



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

249148
(11) (B2)

(22) Přihlášeno 16 01 85

(21) (PV 6106-85)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 19 01 84
(225/84), od 29 06 84 (3149/84)
a od 26 10 84 (5123/84) Švýcarsko

(40) Zveřejněno 12 06 86

(45) Vydáno 15 03 88

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 487/04
C 07 D 495/14

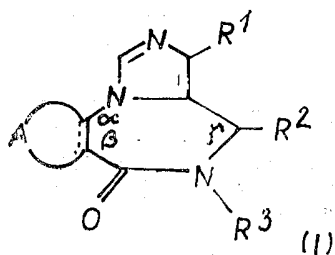
(72) Autor vynálezu HUNKELER WALTER dr., MAGDEN, KYBURZ EMILIO dr., REINACH
(Švýcarsko)
(73) Majitel patentu F. HOFFMANN-LA ROCHE AND CO., AKTIENGESELLSCHAFT, BASILEJ
(Švýcarsko)

(54) Způsob výroby nových derivátů imidazodiazepinu

1

Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů imidazodiazepinu.

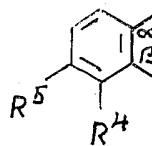
Bylo zjištěno, že nové deriváty imidazodiazepinu obecného vzorce I



v němž

A společně s oběma atomy uhlíku označenými písmeny α a β znamenají některou ze skupin (1), (2), (3) a (4)

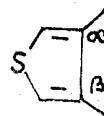
2



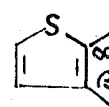
(1)



(2)



(3)



(4)

a přerušovaná čára v případech vzorců (1), (2) a (4) označuje přítomnost dvojné vazby,

R¹ znamená 5člennou, aromatickou, přes

atomu uhlíku vázanou heterocyklickou skupinou, která obsahuje atom kyslíku, atomy

síry nebo skupinu NR^8 , ve které R^8 zna-

mená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, a popřípadě ještě jeden nebo dva atomy dusíku jako členy kruhu nebo 5člennou, aromatickou, přes atom dusíku vázanou heterocyklickou skupinu, která popřípadě obsahuje ještě jeden nebo dva přídavné atomy dusíku, jako členy kruhu, přičemž obě tyto skupiny jsou popřípadě na jednom atomu uhlíku substituovány alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinou se 3 až 6 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinou, fenylovou skupinou, aminoskupinou, alkylaminoskupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, alkoxyalkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku v alkylové i alkoxylové části nebo hydroxyskupinou,

R^2 znamená atom vodíku a

R^3 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo

R^2 a R^3 znamenají společně dimethylenovou skupinu, trimethylenovou skupinu nebo propenylenovou skupinu,

R^4 a R^5 znamenají atom vodíku, atom halogenu, trifluormethylovou skupinu, kyano skupinu, nitroskupinu, aminoskupinu nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, přičemž sloučeniny vzorce I mají, pokud jde o atom uhlíku označený písmenem „γ“, konfiguraci (S) nebo (R,S), jestliže R^2 a R^3 znamenají společně dimethylenovou skupinu, trimethylenovou skupinu nebo propenylenovou skupinu, a jejich farmaceuticky použitelné adiční soli s kyselinami, mají cenné farmakodynamické vlastnosti.

Předmětem předloženého vynálezu je dále popsán způsob výroby sloučenin shora uvedeného a definovaného obecného vzorce I a jejich farmaceuticky použitelných adičních solí s kyselinami.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky použitelné adiční soli s kyselinami se mohou používat jako účinné složky léčiv.

Výraz „alkylová skupina“ označuje přímé nebo rozvětvené nasycené uhlovodíkové skupiny s 1 až 7 atomy uhlíku, jako je skupina methylová, skupina ethylová, skupina n-propylová, skupina isopropylová, skupina n-butylová, skupina sek.butylová, skupina terc.butylová apod.

Výraz „cykloalkylová skupina“ označuje cyklické nasycené uhlovodíkové skupiny, jako je cyklopropylová skupina apod., které obsahují 3 až 7 atomů uhlíku.

Výraz „alkoxy skupina“ označuje alkylové skupiny vázané přes atom kyslíku, které obsahují 1 až 7 atomů uhlíku, jako je například methoxyskupina, ethoxyskupina, isopropoxyskupina apod.

Výraz „alkoxyalkylová skupina“ označu-

je skupiny obsahující v alkylové i alkoxylové části 1 až 7 atomů uhlíku, jako je methoxymethylová skupina apod.

Výraz „5členná aromatická heterocyklická skupina“ znamená:

a) 5člennou, aromatickou, přes atom uhlíku, výhodně přes atom uhlíku sousedící s heteroatomem, vázanou heterocyklickou skupinu, která obsahuje atom kyslíku, a-

tom síry nebo skupinu NR^8 , ve které R^8

znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, a popřípadě ještě jeden nebo dva atomy dusíku, jako členy kruhu, například 5-isoxazolylovou skupinu, 2-thiazolylovou skupinu, 2-imidazolylovou skupinu, 1,2,4-oxadiazol-3-ylou skupinu, 1,2,4-oxadiazol-5-ylou skupinu, 1,3,4-oxadiazol-2-ylou skupinu, 1,2,5-oxadiazol-3-ylou skupinu, 1,3,4-thiadiazol-2-ylou skupinu nebo 1,2,4-triazol-3-ylou skupinu nebo

b) 5člennou, aromatickou, přes atom dusíku vázanou heterocyklickou skupinu, která popřípadě ještě obsahuje jeden nebo dva přídavné atomy dusíku jako členy kruhu, například 1-pyrrolylovou skupinu nebo 1,3,4-triazol-1-ylou skupinu.

Tyto aromatické, heterocyklické skupiny mohou být nesubstituovány nebo mohou být na jednom atomu uhlíku substituovány alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinou se 3 až 6 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinou, fenylovou skupinou, aminoskupinou, alkylaminoskupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, alkoxyalkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku v alkylové i alkoxylové části, nebo hydroxyskupinou, přičemž u skupin substituovaných hydroxyskupinou je možná keto-enolová tautomerie.

R^1 znamená výhodně 5člennou, aromatickou, heterocyklickou skupinu, která obsahuje jeden atom kyslíku nebo jeden atom síry a jeden nebo dva atomy dusíku jako členy kruhu a je popřípadě substituována alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinou se 3 až 6 atomy uhlíku nebo trifluormethylovou skupinou a výhodně je vázána přes atom uhlíku, který sousedí se dvěma heteroatomy.

Při zvláště výhodném provedení postupu podle vynálezu se připravují sloučeniny obecného vzorce I, v němž R^1 znamená popřípadě alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku nebo cykloalkylovou skupinou se 3 až 6 atomy uhlíku substituovanou 1,2,4-oxadiazol-3-ylou skupinu, 1,2,4-oxadiazol-5-ylou skupinu nebo 1,3,4-oxadiazol-2-ylou skupinu, přičemž jako zvláště výhodné možnosti významu uvedeného symbolu nutno uvést 3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-ylou skupinu a 3-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-ylou skupinu.

Výhodně znamená symbol R^2 atom vodí-

ku a R^3 alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo R^2 a R^3 znamenají společně dimethylenovou skupinu nebo trimethylenovou skupinu. Jestliže R^2 a R^3 znamenají společně dimethylenovou skupinu nebo trimethylenovou skupinu, pak mají odpovídající sloučeniny vzorce I ve vztahu na atom uhlíku, který je označen písmenem γ , výhodně (S)-konfigurací.

Jestliže symbol A znamená skupinu vzorce (1), pak R^4 znamená výhodně atom vodíku, atom halogenu nebo trifluormethylovou skupinu a R^5 znamená výhodně atom vodíku nebo atom halogenu.

V rámci předloženého vynálezu je zcela zvláště výhodným zástupcem skupiny látek, která je definována obecným vzorcem I:

7-chlor-3-
-(3-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-
-5,6-dihydro-5-methyl-4H-imidazo-
[1,5-a][1,4]benzodiazepin-6-on.

Dalšími zvláště výhodnými sloučeninami vzorce I, vyráběnými postupem podle vynálezu, jsou následující sloučeniny:

(S)-8-chlor-7-fluor-11,12,13,13a-
-tetrahydro-1-(3-methyl-1,2,4-
-oxadiazol-5-yl)-9H-imidazo-
[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]-
benzodiazepin-9-on,

(S)-8-brom-11,12,13,13a-
-tetrahydro-1-(3-methyl-1,2,4-
-oxadiazol-5-yl)-9H-imidazo-
[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]-
benzodiazepin-9-on,

(S)-8-chlor-11,12,13,13a-
-tetrahydro-1-(3-methyl-1,2,4-
-oxadiazol-5-yl)-9H-imidazo-
[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]-
benzodiazepin-9-on,

(S)-8-chlor-12,12a-dihydro-1-
-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-
-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo-
[1,5-a][1,4]benzodiazepin-9-on,

(S)-12,12a-dihydro-1-
-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-
-8-(trifluormethyl)-9H,11H-azeto-
[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]-
benzodiazepin-9-on,

(S)-8-chlor-1-
-(3-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-
-12,12a-dihydro-9H,11H-azeto-
[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]-
benzodiazepin-9-on,

(S)-8-chlor-1-
-(3-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-
-11,12,13,13a-tetrahydro-9H-imidazo-
[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]-
benzodiazepin-9-on a

3-(3-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-
-8-fluor-5,6-dihydro-5-methyl-4H-
-imidazo[1,5-a][1,4]-
benzodiazepin-6-on.

Dalšími výhodnými sloučeninami vyráběnými postupem podle vynálezu jsou následující sloučeniny vzorce I:

(R,S)-8-chlor-12,12a-dihydro-1-
-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-
-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo-
[1,5-a][1,4]benzodiazepin-9-on,

8-fluor-5,6-dihydro-5-methyl-3-
-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-
-4H-imidazo[1,5-a][1,4]-
benzodiazepin-6-on,

7-chlor-5,6-dihydro-5-methyl-3-
-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-
-4H-imidazo[1,5-a][1,4]-
benzodiazepin-6-on,

(R,S)-7-fluor-11,12,13,13a-
-tetrahydro-1-(3-methyl-1,2,4-
-oxadiazol-5-yl)-9H-imidazo-
[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]-
benzodiazepin-9-on,

(S)-8-chlor-11,12,13,13a-
-tetrahydro-1-(5-methyl-1,2,4-
-oxadiazol-3-yl)-9H-imidazo-
[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]-
benzodiazepin-9-on,

(S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-1-
-(3-isopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-
-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c]-
[1,4]benzodiazepin-9-on,

(R,S)-8-chlor-12,12a-dihydro-1-
-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-
-9H,11H-azeto[2,1-c][1,4]-
benzodiazepin-9-on,

(S)-8-chlor-12,12a-dihydro-1-
-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-
-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo-
[1,5-a][1,4]benzodiazepin-9-on,

(S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-1-
-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-
-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo-
[2,1-c][1,4]benzodiazepin-9-on,

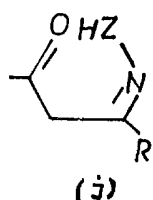
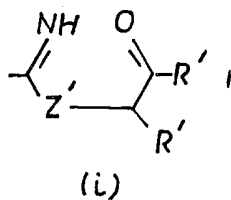
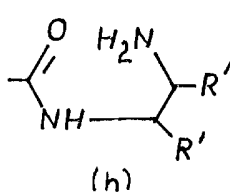
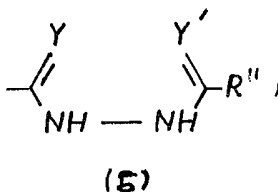
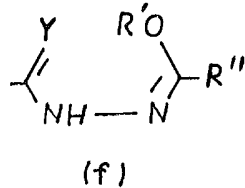
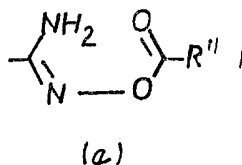
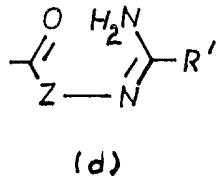
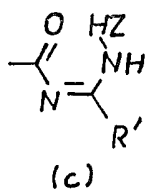
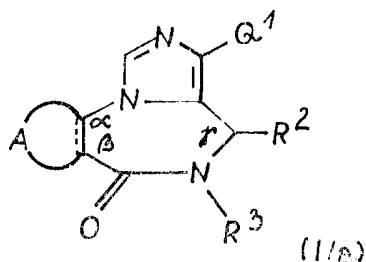
(S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-1-
-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-
-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo-
[2,1-c][1,4]benzodiazepin-9-on,

(S)-8-chlor-1-
-(5-ethyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-
-11,12,13,13a-tetrahydro-9H-imidazo-
[1,5-a]pyrrolo[2,1-c]-
benzodiazepin-9-on a

(S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-1-[5-(trifluormethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]-benzodiazepin-9-on.

Nehledě na shora uvedené sloučeniny, které jsou označeny jako výhodné, se předložený vynález zvláště týká způsobu výroby sloučenin obecného vzorce I, v němž R^1 neznámá ani v poloze 3 alkylovou skupinou s 1 až 3 atomy uhlíku substituovanou 1,2,4-oxadiazol-5-ylovou skupinu, ani v poloze 5 alkylovou skupinou s 1 až 3 atomy uhlíku substituovanou 1,2,4-oxadiazol-3-ylovou skupinu, jestliže A znamená skupinu vzorce (1), R^2 znamená vodík, R^3 znamená vodík nebo methylovou skupinu, jeden ze symbolů R^4 a R^5 znamená vodík a druhý z těchto symbolů znamená atom vodíku, chloru, fluoru nebo nitroskupinu.

Sloučeniny shora uvedeného a definovaného obecného vzorce I a jejich farmaceuticky použitelné adiční soli s kyselinami se mohou vyrábět za použití o sobě známých výchozích sloučenin obecného vzorce IIa



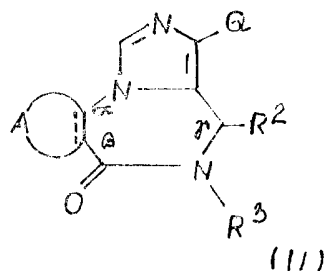
v němž

Q^1 znamená skupinu $-C\equiv N$, $-NH_2$, $-CONH_2$ nebo $-COX$ a

X znamená odštěpitelnou skupinu a

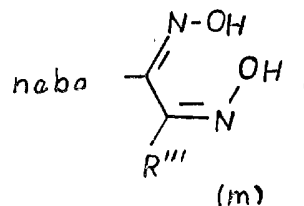
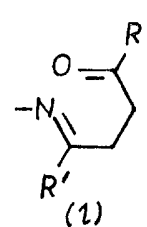
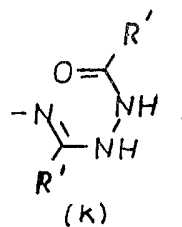
R^2 , R^3 a A mají shora uvedený význam, pomocí o sobě známých a každému odborníkovi běžných metod. S ohledem na požadovanou sloučeninu vzorce I v úvahu přicházející výběr vhodných výchozích látek, reakčních činidel a reakčních podmínek nečiní odborníkovi žádné potíže.

