,

R^1 je vodík nebo nižší alkyl,

R^2 je vodík nebo nižší alkyl,

R^3 je $Y_p-(CH_2)_m-X_n-R^2$, kde

p je 0,

m je celé číslo od 1 do 3,

X je -O-,

n je 1 a

R^2 je fenyl s jedním nižšíalkylsulfonamido substituentem, a

R^4 je vodík nebo nižší alkyl.

14. Sloučenina podle nároku 13, kde

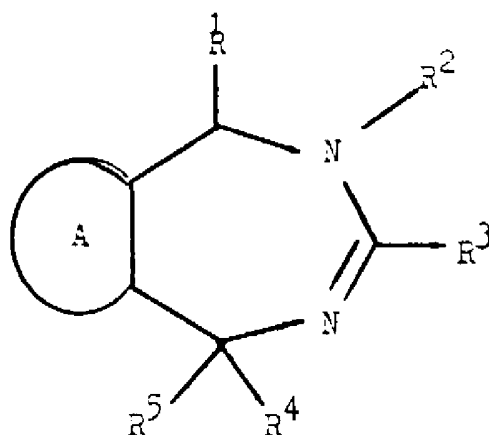
- R^1 je vodík,
 R^2 je nižší alkyl,
 R^3 je $Y_p-(CH_2)_m-X_n-R^4$, kde
 m je 1, a
 R^4 je vodík.

15. Sloučenina podle nároku 14, vybraná ze skupiny zahrnující 4,5-dihydro-3- $\square$ (4-methansulfonamidofenoxy)methyl-7-4-methyl-1-(4-methylthiofenyl)-1H-2,4-benzodiazepin nebo 4,5-dihydro-3- $\square$ (4-methansulfonamidofenoxy)methyl-7-4-methyl-1-(4-methylsulfonylfenyl)-1H-2,4-benzodiazepin.

16. Použití sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 15 pro přípravu léčiva pro léčení srdeční arytmie u pacienta, který potřebuje takovéto léčení.

17. Směs pro léčení srdeční arytmie vyznačené tím, že obsahuje antiarytmicky účinné množství sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 15.

18. Použití sloučeniny obecného vzorce



kde

A je kruh zvolený ze skupiny zahrnující fenyl, thienyl, a fenyl substituovaný na kterémkoli dostupném atomu uhlíku jednou nebo dvěma nižšíalkylsulfonamidoskupinami;

R^1 je vodík nebo fenyl;

R^2 je nižší alkyl nebo $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^{7'}$, kde $\text{R}^{7'}$ je nižší alkoxy, pyridynyl, fenyl nebo fenyl s jedním nebo dvěma nižšíalkylsulfonamido substituenty;

R^3 je $-(\text{CH}_2)_m-\text{X}_n-\text{R}^8$, kde

m je celé číslo od 0 do 7,

X_n je $-\text{S}-$, $-\text{C}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, nebo $-\text{NHSO}_2-$,

n je 0 nebo 1,

R^8 je nižší alkyl, fenyl, pyridynyl, fenyl s jedním nebo dvěma substituenty zvolenými nezávisle ze skupiny zahrnující halogen, nižší alkyl, nižší alkoxy, nižší alkylsulfonamido, dinižšíalkylaminosulfonyl a polyfluorní nižšíalkylsulfonamido; nebo pyridynyl s jedním nebo dvěma nižší alkyl substituenty;

R^4 je vodík nebo nižší alkyl; a

R^5 je vodík, pyridynyl, benzyl, fenyl nebo fenyl s jedním nebo dvěma substituenty zvolenými nezávisle ze skupiny zahrnující halogen, nižší alkyl, nižší alkoxy, nižší alkylthio, nižší alkylsulfonyl, nižší alkylsulfonamido a hydroxy;

nebo její adiční sůl s kyselinou;

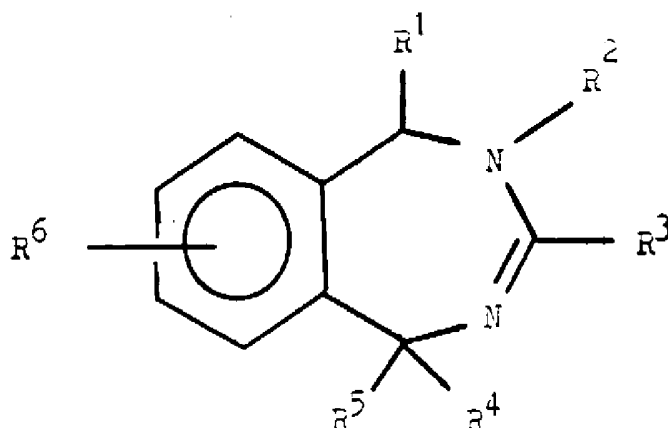
s výhradou, že celkový počet atomů uhlíku v $\text{R}^1+\text{R}^2+\text{R}^4+\text{R}^5$ musí být 5 nebo větší;

dále za předpokladu, že alespoň jeden substituent R^2 , R^3 , R^5 nebo kruh A musí obsahovat pyridynylovou skupinu, $-\text{NHSO}_2-$ skupinu nebo nižší alkylsulfonamido, dinižšíalkylaminosulfonyl,

nebo polyfluornížšíalkylsulfonamido substituent;

pro přípravu léčiva pro léčení srdeční arytmie u pacienta se zhoršenou ventrikulární funkcí nebo městnavými selháním srdce.

19. Použití podle nároku 18, kde sloučenina má obecný vzorec



kde

R^6 je vodík nebo 1 nebo 2 nižší alkylsulfonamido skupiny substituované na kterémkoli dostupném uhlíkovém atomu fenylového kruhu.