Zvláště pak se mohou sloučeniny obecného vzorce I vyrábět cyklizací sloučenin obecného vzorce II



v němž

R^2 , R^3 a A mají shora uvedený význam a Q znamená skupinu vzorce



příčemž

Y a Y' znamenají atom kyslíku nebo atom síry,

Z znamená atom kyslíku nebo skupinu $-\text{NR}^8$, ve které

R^8 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

Z' znamená atom síry nebo skupinu $-\text{NH}-$,

R znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, alkoxyalkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v alkylové i alkoxylové části nebo hydroxyskupinu,

R' znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, alkoxyalkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v alkylové i alkoxylové části nebo fenylovou skupinu,

R'' znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, alkoxyalkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v alkylové i alkoxylové části, trifluormethylou skupinu nebo fenylovou skupinu a

R''' znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxyalkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v alkylové i alkoxylové části, a získaná sloučenina se popřípadě dehydrogenuje, načež se získaná sloučenina vzorce I popřípadě převede na farmaceuticky použitelnou adiční sůl s kyselinou.

Cyklizaci je možno rovněž provádět o sobě známými metodami. Volba vhodné metody závisí přitom na povaze sloučeniny, která se podrobuje cyklizaci. Jedna metoda spočívá například v tom, že se odpovídající sloučenina obecného vzorce II zahřívá na teplotu až asi 150°C , přičemž v tomto případě není bezpodmínečně potřebná přítomnost rozpouštědla. Jiné ze zde zmíněných sloučenin obecného vzorce II se mohou cyklizovat za použití kyseliny v rozpouštědle nebo ve směsi rozpouštědel při teplotách od asi teploty místnosti až do asi 150°C . Zvláště výhodnou kyselinou je kyselina octová, která může současně sloužit jako rozpouštědlo. Podle použité sloučeniny obecného vzorce II je možno cyklizaci provádět však také pomocí silné báze, jako například 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-enu, v inertním organickém rozpouštědle při zvýšené teplotě. Vhodnými rozpouštědly jsou například N,N-dimethylformamid a nižší alkoholy, jako n-butanol. V tomto případě se výhodně pracuje při teplotě varu reakční směsi. Určité ze zde uvedených sloučenin obecného vzorce II cyklizují samovolně a nemohou se používat v izolovaném stavu. V jiných případech se ukázalo rovněž výhodným přímo cyklizovat, popřípadě nechat cyklizovat sloučeniny obecné-

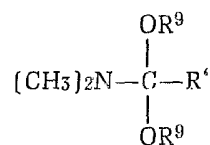
ho vzorce II, i když jsou samy o sobě izolovatelné, bez izolace z reakční směsi, ve které byly vyrobeny.

Vždy podle použité sloučeniny obecného vzorce II se získá cyklizační produkt s parciálně nenasyceným heterocyklem, který se poté musí ještě dehydrogenovat. V úvahu přitom přicházejí dehydrogenační činidla, která jsou pro takové účely obvyklá. Jako příklady lze uvést oxid manganičitý v acetonu nebo pyridinu (teplota: 20 až 80 stupňů Celsia), peroxid niklu ve vroucím cyklohexanu a síru ve vroucím xylenu.

Je-li to žádoucí, je možno sloučeninu vzorce I převádět na farmaceuticky použitelnou adiční sůl s kyselinou. Výroba takových farmaceuticky použitelných adičních solí s kyselinami se provádí pomocí obvyklých metod. V úvahu přitom přicházejí jak soli s anorganickou, tak i soli s organickou kyselinou, například hydrochloridy, hydrobromidy, sulfáty, methansulfonáty, p-toluensulfonáty, oxaláty, maleináty apod.

Sloučeniny obecného vzorce II jsou nově a mohou se vyrábět o sobě známými metodami, a to následujícím způsobem:

Sloučenina obecného vzorce II, v němž Q znamená skupinu vzorce (c), se může vyrábět například tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce IIa, v němž Q^1 znamená skupinu $-\text{CONH}_2$, se sloučeninou obecného vzorce VI



(VI)

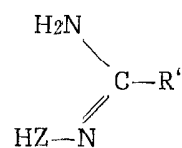
v němž

R^9 znamená alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku a

R' má shora uvedený význam, a na získaný produkt, tj. na sloučeninu odpovídající obecnému vzorci II, v němž ale Q znamená skupinu

$-\text{CON}=\text{C}(\text{R}')-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, se působí hydroxylaminem, hydrazinem nebo nižším alkylhydrazinem.

Sloučenina obecného vzorce II, v němž Q znamená skupinu vzorce (d), se může vyrábět například tím, že se na sloučeninu obecného vzorce IIa, v němž Q^1 znamená skupinu $-\text{COX}$, a X znamená odštěpitelnou skupinu, například atom halogenu nebo 1-imidazolylovou skupinu, působí sloučeninou obecného vzorce VII



(VII)

v němž

Z a R' mají shora uvedený význam.

Sloučeninu obecného vzorce II, v němž Q znamená skupinu vzorce (e), je možno vyrábět tak, že se například na sloučeninu obecného vzorce IIa, v němž Q¹ znamená skupinu —CN, působí hydroxylaminem a získaná sloučenina odpovídající obecnému vzorci II, v němž ale Q znamená skupinu —C(NH₂)=NOH, se uvádí v reakci s reaktivním derivátem karboxylové kyseliny obecného vzorce VIIa

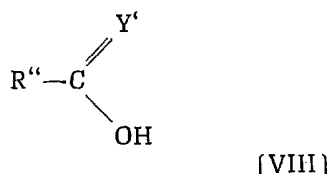


v němž

R'' má shora uvedený význam, například s odpovídajícím anhydridem nebo chloridem kyseliny.

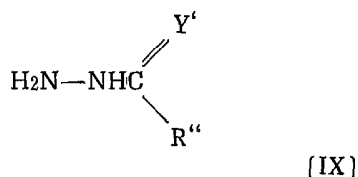
Sloučenina obecného vzorce II, v němž Q znamená skupinu vzorce (f), se může vyrábět například tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce IIa, v němž Q¹ znamená shora uvedenou skupinu —COX, s hydrazinem, a získaná sloučenina odpovídající obecnému vzorci II, v němž ale Q znamená skupinu —CONH—NH₂, se pak nechá reagovat s tri(nižší)alkylortho-esterem karboxylové kyseliny shora uvedeného obecného vzorce VIIa.

Sloučenina obecného vzorce II, v němž Q znamená skupinu vzorce (g), se může vyrábět tak, že se například nechá reagovat sloučenina odpovídající obecnému vzorci II, v němž ale Q znamená shora uvedenou skupinu —CONH—NH₂, s činidlem zavádějícím síru, jako se sirníkem fosforečným nebo s 2,4-bis-(p-methoxyfenyl)-1,3,2,4-dithiadifosfetan-2,4-disulfidem, a popřípadě nebo s reaktivním derivátem karboxylové kyseliny obecného vzorce VIII



v němž

R'' a Y' mají shora uvedené významy, nebo tak, že se na sloučeninu obecného vzorce IIa, v němž Q¹ znamená shora uvedenou skupinu —COX, působí sloučeninou obecného vzorce IX

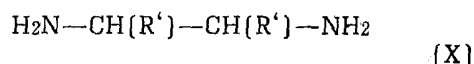


v němž

R'' a Y' mají shora uvedený význam, a popřípadě se na získanou sloučeninu od-

povídající obecnému vzorci II, v němž ale Q znamená skupinu —CONHNHC(R'')=Y' a R'' a Y' mají shora uvedený význam, působí činidlem zavádějícím síru, jako sirníkem fosforečným nebo 2,4-bis-(p-methoxyfenyl)-1,3,2,4-dithiadifosfetan-2,4-disulfidem.

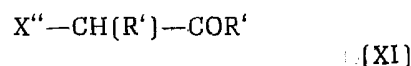
Sloučeninu obecného vzorce II, v němž Q znamená skupinu vzorce (h), je možno vyrábět tím, že se na sloučeninu obecného vzorce IIa, v němž Q¹ znamená shora uvedenou skupinu —COX, působí 1,2-diaminem obecného vzorce X



v němž

R' má shora uvedený význam.

Sloučeninu obecného vzorce II, v němž Q znamená skupinu vzorce (i), je možno vyrábět tím, že se sloučenina obecného vzorce IIa, v němž Q¹ znamená shora uvedenou skupinu —CN, převede působením thioacetamidu na sloučeninu odpovídající obecnému vzorci II, v němž ale Q znamená skupinu —C(NH₂)=S, popřípadě tím, že se sloučenina odpovídající obecnému vzorci II, v němž ale Q znamená shora uvedenou skupinu —C(NH₂)=NOH, převede katalytickou redukcí na Raneyově niklu na sloučeninu obecného vzorce II, v němž Q znamená skupinu —C(NH₂)=NH, a na získanou sloučeninu se potom působí α-halogenkarbonylderivátem obecného vzorce XI

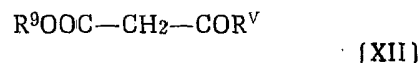


v němž

X'' znamená atom halogenu a

R' má shora uvedený význam.

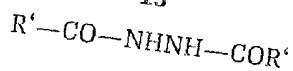
Sloučenina obecného vzorce II, v němž Q znamená skupinu vzorce (j), se může vyrábět tak, že se na sloučeninu obecného vzorce IIa, v němž Q¹ znamená shora uvedenou skupinu —COX, působí aniontem sloučeniny obecného vzorce XII



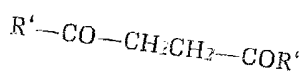
v němž

R⁹ a R^V mají shora uvedený význam, a po hydrolýze skupiny —COOR⁹ a dekarboxylaci získaná sloučenina odpovídající obecnému vzorci II, v němž ale Q znamená skupinu —CO—CH₂—COR^V, kde R^V má shora uvedený význam, se nechá reagovat s hydroxylaminem, hydrazinem nebo nižším alkylhydrazinem.

Sloučeninu obecného vzorce II, v němž Q znamená skupinu vzorce (k) nebo (l), je možno vyrobit tím, že se na sloučeninu obecného vzorce IIa, v němž Q¹ znamená skupinu —NH₂, působí sloučeninou obecného vzorce XIV



popřípadě XV



v nichž

R' má shora uvedený význam.

Sloučeninu obecného vzorce II, v němž Q znamená skupinu vzorce (m), je možno vyrábět tím, že se sloučenina odpovídající obecnému vzorci II, v němž ale Q znamená skupinu $-COCH_2R''$ a R'' má shora uvedený význam, oxiduje působením oxidačního činidla, jako oxidu mangančitého, v α -poloze ke karbonylové skupině, a získaná sloučenina odpovídající obecnému vzorci II, v němž ale Q znamená skupinu $-COCO-R''$ a R'' má shora uvedený význam, se nechá reagovat s hydroxylaminem.

Jak již bylo shora uvedeno, není nutné (a v určitých případech není ani možné) izolovat sloučeninu obecného vzorce II. Často se ukázalo účelným tyto sloučeniny přímo cyklizovat popřípadě nechat cyklizovat bez předchozí izolace z reakční směsi, ve které byly tyto sloučeniny vyrobeny. Sloučeniny obecného vzorce II jsou nově. Četné z dále uvedených příkladů obsahují podrobnější údaje, které se týkají přípravy těchto nových sloučenin obecného vzorce II.

Sloučeniny obecného vzorce IIa jsou — jak již bylo výše uvedeno — o sobě známými sloučeninami. Dosud nepopsané sloučeniny obecného vzorce IIa se mohou vyrábět analogicky jako známí zástupci této skupiny sloučenin. Četné z dále uvede-ných příkladů obsahují rovněž podrobnější údaje týkající se přípravy sloučenin obecného vzorce IIa.

Jak již bylo shora uvedeno jsou sloučeniny obecného vzorce I nové. Tyto sloučeniny mají mimořádně cenné farmakodynamické vlastnosti a mají jen nepatrnou toxicitu. Jako společný znak mají uvedené slou-

čeniny výraznou afinitu k centrálním benzodiazepinovým receptorům a mají výrazně anxiolytické, antikonvulsivní, svalově relaxační a sedativně-hypnotické vlastnosti.

Afinita sloučenin obecného vzorce I k centrálním benzodiazepinovým receptorům byla zjištěna metodou popsanou v Life Science 20, 2101—2110 (1977) a Science 19, 849—851 (1977). Podle této metody se zjišťuje potlačení vazby tritiovaného diazepamu na specifické benzodiazepinové receptory v mozkové kůře pomocí příslušných testovaných látek. Jako IC₅₀ (50% inhibice příslušné testované látky, která způsobí 50% potlačení specifické vazby tritiovaného diazepamu na specifické benzodiazepinové receptory mozkové kůry.

Centrální vlastnosti sloučenin obecného vzorce I vyráběných postupem podle vynálezu se mohou prokázat například v dále popsaném a pro vyjádření antikonvulsivních vlastností obecně známém antipentetrazolovém testu.

Při tomto pokusu na zvířeti se aplikuje samičím exemplářům krys o hmotnosti 60 až 80 g orálně testovaná sloučenina a o 30 minut později se i. p. aplikuje 120 mg/kg Pentetrazolu, který u nechráněných pokusných zvířat vyvolává 1 až 4 minuty po injekci emprostotonus a tonické křeče předních nebo/a zadních končetin. Na jednu dávku testované látky se používá 10 pokusných zvířat. Po spočítání chráněných pokusných zvířat se zjišťuje hodnota ED₅₀ metodou probitů. ED₅₀ je tou dávkou, která chrání 50 % pokusných zvířat před křečovým postižením, které bylo způsobeno aplikací Pentetrazolu.

V následující tabulce jsou shrnuty výsledky, které byly dosaženy za použití reprezentativních zástupců skupiny sloučenin, která je definována obecným vzorcem I ve shora popsáných pokusech. Kromě toho obsahuje tabulka údaje týkající se akutní toxicity některých z těchto sloučenin (DL₅₀ v mg/kg při jednorázovém orálním podání myším).

Sloučenina obecného vzorce I, v němž znamenají

R¹

R²

R³

R⁴

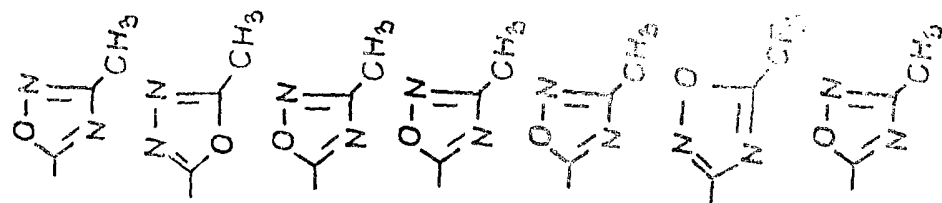
R⁵

konfi-
gurace

IC₅₀
(nM/l)

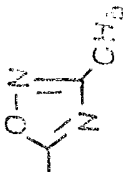
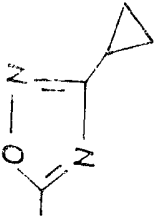
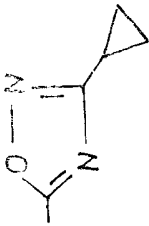
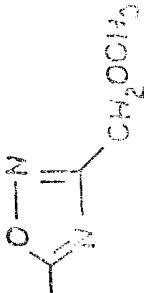
antipente-
trazolový
test, ED₅₀
v mg/kg
p. o.

toxická DL₅₀
v mg/kg p. o.



—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	Cl	H	(S)	2,3	0,08	2 000—4 000
—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	Cl	H	(S)	8,4	2,7	312— 625
—CH ₃	Cl	H	—	3,9	0,43	1 250—2 500
—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	Br	H	(S)	2,1	0,068	2 500—5 000
—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	Cl	F	(S)	5,2	0,082	1 250—2 500
—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	Cl	H	(S)	9,6	1,2	—
—CH ₂ CH ₂ —	CF ₃	H	(S)	3,7	0,021	—

Sloučenina obecného vzorce I, v němž znamenají

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	konfi- gurace	IC ₅₀ (nM/l)	antipente- trazolový test, ED ₅₀ v mg/kg p. o.	toxická DL ₅₀ v mg/kg p. o.
		—CH ₂ CH ₂ —	Cl	H	(R,S)	10	0,32	—
	H	—CH ₃	Cl	H	—	4,5	0,034	—
		—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	Cl	H	(S)	2,2	0,20	1 250—2 500
	H	—CH ₃	H	F	—	5,6	0,23	—
		—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	Cl	H	(S)	5,2	0,39	—

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

Za účelem přípravy farmaceutických přípravků se mohou sloučeniny vyráběné podle tohoto vynálezu zpracovávat spolu s farmaceuticky inertními, anorganickými nebo organickými nosnými látkami. Jako takové nosné látky se mohou používat pro tablety, lakované tablety, dražé a tvrdé želatinové kapsle, například laktosa, kukuřičný škrob nebo jeho deriváty, mastek, kyselina stearová nebo její soli apod. Pro měkké želatinové kapsle jsou vhodné jako nosné látky například rostlinné oleje, vosky, tuky, polopevné a kapalné polyoly apod. Podle skupenství účinné látky však nejsou pro měkké želatinové kapsle zapotřebí vůbec žádné nosné látky. Pro přípravu roztoků nebo sirupů se hodí jako nosné látky například voda, polyoly, sacharosa, invertní cukr, glukosa apod. Pro injekční roztoky se hodí jako nosné látky například voda, alkoholy, polyoly, glycerin, rostlinné oleje apod. Pro čípky se hodí jako nosné látky například přírodní nebo ztužované oleje, vosky, tuky, polokapalné nebo kapalné polyoly apod.

Farmaceutické přípravky mohou kromě toho obsahovat ještě konzervační prostředky, pomocná rozpouštědla, stabilizátory, smáčedla, emulgátory, sladidla, barviva, aromatizující prostředky, soli k ovlivňování osmotického tlaku, pufrů, povlékací prostředky a antioxidační prostředky. Tyto přípravky mohou rovněž obsahovat také ještě další terapeuticky cenné látky.

Jak již bylo shora uvedeno týká se předložený vynález rovněž léčiv, která obsahují sloučeninu vzorce I nebo její farmaceuticky použitelnou adiční sůl s kyselinou. Vynález se rovněž týká způsobu přípravy takových léčiv. Tento postup spočívá v tom, že se jedna nebo více sloučenin vzorce I nebo jejich farmaceuticky použitelné adiční soli s kyselinami a popřípadě jedna nebo několik dalších terapeuticky cenných látek převede na galenickou aplikační formu.

Jak již bylo shora uvedeno, mohou se sloučeniny vzorce I a jejich farmaceuticky použitelné adiční soli s kyselinami používat k léčení popřípadě k profylaxi chorob a to zejména k odstranění křečových stavů a stavů strachu. Dávka se může pohybovat v širokých mezích a lze ji v každém individuálním případě přizpůsobit daným okolnostem. Obecně se při perorální aplikaci

používá denní dávky od asi 0,01 mg do 100 miligramů.

Následující příklady slouží k bližšímu objasnění předloženého vynálezu, jeho rozsah však v žádném směru neomezuje.

Příklad 1

a) 14,5 g (47,7 mmol) (S)-8-chlor-12,12a-dihydro-9-oxo-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-1-karboxylové kyseliny se suspenduje v 55 ml N,N-dimethylformamidu, načež se po částech přidá 10,3 g (63,5 mmol) 1,1'-karbonyldiimidazolu a reakční směs se potom míchá 1 hodinu při teplotě místnosti a 1,5 hodiny při teplotě 50 °C. Potom se reakční směs vylije na 250 ml vody a čtyřikrát se extrahuje methylenchloridem. Spojené organické extrakty se třikrát promyje vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Za účelem čištění se pak zbytek nechá vykrystalovat z ethylacetátu. Získá se 1-[(S)-8-chlor-12,12a-dihydro-9-oxo-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-1-yl]karbonyl,imidazolu o teplotě roztoku 223 až 225 °C.

b) K suspenzi 14,86 g (42 mmol) 1-[(S)-8-chlor-12,12a-dihydro-9-oxo-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-1-yl]karbonyl,imidazolu ve 40 ml N,N-dimethylformamidu se přidá 7,3 ml (asi 96 mmol) 25% vodného roztoku amoniaku a směs se potom míchá po dobu 30 minut při teplotě místnosti. Reakční směs se potom vylije na 220 ml vody, po 1 hodině se směs zfiltruje, zbytek na filtru se promyje vodou a vysuší se ve vakuu. Získá se (S)-8-chlor-12,12a-dihydro-9-oxo-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-1-karboxamid o teplotě tání nad 300 °C.

c) Ke směsi 10 g (33 mmol) (S)-8-chlor-12,12a-dihydro-9-oxo-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-1-karboxamidu a 35 ml N,N-dimethylformamidu se přidá 21 ml (135,5 mmol) dimethylacetalu N,N-dimethylacetamidu a reakční směs se míchá po dobu 2 hodin při teplotě 115 °C. Potom se hnědý roztok odpaří k suchu.

d) Zbytek [obsahující (R,S)-derivát vzorce II, v němž Q znamená skupinu $-\text{CON}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{N}(\text{CH}_3)_2$, R^2 a R^5 znamenají společně dimethylenovou skupinu, R^4 znamená chlor a R^5 znamená atom vodíku] se rozpustí ve směsi 12 ml vody, 12 ml 4 N roztoku hydroxidu sodného a 46 ml dioxanu, potom se přidá 3,2 g (46 mmol) hydrochloridu hydroxylaminu a 64 ml ledové kyseliny octové a reakční směs se míchá 1 hodinu při teplotě 90 °C. Reakční směs se potom zředí 170 ml vody, čtyřikrát se extrahuje methylenchloridem, organické extrakty se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se. Surový produkt se chromatografu-

je za použití směsi methylenchloridu a acetonu v poměru 9 : 1 jako elučního činidla na silikagelu a potom se produkt třikrát překrystaluje z N,N-dimethylformamidu. -methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-9-on o teplotě tání 236 až 237 °C.

Příklad 2

a) Směs 40 g (131,9 mmol) ethyl-8-fluor-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxylátu, 5,9 g (147,5 mmol) hydroxidu sodného, 250 mililitrů ethanolu a 200 ml vody se zahřívá po dobu 15 minut k varu pod zpětným chladičem. Směs se potom zneutralizuje přidáním 36,8 ml (147,5 mmol) 4 N roztoku chlorovodíkové kyseliny, ethanol se oddestiluje ve vakuu, zbytek se zředí asi 200 mililitry vody a ochladí se asi na 5 °C. Potom se reakční produkt odfiltruje, promyje se vodou a vysuší se ve vysokém vakuu při teplotě 80 až 90 °C. Získá se 8-fluor-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxylová kyselina o teplotě rozkladu 280 °C.

b) 13,76 g (50 mmol) 8-fluor-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny se suspenduje ve 100 ml N,N-dimethylformamidu, načež se k suspenzi po částech přidá 20,6 g (123 mmol) 1,1'-karbonyldiimidazolu a reakční směs se míchá po dobu 6 hodin při teplotě 70 až 80 °C. Potom se reakční směs vylíje do 250 ml vody, po jedné hodině se směs zfiltruje, zbytek na filtru se promyje vodou a vysuší se ve vysokém vakuu při teplotě 85 °C. Získá se 1-/8-fluor-5,8-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-yl/karboxyl-imidazol o teplotě rozkladu 295 až 296 °C.

c) 15 g (46,1 mmol) 1-/8-fluor-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-yl/karboxyl-imidazolu se suspenduje v 75 ml N,N-dimethylformamidu a potom se k získané suspenzi přidá 7,8 ml (102 mmol) 25% vodného roztoku amoniaku, směs se míchá po dobu 0,75 hodiny při teplotě místnosti a poté se vylíje do 300 ml vody. Po jedné hodině se reakční směs zfiltruje, zbytek na filtru se promyje vodou a vysuší se ve vakuové sušárně při teplotě 85 °C. Získá se 8-fluor-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxamid o teplotě tání 272 až 273 °C.

d) 5,48 g (20 mmol) 8-fluor-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxamidu se suspenduje v 15 ml N,N-dimethylformamidu, načež se k získané suspenzi přidá 5,6 ml (36 mmol) dimethylacetalu N,N-dimethylacetamidu, reakční směs se míchá po dobu 1 hodiny při teplotě 115 °C a k získanému roztoku se potom přidá 5 ml toluenu a 40 mililitrů diethyletheru. Potom se směs o-

chladí na asi 5 °C, po odfiltrování se produkt promyje diethyletherem a vysuší se ve vakuu při teplotě 80 °C.

e) K takto získanému meziproductu (tj. sloučenině obecného vzorce II, v němž Q znamená skupinu $-\text{CON}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{N}(\text{CH}_3)_2$, R^2 znamená atom vodíku, R^3 znamená methylovou skupinu, R^4 znamená atom vodíku a R^5 znamená fluor) se postupně přidá 6,6 mililitru vody, 6,6 ml 4 N roztoku hydroxidu sodného, 25 ml dioxanu, 7,81 g (26 mmol) hydroxylamin-hydrochloridu a 35 ml ledové kyseliny octové a potom se reakční směs míchá po dobu 20 minut při teplotě 90 °C. Po přidání 120 ml vody se reakční směs ochladí asi na 0 °C, zfiltruje se, zbytek na filtru se promyje vodou a vysuší se ve vakuu při teplotě 80 °C. Surový produkt se chromatografuje na silikagelu za vymývání ethylacetátem a potom se překrystaluje ze směsi methylenchloridu a ethylacetátu. Získá se 8-fluor-5,6-dihydro-5-methyl-3-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-6-on o teplotě tání 244 až 245 °C.

Příklad 3

a) Směs 37,3 g (116,6 mmol) ethyl-7-chlor-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxylátu, 5,276 g (131,9 mmol) hydroxidu sodného, 150 ml ethanolu a 100 ml vody se zahřívá po dobu 15 minut k varu pod zpětným chladičem. Směs se potom zneutralizuje přidáním 132 ml 1 N roztoku chlorovodíkové kyseliny, ethanol se oddestiluje ve vakuu a zbytek se zředí 100 ml vody. Směs se ochladí asi na 0 °C, zfiltruje se, zbytek na filtru se promyje vodou a vysuší se ve vysokém vakuu při teplotě 80 °C. Získá se 7-chlor-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-1-karboxylová kyselina o teplotě rozkladu 283 až 284 °C.

b) 7,3 g (25 mmol) 7-chlor-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny se suspenduje v 50 ml N,N-dimethylformamidu, načež se přidá 5,67 g (34 mmol) 1,1'-karbonyldiimidazolu a reakční směs se míchá ještě 0,75 hodiny při teplotě místnosti a potom po dobu 2 hodin při teplotě 60 stupňů Celsia. Potom se reakční směs vylíje do 100 ml vody, po jedné hodině se směs zfiltruje, zbytek na filtru se promyje vodou a potom se vysuší ve vysokém vakuu při teplotě 80 °C. Získá se 1-/7-chlor-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-yl/karboxyl-imidazol o teplotě rozkladu 242 až 244 °C.

c) 7 g (20,5 mmol) 1-/7-chlor-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-yl/karboxyl-imidazolu se suspenduje ve 20 ml N,N-dimethylformamidu, načež se přidá 3,5 ml

(asi 46 mmol) 25% roztoku amoniaku, potom se reakční směs míchá 1 hodinu při teplotě místnosti a potom se vylije na 100 mililitrů vody. Po jedné hodině se reakční produkt odfiltruje, promyje se vodou a vysuší se ve vysokém vakuu při teplotě 80 °C. Získá se 7-chlor-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxamid o teplotě tání 266 až 268 °C.

d) K suspenzi 4,5 g (15,5 mmol) 7-chlor-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxamidu v 15 ml N,N-dimethylformamidu se přidá 4,8 ml (31 mmol) dimethylacetátu N,N-dimethylacetamidu a reakční směs se míchá po dobu 2 hodin při teplotě 115 °C. Potom se roztok zředí 5 ml toluenu a 40 ml diethyletheru, ochladí se na 0 °C, reakční produkt se odfiltruje, promyje se diethyletherem a vysuší se ve vakuu při teplotě 80 stupňů Celsia.

e) K takto získanému meziproductu (tj. sloučenině obecného vzorce II, v němž Q znamená skupinu vzorce

—CON=C(CH₃)N(CH₃)₂, R² znamená atom vodíku, R³ znamená methylovou skupinu, R⁴ znamená atom chloru a R⁵ znamená atom vodíku) se přidá 5,2 ml vody, 5,2 ml 4 N roztoku hydroxidu sodného, 20 ml dioxanu, 1,42 g (20,4 mmol) hydroxylamin-hydrochloridu a 28 ml ledové kyseliny octové, načež se reakční směs míchá po dobu 30 minut při teplotě 90 °C. Potom se roztok zředí 100 ml vody, ochladí se na 0 °C. Zfiltruje se a produkt na filtru se promyje vodou a poté se vysuší ve vakuu při teplotě 85 °C. Za účelem čištění se surový produkt chromatografuje na silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla.

Potom se produkt překrystaluje ze směsi methylenchloridu a ethylacetátu. Získá se 7-chlor-5,6-dihydro-5-methyl-3-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-6-on o teplotě tání 212 až 213 °C.