20. Použití podle nároku 19, kde R^2 je nižší alkyl nebo $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^{7'}$, kde

$R^{7'}$ je nižší alkoxy, pyridynyl nebo fenyl s jedním nižší alkylsulfonamidosubstituentem;

R^3 je $-(\text{CH}_2)_m-\text{X}_n-\text{R}^8$, kde

m je celé číslo od 0 do 3,

R^8 je nižší alkyl, fenyl, 2-, 3-, nebo 4-pyridynyl, fenyl s jedním nebo dvěma substituenty zvolenými nezávisle ze skupiny zahrnující halogen, nižší alkyl, nižší alkoxy, nižší alkylsulfonamido, dinižšíalkylaminosulfonyl a trifluormethylsulfonamido; nebo 2-, 3-, nebo 4-pyridynyl s jedním nižší alkylsubstituentem; a

R^6 je vodík nebo nižší alkylsulfonamido skupina substituovaná v kterémkoli dostupném atomu uhlíku fenylového kruhu.

21. Použití podle nároku 20, kde

R^2 je methyl nebo $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^{7'}$, kde

$R^{7'}$ je methoxy, 4-pyridinyl nebo fenyl s jedním methylsulfonamido substituentem;

R^3 je nižší alkyl, fenyl, 2-, 3-, nebo 4-pyridinyl, fenyl s jedním nebo dvěma substituenty zvolenými nezávisle ze skupiny zahrnující halogen, nižší alkyl, nižší alkoxy, nižší alkylsulfonamido, dinižšíalkylaminosulfonyl a trifluormethylsulfonamido; nebo 2-pyridinyl s jedním methylovým substituentem;

R^4 je vodík nebo methyl;

R^5 je vodík, 4-pyridinyl, benzyl, fenyl nebo fenyl s jedním nebo dvěma substituenty zvolenými nezávisle ze skupiny zahrnující halogen, nižší alkyl, nižší alkoxy, nižší alkylthio, nižší alkylsulfonyl, nižší alkylsulfonamido a hydroxy; a

R^6 je vodík nebo 6- nebo 8-methylsulfonamidová skupina.

22. Použití podle nároku 21, kde je sloučenina vybrána ze skupiny zahrnující

4,5-dihydro-3-[(4-methansulfonamidofenoxy)methyl]-4-methyl-1-fenyl-1H-2,4-benzodiazepin;

4,5-dihydro-3-[(4-methansulfonamidofenoxy)methyl]-4-methyl-1-(4-chlorfenyl)-1H-2,4-benzodiazepin;

4,5-dihydro-3- $\int$ (4-methansulfonamidofenoxymethyl) $\int$ -4-methyl-1-(4-methoxyfenyl)-1H-2,4-benzodiazepin;

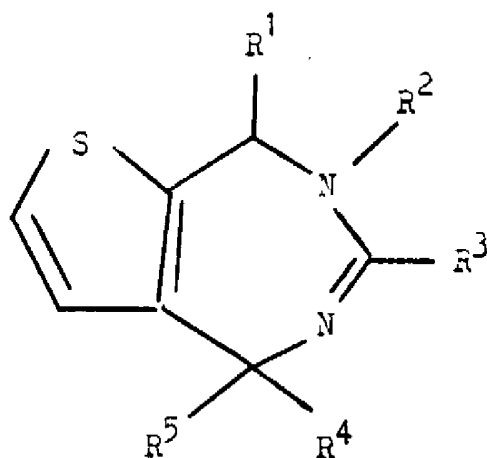
4,5-dihydro-3- $\int$ (4-methansulfonamidofenylsulfonyl)methyl $\int$ -4-methyl-1-(4-chlorfenyl)-1H-2,4-benzodiazepin;

4,5-dihydro-3- $\int$ (4-methansulfonamidofenoxymethyl) $\int$ -4-methyl-1-(4-methylthiofenyl)-1H-2,4-benzodiazepin; a

4,5-dihydro-4-methyl-1-(2,4-difluorfenyl)-3- $\int$ 2-(4-methansulfonamidofenyl)ethyl $\int$ -1H-2,4-benzodiazepin.

23. Použití podle nároku 21, kde sloučeninou je (+)-4,5-dihydro-3- $\int$ (4-methansulfonamidofenoxymethyl) $\int$ -4-methyl-1-fenyl-1H-2,4-benzodiazepin.

24. Použití podle nároku 13, kde sloučenina má obecný vzorec



25. Použití podle nároku 24, kde R^1 je vodík, R^2 je nižší alkyl, R^3 je $-(CH_2)_m-X_n-R^3$, kde m je 1 nebo 2, n je 0, R^3 je fenyl s jedním nižšíalkylsulfonamid substituentem, R^4 je vodík; a R^5 je fenyl.

26. Použití podle nároku 25, kde R^2 je methyl, a R^8 je 4-methylsulfonamidofenyl.

27. Použití podle nároku 26, kde sloučenina je vybrána ze skupiny zahrnující

4,5-dihydro-4-methyl-1-fenyl-3- $\square$ (4-methansulfonamidofenoxymethyl)-1H-thieno $\square$ 2,3-e $\square$ -2,4-diazepin a

4,5-dihydro-4-methyl-1-fenyl-3- $\square$ 2-(4-methansulfonamidofenylethyl)-1H-thieno $\square$ 2,3-e $\square$ -2,4-diazepin.

28. Směs pro léčení srdeční arytmie u pacientů se zhoršenou ventrikulární funkcí nebo městnavým selháním srdce, vyznačená tím, že obsahuje antiarytmicky účinné množství sloučeniny obecného vzorce uvedeného v kterémkoli z nároků 18 až 27, spolu s farmaceuticky vhodným nosičem, adjuvancem nebo excipientem.

Zastupuje: JUDr. Ivan Koreček