Příklad 4

a) Směs 4,7 g (12 mmol) terc.butyl-(S)-8-chlor-7-fluor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c]-[1,4]benzodiazepin-1-karboxylátu a 24 ml 1 N roztoku chlorovodíkové kyseliny se zahřívá po dobu 1,5 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Potom se reakční směs ochladí asi na 5 °C, zfiltruje se, zbytek na filtru se promyje vodou a vysuší se ve vakuu při teplotě 85 °C. Získá se (S)-8-chlor-7-fluor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c]-[1,4]benzodiazepin-1-karboxylová kyselina o teplotě rozkladu 261 až 263 °C.

b) 3 g (8,9 mmol) (S)-8-chlor-7-fluor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c]-[1,4]benzodiazepin-1-karboxylové kyseliny se suspen-

dují ve 12 ml N,N-dimethylformamidu, načež se k získané suspenzi přidá 2,02 g (12 mmol) 1,1'-karbonyldimidazolu, reakční směs se míchá ještě 0,5 hodiny při teplotě místnosti, potom se vylije na 80 ml vody, směs se zfiltruje, zbytek na filtru se promyje vodou a vysuší se ve vysokém vakuu při teplotě 80 až 90 °C. Získá se 1-[(S)-8-chlor-7-fluor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a][1,4]pyrrolo[2,1-c]-[1,4]benzodiazepin-1-yl]karbonylimidazol o teplotě rozkladu 273 až 274 °C.

c) K suspenzi 6,93 g (18 mmol) 1-[(S)-8-chlor-7-fluor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c]-[1,4]benzodiazepin-1-yl]karbonylimidazolu ve 20 ml N,N-dimethylformamidu se přidají 3 ml (asi 39 mmol) 25% vodného roztoku amoniaku a reakční směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti. Potom se reakční směs vylije do 100 ml vody, po 10 minutách se směs zfiltruje, zbytek na filtru se promyje vodou a vysuší se ve vysokém vakuu při teplotě 80 až 90 °C. Získá se (S)-8-chlor-7-fluor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c]-[1,4]benzodiazepin-1-karboxamid o teplotě tání vyšší než 300 °C.

d) K suspenzi 5,35 g (16 mmol) (S)-8-chlor-7-fluor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c]-[1,4]benzodiazepin-1-karboxamidu ve 20 ml N,N-dimethylformamidu se přidá 4,5 ml (30,7 mmol) dimethylacetátu N,N-dimethylacetamidu a reakční směs se míchá po dobu 1 hodiny při teplotě 115 °C. Potom se reakční směs ochladí na 5 °C, zředí se 20 ml diethyletheru, po 30 minutách se produkt odfiltruje, promyje se diethyletherem a vysuší se ve vakuu při teplotě 80 °C.

e) K takto získanému meziproductu (tj. sloučenině (S)-konfigurace obecného vzorce II, v němž Q znamená skupinu vzorce —CON=C(CH₃)N(CH₃)₂, R² a R³ znamenají společně trimethylenovou skupinu, R⁴ znamená atom chloru a R⁵ znamená atom fluoru), se přidá 4,3 ml vody, 4,3 ml 4 N roztoku hydroxidu sodného, 16 ml dioxanu, 1,16 g (16,7 mmol) hydroxylamin-hydrochloridu a 22,5 ml ledové kyseliny octové, načež se reakční směs míchá po dobu 35 minut při teplotě 90 °C. Potom se reakční roztok zředí 120 ml vody, ochladí se na teplotu 0 °C, zfiltruje se, zbytek na filtru se promyje vodou a po vysušení ve vakuu při teplotě 80 °C se chromatograficky čistí na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a ethylacetátu v poměru 1 : 4 jako elučního činidla. Po následujícím překrystalování za směsi methylenchloridu a ethylacetátu se získá (S)-8-chlor-7-fluor-11,12,13,13a-tetrahydro-1-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c]-[1,4]benzodiazepin-9-on o teplotě tání 245 až 246 °C.

Příklad 5

a) Směs 10,5 g (25,1 mmol) terc.butyl-(S)-8-brom-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]-benzodiazepin-1-karboxylátu a 50 ml 1 N roztoku chlorovodíkové kyseliny se zahřívá po dobu 1 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Potom se reakční směs ochladí na teplotu 0 °C, produkt se odfiltruje, promyje se vodou a potom se vysuší ve vysokém vakuu při teplotě 90 °C. Získá se (S)-8-brom-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]-benzodiazepin-1-karboxylová kyselina o teplotě rozkladu 271 °C.

b) Směs 8,98 g (24,8 mmol) (S)-8-brom-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylové kyseliny a 5,62 g (33,7 mmol) 1,1'-karbonyldimidazolu ve 40 ml litrech N,N-dimethylformamidu se míchá po dobu 25 minut při teplotě místnosti a potom 1,5 hodiny při teplotě 55 °C. Potom se reakční směs vylije do 90 ml vody, po 30 minutách se směs zfiltruje, promyje se zbytek na filtru vodou a potom se vysuší ve vysokém vakuu při teplotě 80 až 90 °C. Získá se 1-/(S)-8-brom-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-yl/karboxyl-imidazol o teplotě tání 215 až 217 °C.

c) K suspenzi 8,8 g (21,3 mmol) 1-/(S)-8-brom-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-yl/karboxyl-imidazolu ve 20 ml N,N-dimethylformamidu se přidá 3,6 ml (asi 47 mmol) 25% vodného roztoku amoniaku a reakční směs se míchá po dobu 1 hodiny při teplotě místnosti. Potom se reakční směs vylije do 100 ml vody, po 15 minutách se směs zfiltruje, zbytek na filtru se promyje vodou a vysuší se ve vysokém vakuu při teplotě 80 °C. Získá se (S)-8-brom-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]-benzodiazepin-1-karboxamid o teplotě rozkladu 296 °C.

d) K suspenzi 4,33 g (12 mmol) (S)-8-brom-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]-benzodiazepin-1-karboxamidu v 15 ml N,N-dimethylformamidu se přidá 3,4 ml (23,2 mmol) dimethylacetalu N,N-dimethylacetamidu a směs se míchá po dobu 70 minut při teplotě 115 °C. Potom se suspenze ochladí na 0 °C, zfiltruje se, zbytek na filtru se promyje N,N-dimethylformamidem a diethyletherem a vysuší se ve vysokém vakuu při 80 °C.

e) K takto získanému meziproduktu (tj. sloučenině (S)-konfigurace obecného vzorce II, v němž Q znamená skupinu $-\text{CON}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{N}(\text{CH}_3)_2$, R^2 a R^3 znamenají společně trimethylenovou skupinu, R^4 znamená atom bromu a R^5 znamená atom vodíku) se potom přidá 3,5 ml vody, 3,5 ml

4 N roztoku hydroxidu sodného, 13 ml dioxanu a 0,96 g (13,8 mmol) hydroxylamin-hydrochloridu a 18,5 ml ledové kyseliny octové, načež se reakční směs míchá po dobu 20 minut při teplotě 90 °C. Reakční roztok se zředí asi 80 ml vody, ochladí se na teplotu 0 °C, zfiltruje se, zbytek na filtru se promyje vodou a vysuší se ve vakuu při teplotě 85 °C. Za účelem čištění se surový produkt chromatografuje na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a ethylacetátu v poměru 1 : 4. Po překrystalování ze směsi methylenchloridu a ethylacetátu se získá (S)-8-brom-11,12,13,13a-tetrahydro-1-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]-benzodiazepin-9-on o teplotě tání 237 až 238 °C.

Příklad 6

a) 6,33 g (20 mmol) (S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]-benzodiazepin-1-karboxamidu se suspenduje ve 25 ml N,N-dimethylformamidu, načež se k získané suspenzi přidá 12,4 ml (85 mmol) dimethylacetalu N,N-dimethylacetamidu a reakční směs se míchá po dobu 2 hodin při teplotě 115 °C. Potom se nechá suspenze během 1 hodiny ochladit na ledové lázni, směs se zfiltruje, promyje se N,N-dimethylformamidem a diethyletherem a poté se produkt vysuší ve vysokém vakuu při teplotě 80 °C.

b) K takto získanému meziproduktu (tj. sloučenině (S)-konfigurace obecného vzorce II, v němž Q znamená skupinu $-\text{CON}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{N}(\text{CH}_3)_2$, R^2 a R^3 znamenají společně trimethylenovou skupinu, R^4 znamená atom chloru a R^5 znamená atom vodíku) se potom přidá 6,2 ml vody, 6,2 ml (24,8 mmol) 4 N roztoku hydroxidu sodného, 24 ml dioxanu, 1,67 g (24 mmol) hydroxylamin-hydrochloridu a 33 ml ledové kyseliny octové. Reakční směs se míchá po dobu 40 minut při teplotě 90 °C a potom se roztok zředí 85 ml vody. Po ochlazení na teplotu 0 °C se reakční produkt odfiltruje, promyje se vodou a potom se vysuší ve vakuu při teplotě 80 °C. Surový produkt se chromatografuje na silikagelu, přičemž se jako elučního činidla používá směs methylenchloridu a ethylacetátu v poměru 3 : 2 a nakonec samotného ethylacetátu. Po překrystalování ze směsi methylenchloridu a toluenu se získá (S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-1-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-9-on o teplotě tání 233 až 234 °C.

Příklad 7

a) 368 mg (1 mmol) 1-/(S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]-

benzodiazepin-1-yl/karboxyl]imidazolu se rozpustí v 7 ml N,N-dimethylformamidu, načež se k získanému roztoku přidá 111 mg (1,5 mmol) acetamidoximu a reakční směs se pak zahřívá po dobu 20 hodin na teplotu 60 °C. Potom se reakční směs vylíje do 30 ml vody, směs se pětkrát extrahuje methylenchloridem, spojené organické extrakty se vysuší síranem hořečnatým a potom se odpaří k suchu.

b) Zbytek (obsahující sloučeninu (S)-konfigurace vzorce II, v němž Q znamená skupinu vzorce $-\text{COON}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, R^2 a R^5 znamenají společně trimethylenovou skupinu, R^4 znamená chlor a R^5 znamená vodík) se rozpustí v 5 ml ledové kyseliny octové a reakční směs se míchá po dobu 2 hodin při teplotě 120 °C. Potom se reakční směs odpaří a odparek se chromatografuje na silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Po odpaření eluátů se získá (S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-1-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]-benzodiazepin-9-on o teplotě tání 230 až 231 stupňů Celsia.

Příklad 8

a) Směs 3,68 g (10,4 mmol) 1-[(S)-8-chlor-12,12a-dihydro-9-oxo-9H-11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-1-yl/karboxyl]imidazolu, 1 g (13,5 mmol) acetamidoximu a 20 ml N,N-dimethylformamidu se míchá po dobu 2,25 hodiny při teplotě 55 až 60 °C. Potom se suspenze vylíje do 80 ml vody, směs se zfiltruje a zbytek na filtru se promyje vodou. Po vysušení ve vysokém vakuu při teplotě 80 až 90 °C se získá O-[(S)-8-chlor-12,12a-dihydro-9-oxo-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-1-yl/karboxyl]-acetamidoxim o teplotě rozkladu 267 °C.

b) K 3,35 g (9,3 mmol) O-[(S)-8-chlor-12,12a-dihydro-9-oxo-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-1-yl/karboxyl]acetamidoximu se přidá 15 mililitrů ledové kyseliny octové, načež se reakční směs míchá po dobu 1,5 hodiny při teplotě 120 °C. Potom se roztok odpaří ve vakuu a zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Následujícím překrystalováním ze směsi methylenchloridu a ethylacetátu se získá (S)-8-chlor-12,12a-dihydro-1-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-9-on o teplotě tání 239 až 240 °C.

Příklad 9

a) K roztoku 7,1 g (26,3 mmol) (S)-1,10a-dihydro-5-(trifluormethyl)azeto[2,1-c]-[1,4]benzodiazepin-4,10(2H,9H)-dionu ve 30 ml absolutního N,N-dimethylformamidu se při teplotě -40 až -30 °C přidá 1,09 g

(25 mmol) hydridu sodného (55% olejová disperze), směs se míchá ještě po dobu 50 minut při shora uvedené teplotě a potom se při teplotě -60 °C přikape 5,3 ml (25 mmol) difenylesterchloridu fosforečné kyseliny.

Mezitím se rozpustí 3 g (26,3 mmol) terc.butoxidu draselného v 8 ml absolutního N,N-dimethylformamidu, roztok se ochladí v lázni tvořené acetonem a pevným oxidem uhličitým, přidá se 2,9 ml (26,3 mmol) ethylesteru isokyanoctové kyseliny (po kapkách) a potom se získaný roztok přikape do shora uvedené reakční směsi tak, aby teplota nepřesáhla přes -25 °C. Po dokončení tohoto přídatku se reakční směs nechá zahřát na 20 °C, zneutralizuje se přidáním 1,5 ml ledové kyseliny octové a potom se vylíje na 150 ml vody. Reakční směs se potom čtyřikrát extrahuje methylenchloridem, spojené organické extrakty se dvakrát promyjí vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla a poté se produkt překrystaluje ze směsi ethylacetátu a n-hexanu. Získá se ethyl-(S)-12,12a-dihydro-9-oxo-8-(trifluormethyl)-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-1-karboxylát o teplotě tání 183 až 184 °C.

b) Směs 4,44 g (12,2 mmol) ethyl-(S)-12,12a-dihydro-9-oxo-8-(trifluormethyl)-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-1-karboxylátu, 0,556 g (13,9 mmol) hydroxidu sodného, 18 ml ethanolu a 9 ml vody se zahřívá po dobu 1 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Poté se ethanol oddestiluje ve vakuu a zbytek se zředí 25 ml vody. Směs se zneutralizuje přidáním 13,9 ml (13,9 mmol) 1 N roztoku chlorovodíkové kyseliny, ochladí se asi na teplotu 0 °C, produkt se odfiltruje, promyje se vodou a vysuší se ve vysokém vakuu při teplotě 90 °C. Získá se (S)-12,12a-dihydro-9-oxo-8-(trifluormethyl)-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-1-karboxylová kyselina o teplotě rozkladu 227 až 228 °C.

c) K roztoku 3,5 g (10,4 mmol) (S)-12,12a-dihydro-9-oxo-8-(trifluormethyl)-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-1-karboxylové kyseliny v 15 ml N,N-dimethylformamidu se po částech přidá 2,36 g (14 mmol) 1,1'-karboxyl-dimidazolu a směs se míchá po dobu 1 hodiny při teplotě místnosti a poté po dobu 0,75 hodiny při teplotě 50 °C. Směs se poté vylíje do 40 ml vody a extrahuje se čtyřikrát methylenchloridem. Spojené organické extrakty se promyjí dvakrát vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Zbytek krystaluje ze směsi ethylacetátu a diethyletheru. Získá se 1-[(S)-12,12a-dihydro-9-oxo-8-(trifluormethyl)-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-

-1-yl/karboxylimidazol o teplotě rozkladu 216 až 218 °C.

d) Směs 2,1 g (5,4 mmol) 1-[(S)-12,12a-dihydro-9-oxo-8-(trifluormethyl)-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]-benzodiazepin-1-yl/karboxylimidazolu, 0,48 gramu (6,5 mmol) acetamidoximu a 15 ml N,N-dimethylformamidu se míchá po dobu 1,5 hodiny při teplotě 60 °C. Potom se směs vylíje do 40 ml vody a extrahuje se čtyřikrát methylenchloridem. Organické extrakty se dvakrát promyjí vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Získá se O-[(S)-12,12a-dihydro-9-oxo-8-(trifluormethyl)-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]-benzodiazepin-1-yl/karboxylacetamidoxim. Pro analytické účely se 0,4 gramu surového produktu chromatografuje na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methanolu v poměru 9 : 1 jako elučního činidla. Po následujícím překrystalování z ethylacetátu se získá shora uvedená látka o teplotě rozkladu 223 °C.

e) Směs 1,7 g (4,3 mmol) surového O-[(S)-12,12a-dihydro-9-oxo-8-(trifluormethyl)-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]-benzodiazepin-1-yl/karboxylacetamidoximu a 10 ml ledové kyseliny octové se míchá po dobu 1 hodiny při teplotě 90 °C a potom 1,5 hodiny při teplotě 120 °C. Reakční směs se odpaří ve vakuu a odparek se chromatografuje na silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Po následujícím překrystalování ze směsi methylenchloridu a ethylacetátu se získá (S)-12,12a-dihydro-1-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-8-(trifluormethyl)-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]-benzodiazepin-9-on o teplotě tání 255 až 256 °C.

Příklad 10

a) Do suspenze 20 g (66,4 mmol) (S)-7-fluor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]-benzodiazepin-1-karboxylové kyseliny v 70 ml N,N-dimethylformamidu se po částech přidá 14,53 g (89,6 mmol) N,N'-karboxyldiimidazolu. Získaný roztok se míchá po dobu 1 hodiny při teplotě místnosti a poté po dobu 1 hodiny při teplotě 50 °C a vylíje se pak asi na 300 ml vody. Směs se míchá 20 minut, načež se získaná suspenze zfiltruje a zbytek na filtru se promyje vodou. Po vysušení po dobu 16 hodin ve vakuu vodní vývěvy při teplotě 90 °C se získá 1-[(S)-7-fluor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]-benzodiazepin-1-yl/karboxylimidazol o teplotě tání 206 až 207 °C.

b) 20 g (57 mmol) 1-[(S)-7-fluor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]-benzodiazepin-1-yl/karboxylimidazolu se suspenduje v 55 ml N,N-dimethylformamidu, k získané suspenzi se přidá 9,9 ml 25% vodného

roztoku amoniaku, směs se míchá půl hodiny a potom se vylíje na 300 ml vody. Vyloučený produkt se odfiltruje, promyje se vodou a vysuší se během 48 hodin při teplotě 80 °C ve vakuu vodní vývěvy. Získá se (S)-7-fluor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]-benzodiazepin-1-karboxamid o teplotě tání 239 až 240 °C.

c) 7 g (23,3 mmol) (S)-7-fluor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]-benzodiazepin-1-karboxamidu a 9,31 g (70 mmol) N,N-dimethylacetamid-dimethylacetalu v 15 ml N,N-dimethylformamidu po dobu 2 hodin při teplotě 110 °C. Zředěním asi 20 ml toluenu a 20 ml etheru a ochlazením na teplotu 0 °C vykristaluje (R,S)-N-[1-(dimethylamino)ethyliden]-7-fluor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]-benzodiazepin-1-karboxamid o teplotě tání 224 až 225 °C.

d) 3,50 g (9,5 mmol) (R,S)-N-[1-(dimethylamino)ethyliden]-7-fluor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]-benzodiazepin-1-karboxamidu, 3,44 ml vody, 3,44 ml (13,7 mmol) 4 N roztoku hydroxidu sodného, 14 ml dioxanu, 0,93 g (13,3 mmol) hydroxylamin-hydrochloridu a 18 ml ledové kyseliny octové se společně míchá po dobu 50 minut při teplotě 80 °C. Potom se získaný žlutý roztok vylíje na 50 ml vody a vzniklá suspenze se ochladí. Vyloučený produkt se odfiltruje, zbytek na filtru se promyje vodou a vysuší se. Po chromatografování na silikagelu a po následujícím překrystalování z ethylacetátu se získá (R,S)-7-fluor-11,12,13,13a-tetrahydro-1-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]-benzodiazepin-9-on o teplotě tání 226 až 227 °C.

Příklad 11

a) Směs 6,32 g (20 mmol) (S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]-benzodiazepin-1-karboxamidu, 5,63 g (14 mmol) 2,4-bis-(p-methoxyfenyl)-1,3,2,4-dihiadifosfetan-2,4-disulfidu a 100 ml toluenu se zahřívá po dobu 4,5 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Potom se získaný roztok odpaří ve vakuu a odparek se chromatografuje na silikagelu za vymývání ethylacetátem. Po překrystalování ze směsi methylenchloridu a ethylacetátu se získá (S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]-benzodiazepin-1-karbonitril o teplotě tání 237 až 238 °C.

b) 7,0 g (23,4 mmol) (S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]-benzodiazepin-1-karbonitrilu se míchá společně s asi 1,0 g čerstvě uvolněného hydroxylaminu v

90 ml ethanolu po dobu 1,5 hodiny při teplotě varu. Ochlazením, odfiltrováním vyloučeného podílu, promytím etherem a vysušením se získá (S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxamidoxim o teplotě tání 249 až 250 °C. Chromatografováním zbytku z matečného louhu na silikagelu a následující krystalizací z ethylacetátu se získá ještě druhá část žádaného amidoximu.

c) 3,31 g (10 mmol) (S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxamidu se při teplotě místnosti během 5 minut po částech přidá do 15 ml acetanhydridu. Reakční směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti, acetanhydrid se oddestiluje a zbytek se zahřívá 1,5 hodiny na teplotu 140 °C. Po dvojnásobném překrystalování ze směsi methylenchloridu a ethylacetátu se získá (S)-O-acetyl-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxamidoxim o teplotě rozkladu 217 °C.

d) 2,42 g (6,5 mmol) (S)-O-acetyl-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[1,2-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxamidoximu se smísí s přídavkem 50 ml ledové kyseliny octové a poté se směs zahřívá 1,5 hodiny při teplotě varu. Poté se ledová kyselina octová oddestiluje a zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití chloroformu, který obsahuje 5 % methanolu, jako elučního činidla. Po překrystalování ze směsi ethylacetátu a n-hexanu se získá (S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-1-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-9-on o teplotě tání 205 až 206 °C.

Příklad 12

a) 5,0 g 1-/(S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-yl/karbonyl-imidazolu se získá společně se 2 g isobutyramidoximu ve 30 ml N,N-dimethylformamidu po dobu 1 hodiny při teplotě 70 °C. Směs se poté vylíje asi na 250 ml vody a čtyřikrát se extrahuje vždy 40 ml methylenchloridu. Spojené organické fáze se dvakrát promyje vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Získá se O-/(S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-yl/karbonylisobutyramidoxim o teplotě tání 220 až 221 °C.

b) 4,5 g (11,2 mmol) O-/(S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-yl/karbonylisobutyramidoximu se míchá spolu s 20 ml ledové kyseliny octové po dobu 1 hodiny při teplotě 110 °C. Reak-

ční směs se potom odpaří a zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití chloroformu, který obsahuje 5 % methanolu, jako elučního činidla. Po překrystalování z ethylacetátu se získá (S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-1-(3-isopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-9-on o teplotě tání 187 až 188 °C.

Příklad 13

a) 19 g (60 mmol) (S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxamidu se suspenduje ve 110 ml N,N-dimethylformamidu, načež se přidá 17 mililitrů (116 mmol) N,N-dimethylacetamid-dimethylacetátu a reakční směs se míchá 2,5 hodiny při teplotě 115 °C. Reakční směs se potom ochladí na 0 °C, zfiltruje se, zbytek na filtru se promyje N,N-dimethylformamidem a diethyletherem a potom se vysuší ve vysokém vakuu při teplotě 80 °C. Získá se (S)-8-chlor-N-[1-(dimethylamino)ethyliden]-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxamid o teplotě rozkladu 289 až 291 °C.

b) Směs 3,96 g (10,3 mmol) (S)-8-chlor-N-[1-(dimethylamino)ethyliden]-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxamidu, 25 ml ledové kyseliny octové a 0,65 ml (12,4 mmol) methylhydrazinu se míchá po dobu 1,75 hodiny při teplotě 90 °C. Potom se roztok odpaří ve vakuu a odparek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a methanolu v poměru 19 : 1 jako elučního činidla. Po překrystalování ze směsi methylenchloridu a ethylacetátu se získá (S)-8-chlor-1-(1,3-dimethyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-11,12,13,13a-tetrahydro-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-9-on o teplotě tání 221 až 222 °C.

Příklad 14

Směs 1,5 g (3,9 mmol) (S)-8-chlor-N-[1-(dimethylamino)ethyliden]-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxamidu, 10 ml ledové kyseliny octové a 0,22 ml (asi 7 mmol) hydrazinhydrátu (99%) se míchá 1,5 hodiny při teplotě 90 stupňů Celsia. Potom se roztok odpaří ve vakuu a odparek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methanolu v poměru 9 : 1 jako elučního činidla. Po překrystalování ze směsi methanolu a diethyletheru se získá (S)-8-chlor-1-(1,3-dimethyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-9-on o teplotě rozkladu 271 až 273 °C.

Příklad 15

K 1,75 g (5,3 mmol) (S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxamidoximu se přidá 10 ml anhydridu isomáselné kyseliny a směs se míchá po dobu 40 minut při teplotě místnosti. Potom se ke směsi (která obsahuje (S)-sloučeninu obecného vzorce II, v němž Q znamená skupinu vzorce $-C(NH_2)=NOCOCH(CH_3)_2$, R^2 a R^3 znamenají společně trimethylenovou skupinu, R^4 znamená atom chloru a R^5 znamená atom vodíku) přidá 14 ml ledové kyseliny octové a reakční směs se míchá po dobu 4 hodin při teplotě 120 °C. Reakční směs se odpaří ve vysokém vakuu a odparek se chromatografuje na silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Po překrystalování ze směsi ethylacetátu a n-hexanu se získá (S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-1-(5-isopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-9-on o teplotě tání 195 až 196 °C.

Příklad 16

a) Připraví se N-(2,4-dimethoxybenzyl)-glycin tím, že se uvede v reakci glycin s 2,4-dimethoxybenzaldehydem v přítomnosti hydracidu sodného, poté se redukuje paláděm na uhlí v methanolu a potom se směs zneutráluje 2 N roztokem chlorovodíkové kyseliny. Získaný vodný roztok se zahustí. 18,6 g získané směsi sestávající z N-(2,4-dimethoxybenzyl)glycinu a chloridu sodného se společně s 60 ml N,N-dimethylformamidu a 10 g (50,6 mmol) anhydridu N-chlorisatové kyseliny míchá po dobu 1 hodiny při teplotě 80 °C a 1 hodinu při teplotě 90 stupňů Celsia. Reakční směs se odpaří a odparek se zahřívá po dobu 5 hodin ve vysokém vakuu na teplotu 135 až 140 °C. Krystalický produkt se vyvaří v 90 ml N,N-dimethylformamidu, načež se reakční směs vylije na 400 ml horké vody. Směs se ponechá za míchání vychladnout na teplotu místnosti, potom se ochladí na ledové lázni na teplotu asi 0 °C, produkt se odfiltruje, promyje se vodou a získaný produkt se rozpustí ve 20 ml horkého N,N-dimethylformamidu. Po přidání 150 ml ethylacetátu se roztok ponechá po dobu 1 hodiny na ledové lázni, směs se zfiltruje, zbytek na filtru se promyje studeným ethylacetátem a vysuší se ve vakuu při 80 °C. Získá se 6-chlor-4-(2,4-dimethoxybenzyl)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2,5(1H)-dion o teplotě tání 230 až 231 °C.

b) K suspenzi 12,3 g (282,2 mmol) hydridu sodného (55% olejová disperze) ve 400 ml absolutního N,N-dimethylformamidu se při teplotě -20 až -10 °C za míchání přidá 107,2 g (297,1 mmol) 6-chlor-4-(2,4-dimethoxybenzyl)-3,4-dihydro-2H-1,4-

-benzodiazepin-2,5(1H)-dionu, směs se míchá ještě po dobu 45 minut při shora uvedené teplotě a potom se přikape při teplotě asi -57 °C 60 ml (282,2 mmol) difenylesterchloridu fosforečné kyseliny.

Mezitím se rozpustí 34,4 g (297,1 mmol) terc.butoxidu draselného v 70 ml absolutního N,N-dimethylformamidu, roztok se ochladí ve směsi acetonu a pevného oxidu uhličitého, přikape se 32,5 ml (297,1 mmol) ethylesteru isokyanoctové kyseliny a potom se získaný roztok přikape ke shora zmíněné reakční směsi tak rychle, aby teplota nepřesáhla -25 °C. Reakční směs se poté nechá zahřát na teplotu 19 °C, zneutrálizuje se 18 ml ledové kyseliny octové, vylije se na 1,5 ml vody a extrahuje se pětkrát methylenchloridem. Organické extrakty se promyjí třikrát vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Odparek se chromatografuje na silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Po krystalizaci získaného oleje ze směsi ethylacetátu a n-hexanu se získá ethyl-7-chlor-5-(2,4-dimethoxybenzyl)-5,6-dihydro-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxylát o teplotě tání 129 až 130 stupňů Celsia.

c) 55,6 g (122 mmol) ethyl-7-chlor-5-(2,4-dimethoxybenzyl)-5,6-dihydro-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxylátu se zahřívá společně se 180 ml trifluorooctové kyseliny po dobu 24 hodin k varu pod zpětným chladičem. Po odpaření ve vakuu se k odparku přidá asi 500 ml vody a potom se pomocí pevného uhličitánu draselného směs zalkalizuje. Vyloučené podíly se odfiltrují, promyjí se vodou a vysuší se ve vysokém vakuu při teplotě 80 °C. Za účelem čišťení se surový produkt vaří ve 300 ml dioxanu, směs se zfiltruje a zbytek na filtru se znovu vyvaří ve 250 ml dioxanu. Oba matečné louhy se odpaří pak společně na objem asi 300 ml, a tento zbylý podíl se nechá přes noc krystalovat při teplotě místnosti, krystaly se odfiltrují a promyjí se diethyletherem. Po vysušení se získá ethyl-7-chlor-5,6-dihydro-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxylát o teplotě tání 278 až 279 stupňů Celsia.

d) Směs 9 g (29,4 mmol) ethyl-7-chlor-5,6-dihydro-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxylátu, 1,434 g (35,9 mmol) hydracidu sodného, 30 ml ethanolu a 15 ml vody se zahřívá po dobu 70 minut k varu pod zpětným chladičem. Potom se reakční směs zředí 80 ml vody, zfiltruje se, zneutráluje se přidáním 8,9 mililitru (35,9 mmol) 4 N roztoku chlorovodíkové kyseliny a ethanol se oddestiluje ve vakuu. Poté se zbylá směs ochladí na asi 0 °C, zfiltruje se, zbytek na filtru se promyje vodou a vysuší se ve vysokém vakuu při teplotě 80 až 90 °C. Takto se získá 7-chlor-5,6-dihydro-6-oxo-4H-imidazo-

[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxylová kyselina o teplotě rozkladu 289 °C.

e) K suspenzi 7,4 g (26,9 mmol) 7-chlor-5,6-dihydro-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a]-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny ve 30 ml N,N-dimethylformamidu se přidá 5,83 g (35 mmol) 1,1'-karbonyldimidazolu a reakční směs se míchá po dobu 20 minut při teplotě místnosti a po dobu 30 minut při teplotě 60 °C. Potom se reakční směs vylije na 150 ml vody, směs se zfiltruje, zbytek na filtru se promyje vodou a vysuší se ve vysokém vakuu při teplotě 90 °C. Získá se 1-(7-chlor-5,6-dihydro-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-yl)-karbonylimidazol o teplotě rozkladu 255 až 257 °C.

f) Směs 7 g (21,4 mmol) 1-(7-chlor-5,6-dihydro-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-yl)-karbonylimidazolu, 1,91 gramu (25,8 mmol) acetamidoximu a 45 ml N,N-dimethylformamidu se míchá po dobu 1,75 hodiny při teplotě 70 °C. Potom se získaná suspenze vylije na 100 ml vody, po 0,5 hodině se směs zfiltruje, zbytek na filtru se promyje vodou a vysuší se ve vysokém vakuu při teplotě 80 až 90 °C. Získá se 1-(7-chlor-5,6-dihydro-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-yl)-karbonylacetamidoxim o teplotě rozkladu

g) Suspenze 6,41 g (19,2 mmol) 1-(7-chlor-5,6-dihydro-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-yl)-karbonylacetamidoximu ve 45 ml ledové kyseliny octové se zahřívá po dobu 1 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Potom se získaný roztok odpaří ve vakuu, ke zbytku po odpaření se přidá methylenchlorid, směs se ochladí na asi 0 °C, nerozpustný podíl se odfiltruje a matečný louh se odpaří ve vakuu. K odparku se znovu přidá methylenchlorid, směs se ochladí na ledové lázni, zfiltruje se a takto získaný produkt se překrystaluje z N,N-dimethylformamidu. Získá se 7-chlor-5,6-dihydro-3-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-6-on o teplotě rozkladu 295 až 296 °C.

Příklad 17

a) 33,18 g (100 mmol) ethyl-(S)-8-chlor-12,12a-dihydro-9-oxo-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-1-karboxylátu se míchá společně se 100 ml hydrazinhydrátu ve 300 ml ethanolu po dobu 4 hodin při teplotě varu. Potom se reakční směs odpaří na jednu polovinu původního objemu a ponechá se přes konec týdne krystalizovat. Vyloučený produkt se potom odfiltruje, promyje se ethanolem a etherem a po vysušení se získá (S)-8-chlor-12,12a-dihydro-9-oxo-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-1-karboxyhydrazid o teplotě tání 215 až 217 °C.

b) 13,0 g (41 mmol) (S)-8-chlor-12,12a-dihydro-9-oxo-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-1-karboxyhydrazidu se zahřívá společně se 70 mililitry (400 mmol) triethylesteru orthomravenčí kyseliny ve 350 ml ethanolu po dobu 1 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Potom se reakční směs zahustí na objem asi 100 ml, zředí se 100 ml ethylacetátu a ochladí se na ledové lázni. Odfiltrováním vyloučeného produktu a promytím ethylacetátem se získá (S)-N'-[(E/Z)-1-ethoxyethyliden]-8-chlor-12,12a-dihydro-9-oxo-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-1-karboxyhydrazid o teplotě tání 255 až 256 °C.

c) 5,80 g (15 mmol) (S)-N'-[(E/Z)-1-ethoxyethyliden]-8-chlor-12,12a-dihydro-9-oxo-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-1-karboxyhydrazidu se míchá přes noc spolu s 5 ml 1,8-diazabicyklo[5,5,0]undec-7-enu a 300 ml N,N-dimethylformamidu při teplotě varu. Reakční směs se odpaří k suchu a odparek se rozpustí v methylenchloridu. Po promytí vodou, vysušení síranem hořečnatým se roztok odpaří. Po překrystalování z methylenchloridu a ethylacetátu se získá (R,S)-8-chlor-12,12a-dihydro-1-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-9-on o teplotě tání 239 až 240 °C.

Příklad 18

a) 10 g (31,5 mmol) (S)-8-chlor-12,12a-dihydro-9-oxo-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-1-karboxyhydrazidu a 70 ml (420 mmol) ethylesteru orthomravenčí kyseliny se zahřívá společně s 500 ml ethanolu po dobu 1 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Směs se zahustí asi na 100 ml a poté se ochladí na teplotu 0 °C. Vyloučený produkt se odfiltruje a promyje se studeným ethanolem. Po vysušení se získá (S)-N'-[(E/Z)-ethoxymethyliden]-8-chlor-12,12a-dihydro-9-oxo-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-1-karboxyhydrazid o teplotě tání 237 až 238 °C.

b) 4,6 g (12,3 mmol) (S)-N'-[(E/Z)-ethoxymethyliden]-8-chlor-12,12a-dihydro-9-oxo-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-1-karboxyhydrazidu, 300 ml n-butanolu a 5 ml 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-enu se zahřívá společně po dobu 5 hodin k varu pod zpětným chladičem. Potom se reakční směs odpaří a zbytek se dvakrát překrystaluje z ethylacetátu. Získá se (S)-8-chlor-12,12a-dihydro-1-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-9-on o teplotě tání 264 až 265 °C.

Příklad 19

a) 34,6 g (100 mmol) ethyl-(S)-8-chlor-

-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylátu, 100 ml hydrazinhydrátu a 100 ml ethanolu se zahřívá po dobu 16 hodin k varu pod zpětným chladičem. Potom se reakční směs zahustí na objem asi 150 ml a ochladí se. Vykřystalovaný produkt se odfiltruje a promyje etherem. Po překrystalování z dioxanu se získá (S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxyhydrazid o teplotě tání 265 až 267 °C.

b) 5,0 g (15 mmol) (S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxyhydrazidu se míchá společně s 50 ml ethylesteru orthomravenčí kyseliny a 500 ml ethanolu po dobu 1 hodiny při teplotě varu. Odpařením roztoku a krystalizací zbytku po odpaření z ethylacetátu se získá (S)-N'-[(E/Z)-ethoxymethyliden]-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-2-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxyhydrazid o teplotě tání 223 až 224 °C.

c) 4,0 g (10,3 mmol) (S)-N'-[(E/Z)-ethoxymethyliden]-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxyhydrazidu se míchá společně s 5 ml 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-enu a 300 ml butanolu po dobu 4 hodin při teplotě varu. Potom se reakční směs odpaří a zbytek se chromatografuje na sílkagelu, přičemž se jako elučníbní činidla používá chloroformu, který obsahuje 5 % methanolu. Překrystalováním z ethanolu se získá (S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-1-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-9-on o teplotě tání 229 až 230 °C.

Příklad 20

a) 6,61 g (20 mmol) (S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxyhydrazidu se společně s 40 mililitry triethylesteru orthooctové kyseliny a 200 ml ethanolu po dobu 1,5 hodiny míchá při teplotě varu reakční směsí. Potom se roztok zahustí asi na 30 ml a zředí se 30 mililitry ethylacetátu. Odfiltrováním vyloučeného produktu, promytím ethylacetátem a vysušením se získá (S)-N'-[(E/Z)-1-ethoxyethyliden]-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxyhydrazid o teplotě tání 252 až 254 °C.

b) 5,10 g (12,7 mmol) (S)-N'-[(E/Z)-1-ethoxyethyliden]-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxyhydrazidu se společně s 5 ml 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-enu a 250 ml N,N-di-

methylformamidu zahřívá přes noc k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se potom odpaří, odparek se rozpustí v methylenchloridu, organická fáze se promyje vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Po překrystalování ze směsi methylenchloridu a ethylacetátu se získá (S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-1-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-9-on o teplotě tání 253 až 254 °C.

Příklad 21

a) 9,95 g (30 mmol) (S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxyhydrazidu se zahřívá společně s 35 ml triethylesteru orthopropionové kyseliny a 200 ml ethanolu po dobu 2 hodin při teplotě varu pod zpětným chladičem. Potom se reakční směs odpaří na jednu polovinu původního objemu, zředí se 50 mililitry ethylacetátu a ochladí se na ledové lázni. Odfiltrováním a vysušením vyloučeného produktu se získá (S)-N'-[(E/Z)-1-ethoxypropyliden]-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxyhydrazid o teplotě tání 251 až 252 °C.

b) 6,0 g (15 mmol) (S)-N'-[(E/Z)-1-ethoxypropyliden]-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxyhydrazidu se míchá společně s 5 ml 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-enu a 200 ml N,N-dimethylformamidu přes noc při teplotě 135 stupňů Celsia. Reakční roztok se potom odpaří a odparek se rozpustí v methylenchloridu. Methylenchloridový roztok se dvakrát promyje vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Po dvojnásobném překrystalování ze směsi methylenchloridu a ethylacetátu se získá (S)-8-chlor-1-(5-ethyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-11,12,13,13a-tetrahydro-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c]benzodiazepin-9-on o teplotě tání 220 až 221 °C.

Příklad 22

a) 9,95 g (30 mmol) (S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxyhydrazidu se spolu s 35 mililitry triethylesteru orthobenzoové kyseliny a 200 ml ethanolu zahřívá po dobu 10 hodin k varu pod zpětným chladičem. Odpařením roztoku a překrystalováním zbytku z ethylacetátu se získá (S)-N'-[(E/Z)-α-ethoxybenzyliden]-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxyhydrazid.

b) 5 g (10,8 mmol) (S)-N'-[(E/Z)-α-ethoxybenzyliden]-8-chlor-11,12,13,13a-tetra-

hydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxyhydrazidu se společně s 230 ml n-butanolu a 5 ml 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-enu míchá přes noc při teplotě varu. Potom se reakční směs odpaří k suchu, zbytek se vyjme methylenchloridem a methylenchloridový roztok se dvakrát promyje vodou. Vysušením síranem hořečnatým, odpařením a překrystalováním odparku z ethylacetátu se získá (S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-1-(5-fenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-9-on o teplotě tání 221 až 222 °C.

Příklad 23

3,31 g (10 mmol) (S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxamidoximu v 10 ml anhydridu trifluoroctové kyseliny se míchá po dobu 1,5 hodiny při teplotě místnosti a potom se reakční směs odpaří. Chromatografickým zbytkem na sílikagelu za použití chloroformu, který obsahuje 5 % methanolu, jako elučního činidla, a následujícím překrystalováním ze směsi ethylacetátu a hexanu se získá (S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-1-[5-(trifluormethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-9-on o teplotě tání 220 až 221 stupňů Celsia.

Příklad 24

a) 35,7 g (118 mmol) (S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxaldehydu se zahřívá společně s 9,52 g (137 mmol) hydroxylamin-hydrochloridu a 14,6 g (214 mmol) mravenčanu sodného ve 178 ml mravenčí kyseliny po dobu 6 hodin k varu pod zpětným chladičem. Získaný roztok se potom vylíje na 2,5 litru vody. Vyloučený produkt se odfiltruje a promyje se vodou. Po překrystalování ze směsi methylenchloridu a ethylacetátu se získá (S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karbonitril o teplotě tání 236 až 237 °C.

b) 20,0 g (67 mmol) (S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karbonitrilu a 10,06 g (134 mmol) thioacetamidu se zahřívá společně se 100 mililitry absolutního N,N-dimethylformamidu na teplotu 90 °C, načež se při této teplotě sytí reakční směs po dobu 5 hodin suchým chlorovodíkem. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a potom se vylíje na 2,5 litru vody. Směs se potom zneutralizuje hydroxidem sodným na pH 7 a vyloučený produkt se odfiltruje. Odfiltrovaný produkt se vyjme methylenchloridem, methylenchloridový roztok se zfiltruje k

odstranění nerozpustných podílů a filtrát se promyje vodou. Potom se roztok vysuší síranem hořečnatým a zahustí se na jednu polovinu původního objemu. Odfiltrováním a překrystalováním z ethylacetátu se získá (S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karbothioamid o teplotě tání 247 až 248 °C.

c) 1,66 g (5 mmol) (S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karbothioamidu, 0,925 g (10 mmol) chloracetonu a 25 ml 1-propanolu se společně zahřívá po dobu 15 hodin k varu pod zpětným chladičem. Potom se reakční směs odpaří, zbytek se rozpustí v 50 ml methylenchloridu a methylenchloridový roztok se promyje 20 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým, odpaří se a odparek se chromatografuje na sílikagelu za použití směsi methylenchloridu a ethylacetátu v poměru 4 : 1 jako elučního činidla. Po překrystalování z ethylacetátu se získá (S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-1-(4-methyl-2-thiazolyl)-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c]benzodiazepin-9-on o teplotě tání 219 až 220 °C.

Příklad 25

15 g (43,8 mmol) 1-/(7-chlor-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-yl)/karbonyl-imidazolu, 6,60 g (65,8 mmol) cyklopropankarboxamidoximu a 100 ml N,N-dimethylformamidu se míchá po dobu 1,5 hodiny při teplotě 70 stupňů Celsia, načež se reakční směs odpaří k suchu. K odparku se přidá 100 ml ledové kyseliny octové a roztok se zahřívá po dobu 1,5 hodiny na teplotu 120 °C. Získaný roztok se odpaří a zbytek se rozdělí mezi methylenchlorid a nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se oddělí, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Překrystalováním zbytku z methylenchloridu a ethylacetátu se získá 7-chlor-3-(3-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-5,6-dihydro-5-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-6-on o teplotě tání 183 až 184 °C.

Příklad 26

15,0 g (42 mmol) 1-/(S)-8-chlor-12,12a-dihydro-9-oxo-9H,11H-azeto[2,1-c]-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-1-yl/-karbonyl-imidazolu se rozpustí v 60 ml N,N-dimethylformamidu, načež se k získanému roztoku přidá 4,60 g (46 mmol) cyklopropankarboxamidoximu a reakční směs se zahřívá po dobu 2 hodin na teplotu 100 °C. Reakční směs se odpaří k suchu, ke zbytku se přidá 50 ml kyseliny octové a směs se míchá po dobu 2 hodin při teplotě 115 °C. Po

odpaření rozpouštědla se zbytek rozdělí mezi methylenchlorid a nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se oddělí, vysuší se síranem hořečnatým a zahustí se. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Po překrystalování z ethylacetátu se získá (S)-8-chlor-1-(3-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-12,12a-dihydro-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a]-[1,4]benzodiazepin-9-on o teplotě tání 140 až 142 °C.

Příklad 27

8,10 g (22 mmol) 1-[(S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-yl]karbonyl]imidazolu se rozpustí ve 30 ml N,N-dimethylformamidu, načež se přidá 2,50 g (25 mmol) cyklopropankarboxamidoximu a reakční směs se zahřívá po dobu 4,5 hodiny na teplotu 70 °C. Potom se reakční směs vylíje na 350 ml vody, směs se míchá 20 minut a poté se vyloučený produkt odfiltruje. Zbytek se promyje vodou a vysuší se. Vysušený zbytek se rozpustí ve 30 ml ledové kyseliny octové a roztok se míchá po dobu 2,5 hodiny při teplotě 115 stupňů Celsia. Potom se reakční směs odpaří a odparek se chromatografuje na silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Po odpaření eluátu se získá (S)-8-chlor-1-(3-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-11,12,13,13a-tetrahydro-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-9-on o teplotě tání 213 až 214 °C.

Příklad 28

6,5 g (20 mmol) 1-[(8-fluor-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-yl)karbonyl]imidazolu se společně s 2,2 g (22 mmol) cyklopropankarboxamidoximu míchá ve 25 ml N,N-dimethylformamidu po dobu 1 hodiny při teplotě 100 °C. Potom se reakční směs odpaří k suchu, ke zbytku se přidá 50 ml ledové kyseliny octové a směs se zahřívá po dobu 1 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se opět odpaří ve vakuu k suchu a odparek se rozpustí v methylenchloridu. Methylenchloridový roztok se dvakrát promyje roztokem hydrogenuhličitanu sodného a potom se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se. Překrystalováním ze směsi methylenchloridu a ethylacetátu se získá 3-(3-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-8-fluor-5,6-dihydro-5-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-6-on o teplotě tání 216 až 217 °C.

Příklad 29

Směs 8,10 g (22 mmol) 1-[(S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-yl]karbonyl]imidazolu, 2,60 g (25 mmol) methoxyacetamidoximu a 30 ml N,N-dimethylformamidu se míchá po dobu 2,5 hodiny při teplotě 70 °C. Reakční směs se potom vylíje na 300 ml vody, suspenze se zfiltruje a zbytek na filtru se promyje vodou a potom se vysuší ve vysokém vakuu při teplotě 90 °C. Potom se k 6,55 g shora získaného produktu přidá 30 ml ledové kyseliny octové a směs se míchá po dobu 4,5 hodiny při teplotě 120 °C. Potom se získaný roztok odpaří ve vakuu a odparek se chromatografuje na silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Následujícím překrystalováním z ethylacetátu se získá (S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-1-[3-(methoxymethyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-9-on o teplotě tání 168 až 170 °C.

pin-1-yl]karbonyl]imidazolu, 2,60 g (25 mmol) methoxyacetamidoximu a 30 ml N,N-dimethylformamidu se míchá po dobu 2,5 hodiny při teplotě 70 °C. Reakční směs se potom vylíje na 300 ml vody, suspenze se zfiltruje a zbytek na filtru se promyje vodou a potom se vysuší ve vysokém vakuu při teplotě 90 °C. Potom se k 6,55 g shora získaného produktu přidá 30 ml ledové kyseliny octové a směs se míchá po dobu 4,5 hodiny při teplotě 120 °C. Potom se získaný roztok odpaří ve vakuu a odparek se chromatografuje na silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Následujícím překrystalováním z ethylacetátu se získá (S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-1-[3-(methoxymethyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-9-on o teplotě tání 168 až 170 °C.

Příklad 30

8,60 g (28,5 mmol) (S)-7-fluor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylové kyseliny, 30 ml N,N-dimethylformamidu a 6,16 g (38 mmol) N,N'-karbonyldimidazolu se míchá po dobu 45 minut při teplotě místnosti a potom 1 hodinu při teplotě 55 °C. Potom se přidá 2,44 g (33 mmol) acetamidoximu a reakční směs se míchá další 1,5 hodiny při teplotě 75 °C. Reakční směs se potom vylíje na 200 ml vody, míchá se 20 minut, zfiltruje se a zbytek na filtru se vysuší. 8,60 g takto získaného produktu se potom míchá v 50 ml ledové kyseliny octové po dobu 2,5 hodiny při teplotě 115 °C. Reakční roztok se odpaří a zbytek se rozdělí mezi methylenchlorid a nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se oddělí, vysuší se síranem hořečnatým a zahustí se. Překrystalováním zbytku z ethylacetátu se získá (S)-7-fluor-11,12,13,13a-tetrahydro-1-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-9-on o teplotě tání 248 až 249 °C.

Příklad 31

K roztoku 2,21 g (55,2 mmol) hydroxidu sodného v 10 ml vody se přidá 40 ml ethanolu a 14,0 g (44,9 mmol) ethyl-(S)-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylátu a reakční směs se míchá po dobu 30 minut při teplotě varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se potom zředí 40 ml vody a zneutralizuje se pomocí 13,8 ml 4 N chlorovodíkové kyseliny. Po odpaření ethanolu ve vakuu vody vývěvy se suspenze zfiltruje. Zbytek na filtru se promyje vodou a vysuší se ve vysokém vakuu při teplotě 90 °C. Získaný produkt se suspenduje v 60 ml N,N-dimethylformamidu

du, přidá se 9,40 g (56 mmol) N,N'-karbo-nyldiimidazolu a směs se míchá přes noc při teplotě 60 °C. K reakční směsi se přidá 3,65 g (49,3 mmol) acetamidoximu a potom se míchá po dobu 2 hodin při teplotě 60 °C. Poté se směs odpaří k suchu, odparek se rozpustí v 50 ml ledové kyseliny octové a roztok se zahřívá po dobu 2,5 hodiny na teplotu 120 °C. Žlutý roztok se zahustí, zbytek se vyjme methylenchloridem a methylenchloridový roztok se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Poté se roztok vysuší síranem hořečnatým, odpaří se a překrystalováním odparku z methylenchloridu a ethylacetátu se získá (S)-11,12,13,13a-tetrahydro-1-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-9H-imidazo[1,5-a]-pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-9-on o teplotě tání 180 až 182 °C.

Příklad 32

Směs 43,64 g (118,65 mmol) 1-/(S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-yl/karbonyl'imidazolu, 11,5 gramu (130,5 mmol) propionamidoximu a 200 ml N,N-dimethylformamidu se míchá po dobu 2 hodin při teplotě 60 °C. Ochlazená suspenze se potom zfiltruje. Zbytek na filtru se promyje etherem a vysuší se ve vakuu vodní vývěvy při teplotě 70 °C. 5,0 g (12,9 mmol) získaného produktu se míchá s 50 ml ledové kyseliny octové po dobu 3 hodin při teplotě 120 °C. Reakční směs se odpaří a zbytek se rozpustí v methylenchloridu. Methylenchloridový roztok se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Překrystalováním z methylenchloridu a ethylacetátu se získá (S)-8-chlor-1-(3-ethyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-11,12,13,13a-tetrahydro-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-9-on o teplotě tání 201 až 203 °C.

Příklad 33

41,20 g (112,1 mmol) 1-/(S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-yl/karbonyl'imidazolu a 12,6 g (123,4 mmol) butyramidoximu se míchá po dobu 2,5 hodiny ve 200 ml N,N-dimethylformamidu při teplotě 60 °C. Ochlazená suspenze se potom zfiltruje, zbytek na filtru se promyje etherem a vysuší se. Získaný produkt se potom míchá spolu se 350 ml ledové kyseliny octové po dobu 3 hodin při teplotě 120 stupňů Celsia. Reakční směs se odpaří a zbytek po odpaření se rozpustí v methylenchloridu. Methylenchloridový roztok se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Překrystalováním zbytku z methylenchloridu a ethylacetátu se získá (S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-1-

-(3-propyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-9-on o teplotě tání 176 až 178 stupňů Celsia.

Příklad 34

11,0 g (30 mmol) 1-/(S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-yl/karbonyl'imidazolu se rozpustí v 50 mililitrech N,N-dimethylformamidu a k získanému roztoku se přidá 3,96 g (31 mmol) valeramidoximu a reakční směs se zahřívá po dobu 3 hodin na teplotu 85 °C. Reakční směs se potom odpaří k suchu. Odparek se rozpustí v 50 ml ledové kyseliny octové a získaný roztok se míchá po dobu 2 hodin při teplotě 110 °C. Potom se reakční směs odpaří a zbytek po odpaření se chromatografuje na silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Po odpaření elutů se získá (S)-1-(3-butyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-9-on o teplotě tání 181 až 182 °C.

Příklad 35

Směs 39,72 g (108 mmol) 1-/(S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-yl/karbonyl'imidazolu, 13,8 g (118,8 mmol) pivalamidoximu a 200 ml N,N-dimethylformamidu se zahřívá po dobu 3 hodin na teplotu 60 °C. Reakční směs se zahustí k suchu. Zbytek po odpaření se rozpustí v methylenchloridu a methylenchloridový roztok se dvakrát promyje vodou. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se. 45 g (108 mmol) získaného produktu se míchá po dobu 3 hodin spolu s 200 ml ledové kyseliny octové při teplotě 120 °C. Reakční roztok se odpaří a zbytek se rozdělí mezi chloroform a nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se oddělí, vysuší se síranem hořečnatým a zahustí se. Překrystalováním z methylenchloridu a ethylacetátu se získá (S)-1-(3-terc.butyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-9-on o teplotě tání 222 až 224 °C.

Příklad 36

K roztoku 8,61 g (100 mmol) cyklopropankarboxylové kyseliny ve 30 ml N,N-dimethylformamidu se po částech přidá 17,0 gramu (105 mmol) N,N'-karbo-nyldiimidazolu. Směs se míchá po dobu 1 hodiny při teplotě místnosti a potom se rychle zahřívá na teplotu 50 °C. Získaný roztok se přidá k suspenzi 33,1 g (100 mmol) (S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]-

benzodiazepin-1-karboxamidoximu ve 100 mililitrech N,N-dimethylformamidu a reakční směs se zahřívá po dobu 2,5 hodiny na teplotu 90 °C. Potom se rozpouštědlo odstraní odpařením na rotační odparce a nahradí se 100 ml octové kyseliny. Po 2,5 hodinovém míchání při teplotě 120 °C se rozpouštědlo znovu odpaří, zbytek po odpaření se rozpustí v methylenchloridu a methylenchloridový roztok se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Ten se vysuší síranem hořečnatým a zahustí se. Chromatografickým olejovitého zbytku na sílkagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla a překrystalováním z alkoholu a z malého množství methylenchloridu se získá (S)-8-chlor-1-[5-(cyklopropyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-11,12,13,13a-tetrahydro-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c]-[1,4]benzodiazepin-9-on o teplotě tání 236 až 237 °C.

Příklad 37

9,30 g (30,2 mmol) 1-[5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-yl]karbonyl-imidazolu se suspenduje v 60 ml N,N-dimethylformamidu a k získané suspenzi se přidá 3,0 g (40,5 mmol) acetamidoximu. Po 5,5 hodinovém míchání při teplotě 60 °C se reakční směs odpaří k suchu, k odparku se přidá 70 ml ledové kyseliny octové a získaný roztok se zahřívá po dobu 2,5 hodiny na teplotu 120 stupňů Celsia. Potom se reakční roztok odpaří a zbytek po odpaření se rozdělí mezi methylenchlorid a nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se oddělí, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Překrystalováním odparku z methylenchloridu a ethylacetátu se získá 4,5-dihydro-5-methyl-3-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-6H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-6-on o teplotě tání 257 až 260 °C.

Příklad 38

Směs 9,77 g (39 mmol) 5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny, 40 ml N,N-dimethylformamidu a 6,48 g (40 mmol) N,N'-karbonyldiimidazolu se míchá po dobu 1 hodiny při teplotě 100 °C. Potom se přidá 4,01 g (40 mmol) amidoximu cyklopropankarboxylové kyseliny a reakční směs se míchá další 4 hodiny při teplotě 100 °C. Potom se směs odpaří a odparek se zahřívá po dobu 4 hodin se 100 ml octové kyseliny na teplotu 115 °C. Roztok se odpaří k suchu, a odparek se poté rozdělí mezi methylenchlorid a nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se oddělí, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Překrystalováním z methylenchloridu a ethylacetátu se získá 3-(3-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-4,5-dihydro-5-me-

thyl-6H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-6-on o teplotě tání 202 až 203 °C.

Příklad 39

a) 7,10 g (19 mmol) ethyl-7-brom-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxylátu ve 30 ml ethanolu se zahřívá s roztokem 1,13 g (28 mmol) hydroxidu sodného v 15 ml vody po dobu 20 minut k varu. Roztok se potom zneutralizuje přidáním 7 ml 4 N roztoku chlorovodíkové kyseliny a ethanol se odstraní odpařením na rotační odparce. Zbytek se ochladí a vyloučený pevný produkt se odfiltruje. Po vysušení ve vakuu při teplotě 85 °C se získá 7-brom-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxylová kyselina.

b) 6,2 g (18 mmol) 7-brom-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-karboxylové kyseliny se míchá v 90 ml N,N-dimethylformamidu spolu s 2,92 g (18 mmol) N,N'-karbonyldiimidazolu po dobu 2,5 hodiny při teplotě 70 °C. Potom se přidá 1,80 g (18 mmol) cyklopropankarboxamidoximu a reakční směs se míchá další 2 hodiny při teplotě 100 °C. Poté se roztok odpaří, k odparku se přidá 70 ml octové kyseliny a směs se míchá po dobu 5 hodin při teplotě 120 °C. Reakční směs se odpaří a odparek se rozdělí mezi methylenchlorid a nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se. Chromatografickým na sílkagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla a překrystalováním z acetonitrilu se získá 7-brom-4,5-dihydro-3-(3-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-5-methyl-6H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-6-on o teplotě tání 187 až 189 stupňů Celsia.

Příklad 40

7,70 g (27,2 mmol) (S)-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylové kyseliny se ve 40 ml N,N-dimethylformamidu míchá spolu s 4,41 g (27,2 mmol) N,N'-karbonyldiimidazolu po dobu 10 minut při teplotě místnosti a 20 minut při teplotě 85 stupňů Celsia. Potom se přidá 2,72 g (27,2 mmol) cyklopropankarboxamidoximu a 110 °C. Po odstranění N,N-dimethylformamidu se zbytek míchá ve 30 ml octové kyseliny po dobu 4 hodin při teplotě 120 °C. Roztok se odpaří a zbytek po odpaření se rozdělí mezi methylenchlorid a nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se oddělí, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Překrystalováním z ethylacetátu se získá (S)-1-(3-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-11,12,13,13a-tetrahydro-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c]-

[1,4]benzodiazepin-9-on o teplotě tání 211 až 212 °C.

Příklad 41

2,20 g [7 mmol] (R,S)-8-chlor-11,13a-d'-hydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo-[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxylové kyseliny, 30 ml N,N-dimethylformamidu a 1,14 g [7 mmol] N,N'-karbonyldiimidazolu se míchá po dobu 10 minut při teplotě místnosti a 1 hodinu při teplotě 65 °C. Potom se přidá 0,70 g [7 mmol] cyklopropankarboxamidoximu a reakční směs se míchá další 2 hodiny při teplotě 80 °C. Roztok se odpaří a ke zbytku se přidá 25 ml octové kyseliny. Po 3 hodinách míchání při teplotě 120 stupňů Celsia se reakční směs odpaří k suchu a zbytek se rozdělí mezi methylenchlorid a nasycený roztok hydrogenuhlčitanu sodného. Organická fáze se oddělí a vysuší se síranem hořečnatým. Překrystalováním z ethylacetátu se získá (R,S)-8-chlor-1-(3-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-11,13a-dihydro-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-9-on o teplotě tání 250 až 252 °C.

Příklad 42

Směs 6,50 g [20 mmol] 1-(8-fluor-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-yl)karbonylimidazolu, 50 ml N,N-dimethylformamidu a 2,10 g [20 mmol] methoxyacetamidoximu se míchá přes noc při teplotě 100 °C. Po odpaření rozpouštědla se zbytek rozpustí v methylenchloridu a promyje se vodou. Organický roztok se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se. Chromatografickým odparkem na silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla a překrystalováním z methylenchloridu a ethylacetátu se získá 8-fluor-4,5-dihydro-3-(3-methoxymethyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-5-methyl-6H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-6-on o teplotě tání 192 až 194 °C.

Příklad 43

Směs 6,80 g [20 mmol] 1-(7-chlor-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-yl)karbonylimidazolu, 50 ml N,N-dimethylformamidu a 2,10 g [20 mmol] methoxyacetamidoximu se míchá přes noc při teplotě 100 °C. Roztok se potom odpaří a odparek se rozdělí mezi methylenchlorid a vodu. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se. Chromatografickým zbytkem na silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla a překrystalováním z methylenchloridu a ethylacetátu se získá 7-chlor-4,5-dihydro-3-(3-methoxymethyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-5-methyl-6H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-6-on o teplotě tání 213 až 215 °C.

Příklad 44

6,20 g [20 mmol] 1-(7-chlor-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-3-yl)karbonylimidazolu, 50 mililitrů N,N-dimethylformamidu a 3,2 g [20 mmol] amidoximu heptankarboxylové kyseliny se míchá přes noc při teplotě 100 stupňů Celsia. Reakční roztok se potom odpaří a odparek se rozpustí v methylenchloridu. Organický roztok se promyje vodou, rozpouštědlo se odpaří. Chromatografickým zbytkem na silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla a následujícím překrystalováním z ethylacetátu se získá 7-chlor-3-(3-heptyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-4,5-dihydro-5-methyl-6H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-6-on o teplotě tání 108 až 110 °C.

Příklad 45

9,93 g [27 mmol] 1-(S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-yl)karbonylimidazolu, 40 ml N,N-dimethylformamidu a 3,50 g [30,7 mmol] amidoximu cyklobutankarboxylové kyseliny se míchá po dobu 2 hodin při teplotě 90 °C. Rozpouštědlo se potom odpaří a nahradí se octovou kyselinou. Po 2 hodinách míchání při teplotě 120 °C se roztok zahustí k suchu a odparek se rozdělí mezi methylenchlorid a nasycený roztok hydrogenuhlčitanu sodného. Organická fáze se oddělí, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Chromatografickým zbytkem na silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla se získá (S)-8-chlor-1-(3-cyklobutyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-11,12,13,13a-tetrahydro-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-9-on o teplotě tání 183 až 185 °C.

Příklad 46

5,50 g [19 mmol] (S)-10,11,12,12a-tetrahydro-8-oxo-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c]thieno[2,3-f][1,4]diazepin-1-karboxylové kyseliny, 30 ml N,N-dimethylformamidu a 3,08 g [19 mmol] N,N'-karbonyldiimidazolu se míchá po dobu 1 hodiny při teplotě místnosti. Potom se přidá 1,40 g [19 mmol] acetamidoximu a reakční směs se míchá další 2 hodiny při teplotě 70 °C. Potom se směs vylije do 400 ml vody, směs se míchá po dobu 20 minut, zfiltruje se a zbytek na filtru se vysuší. 4,49 g takto získaného produktu se potom míchá ve 40 ml ledové kyseliny octové po dobu 1,5 hodiny při teplotě 110 °C. Roztok se odpaří a zbytek na odpaření se rozdělí mezi methylenchlorid a nasycený roztok hydrogenuhlčitanu sodného. Organická fáze se oddělí, vysuší se síranem hořečnatým a zahustí se. Překrystalováním zbytku z ethylacetátu se

získá (S)-10,11,12,12a-tetrahydro-1-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-8H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c]thieno[2,3-f]diazepin-8-on o teplotě tání 166 až 167 °C.

Příklad 47

a) 9,60 g (30 mmol) ethyl-7-chlor-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a]-[1,4]benzodiazepin-3-karboxylátu se zahřívá s 20 ml hydrazinhydrátu v 50 ml ethanolu po dobu 2 hodin k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se potom zahustí na objem asi 30 ml a zbytek se zředí vodou. Suspenze se zfiltruje a získá se 7-chlor-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a]-[1,4]benzodiazepin-3-karboxyhydrazid o teplotě tání 288 až 290 °C.

b) 9,0 g (33,3 mmol) 7-chlor-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a]-[1,4]benzodiazepin-3-karboxyhydrazidu se společně s 62 ml (339 mmol) triethylesteru orthooctové kyseliny zahřívá ve 250 ml ethanolu po dobu 1 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Potom se reakční roztok zahustí na objem asi 70 ml, zbytek se zředí 100 ml ethylacetátu a ochladí se v ledové lázni. Odfiltrováním vyloučeného produktu a promytím ethylacetátem se získá N'-(E/Z)-1-ethoxyethyliden]-7-chlor-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a]-[1,4]benzodiazepin-3-karboxyhydrazid o teplotě tání 244 až 245 °C.

c) 3,50 g (25,3 mmol) N'-(E/Z)-1-ethoxyethyliden]-7-chlor-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a]-[1,4]benzodiazepin-3-karboxyhydrazidu se zahřívá ve 30 ml n-butanolu spolu s 6 ml 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-enu přes noc k varu pod zpětným chladičem. Po odpaření rozpouštědla se zbytek rozpustí v methylenchloridu a roztok se dvakrát promyje vodou. Získaný roztok se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se. Chromatografickým odparkem na silikagelu za použití methylenchloridu a 5 % methanolu jako elučního činidla a překrystalováním z methylenchloridu a ethylacetátu se získá 7-chlor-5,6-dihydro-3-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-methyl-6H-imidazo[1,5-a]-[1,4]benzodiazepin-6-on o teplotě tání 254 až 255 °C.

Příklad 48

Směs 11,0 g (30 mmol) 1-/(S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c]-[1,4]benzodiazepin-1-yl/karboxyl-imidazolu, 50 ml N,N-dimethylformamidu a 4,35 g (34 mmol) amidoximu cyklopentankarboxylové kyseliny se míchá po dobu 3 hodin při teplotě 85 °C. Potom se rozpouštědlo odpaří a zbytek se zahřívá s 50 ml octové kyseliny po dobu 1,5 hodiny na teplotu 115 °C. Reakční směs se potom odpaří a zbytek se rozdělí mezi methylenchloridu a nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se

oddělí, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Překrystalováním z ethylacetátu a hexanu se získá (S)-8-chlor-1-(3-cyklopentyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-11,12,13,13a-tetrahydro-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c]-[1,4]benzodiazepin-9-on o teplotě tání 177 až 178 °C.

Příklad 49

a) 6,4 g 3,4-dihydro-4-methyl-2H-thieno[3,2-a]-[1,4]diazepin-2,5(1H)-dionu se suspenduje v 640 ml chloroformu. Potom se postupně přidá 47,6 ml N,N-dimethyl-p-toluidinu a 9,45 ml oxychloridu fosforečného a směs se zahřívá za míchání na teplotu varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se potom ochladí a intenzivně se promísí s 1 litrem nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného po dobu 30 minut. Organická fáze se oddělí a vodná fáze se ještě dvakrát extrahuje chloroformem. Chloroformové extrakty se vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje ve vakuu. Zbytek obsahuje surový 2-chlor-3,4-dihydro-4-methyl-2H-thieno[3,2-e]-[1,4]diazepin-5(5H)-on smíšený s N,N-dimethyl-p-toluidinem.

Přikapáním roztoku 9,2 g terc.butylesteru isokyanoctové kyseliny ve 20 ml dimethylformamidu k roztoku 7,24 g terc.butoxidu draselného ve 250 ml dimethylformamidu při teplotě -10 až -5 °C se připraví roztok draselné soli terc.butylesteru isokyanoctové kyseliny. K tomuto roztoku se při teplotě -10 °C přikape shora popsaná směs 2-chlor-3,4-dihydro-4-methyl-2H-thieno[3,2-e]-[1,4]diazepin-5(5H)-on a N,N-dimethyl-p-toluidinu. Reakční směs se dále míchá ještě 30 minut při teplotě -5 °C a 2 hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se potom při teplotě 0 °C smísí s přísadkou 4,9 ml ledové kyseliny octové a potom se směs vylije do 5 litrů nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Směs se třikrát extrahuje ethylacetátem a dvakrát chloroformem. Organická fáze se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší se síranem sodným. Rozpouštědlo a hlavní část N,N-dimethyl-p-toluidinu se oddestiluje ve vysokém vakuu. Zbytek se chromatografuje na silikagelu. Pomocí směsi chloroformu a ethanolu v poměru 98,8 : 1,2 jako elučního činidla se vymývá terc-butyl-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a]thieno[3,2-f]-[1,4]diazepin-3-karboxylát. Zbytek po odpaření elučního činidla krystaluje z ethylacetátu a diisopropyletheru. Získají se bezbarvé krystaly terc.butyl-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a]thieno[3,2-f]-[1,4]diazepin-3-karboxylátu o teplotě tání 178 až 179 °C.

b) 7,2 g terc.butyl-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a]thieno[2,3-f]-[1,4]diazepin-3-karboxylátu se za chlazení

ledem rozpustí ve 100 ml trifluoroctové kyseliny a potom se reakční směs ponechá v klidu po dobu 90 minut při teplotě místnosti. Roztok se potom odpaří ve vakuu a zbytek se nechá vykrystalovat z ethylacetátu a diethyletheru. Získá se 6,65 g surové 5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a]thieno[2,3-f][1,4]diazepin-3-karboxylové kyseliny.

c) 6,65 g 5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a]thieno[2,3-f][1,4]diazepin-3-karboxylové kyseliny se suspenduje ve 200 ml dimethylformamidu. Za míchání se potom přidá 4,6 g karbonyldiimidazolu a směs se míchá po dobu 75 minut při teplotě místnosti. Potom se přidá 3,0 g amidoximu cyklopropankarboxylové kyseliny a směs se zahřívá za míchání 13 hodin na teplotu 80 °C a potom po dobu 2,5 hodiny na teplotu 120 °C. Reakční směs se vylíje do 4 litrů nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného a třikrát se extrahuje vždy 800 ml ethylacetátu. Organické extrakty se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří se ve vakuu. Zbytek se chromatografuje na silikagelu. Za použití směsi chloroformu a ethanolu v poměru 99,4 : 0,6 jako elučního činidla se vymývá 3-(3-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-5,6-dihydro-5-methyl-4H-imidazo[1,5-a]thieno[2,3-f][1,4]diazepin-6-on. Tento produkt se pak překrystaluje z ethylacetátu. Získaný produkt taje při 204 až 205 °C.

Příklad 50

a) V 1,4 litru dichlormethanu se postupně rozpustí 44,3 g kyanoctové kyseliny a 59,2 g ethylesteru sarkosinu. K získanému roztoku se přikape v průběhu 15 minut při teplotě 15 až 20 °C roztok 114 g dicyklohexylkarbodiimidu v 1,1 litru dichlormethanu a reakční směs se míchá ještě 1 hodinu při teplotě místnosti a potom 30 minut při teplotě 5 °C. Vyloučená dicyklohexylmočovina se odfiltruje a filtrát se odpaří ve vakuu. Zbytek se rozpustí v toluenu a toluenový roztok se chromatografuje na silikagelu. Za použití směsi toluenu a ethylacetátu v poměru 2 : 1 jako elučního činidla se vymývá olejovitý ethylester N-(kyanacetyl)sarkosinu.

b) K suspenzi 30,7 g 2,5-dihydroxy-1,4-dithianu v 600 ml ethanolu se přidá 74,5 g ethylesteru N-(kyanacetyl)sarkosinu. Suspenze se zahřeje na teplotu 50 °C, načež se přikape směs 10 ml piperidinu a 20 ml triethylaminu. Potom se získaná směs míchá 2¼ hodiny při teplotě 75 °C. Malé množství nerozpustného podílu se potom odfiltruje a filtrát se odpaří ve vakuu. Zbytek se rozpustí v chloroformu, který obsahuje 2 % ethanolu, a roztok se chromatografuje přes silikagel. Za použití směsi chloroformu a ethanolu v poměru 98 : 2 jako elučního činidla se vymývá surový 3,4-dihydro-4-me-

thyl-2H-thieno[2,3-e][1,4]diazepin-2,5-(1H)-dion. Po vyvaření ve směsi chloroformu a toluenu se získají krystaly o teplotě tání 235 až 238 °C. Vzorek překrystalovaný z ethanolu taje při 238 až 239 °C.

c) Z 8,0 g 3,4-dihydro-4-methyl-2H-thieno[2,3-e][1,4]diazepin-2,5-(1H)-dionu se analogickým postupem jako je popsán v příkladu 49a) získá terc.butylester 5,6-dihydro-5-methyl-4-oxo-4H-imidazo[1,5-a]thieno[3,2-f][1,4]diazepin-7-karboxylové kyseliny o teplotě tání 199 až 200 °C (po překrystalování ze směsi diethyletheru a diisopropyletheru).

d) Z 6,1 g terc.butylesteru 5,6-dihydro-5-methyl-4-oxo-4H-imidazo[1,5-a]thieno[3,2-f][1,4]diazepin-7-karboxylové kyseliny se získá analogickým postupem jako je popsán v příkladu 49b) 5,6-dihydro-5-methyl-4-oxo-4H-imidazo[1,5-a]thieno[3,2-f][1,4]diazepin-7-karboxylová kyselina o teplotě tání 262 až 263 °C (rozklad) po překrystalování z ethylacetátu).

e) Z 4,9 g 5,6-dihydro-5-methyl-4-oxo-4H-imidazo[1,5-a]thieno[3,2-f][1,4]diazepin-7-karboxylové kyseliny se analogickým postupem jako je popsán v příkladu 49c) získá 7-(3-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-5,6-dihydro-4H-imidazo[1,5-a]thieno[3,2-f][1,4]diazepin-4-on o teplotě tání 194 až 195 °C (po překrystalování ze směsi ethylacetátu a diisopropyletheru).

(S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-1-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-9-on se může používat jako účinná látka při výrobě farmaceutických přípravků, jak je uvedeno v následujících příkladech A a B:

Příklad A

Příprava tablet obvyklým způsobem následujícího složení:

	mg/tableta
účinná látka	0,2
laktóza	140
kukuřičný škrob	50,8
polyvinylpyrrolidin	8
hořečnatá sůl stearové kyseliny	1
Celková hmotnost tablety	200 mg

Příklad B

Obvyklým způsobem se připraví kapsle následujícího složení:

	mg/kapsle
účinná látka	0,5
laktóza	40
kukuřičný škrob	8
mastek	1
hořečnatá sůl stearové kyseliny	0,5
Hmotnost náplně kapsle	50 mg

Ve shora uvedených příkladech A a B se mohou jako účinné látky místo (S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-1-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-9-onu používat také dále uvedené sloučeniny obecného vzorce I:

(S)-8-chlor-7-fluor-11,12,13,13a-tetrahydro-1-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-9-on,

(S)-8-brom-11,12,13,13a-tetrahydro-1-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-9-on,

(S)-8-chlor-12,12a-dihydro-1-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-9-on,

(S)-12,12a-dihydro-1-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-8-

-(trifluormethyl)-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-9-on,

7-chlor-3-(3-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-5,6-dihydro-5-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-6-on,

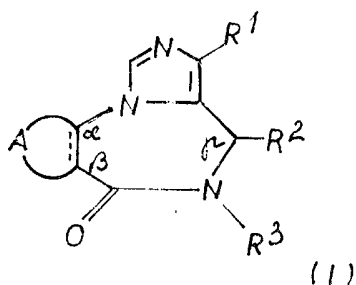
(S)-8-chlor-1-(3-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-12,12a-dihydro-9H,11H-azetoimidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-9-on,

(S)-8-chlor-1-(3-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-11,12,13,13a-tetrahydro-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-9-on a

3-(3-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-8-fluor-5,6-dihydro-5-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-6-on.

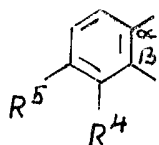
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových derivátů imidazodiazepinu obecného vzorce I



v němž

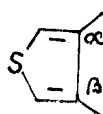
A společně s oběma atomy uhlíku označenými písmeny α a β znamenají některou ze skupin vzorců (1), (2), (3) a (4)



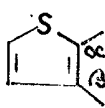
(1)



(2)



(3)



(4)

a přerušovaná čára v případech vzorců (1), (2) a (4) označuje přítomnost dvojné vazby,

R^1 znamená 5člennou, aromatickou, přes atom uhlíku vázanou heterocyklickou skupinu, která obsahuje atom kyslíku, atom síry nebo skupinu NR^8 , ve které R^8 zname-

ná atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, a popřípadě ještě jeden nebo dva atomy dusíku jako členy kruhu, nebo 5člennou, aromatickou přes atom dusíku vázanou heterocyklickou skupinu, která popřípadě obsahuje ještě jeden nebo dva přídavné atomy dusíku jako členy kruhu, přičemž obě skupiny jsou popřípadě substituovány na atomu uhlíku alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinou se 3 až 6 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinou, fenylovou skupinou, aminoskupinou, alkylaminoskupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, alkoxyalkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku v alkylové i alkoxylové části nebo hydroxyskupinou,

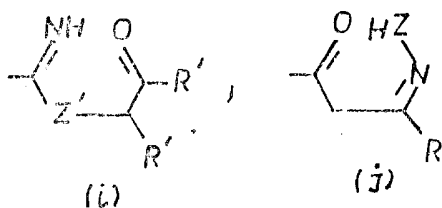
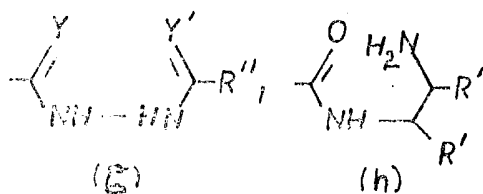
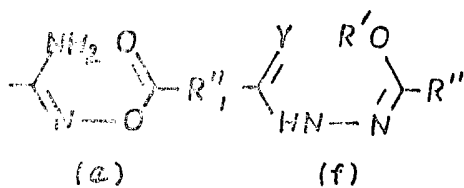
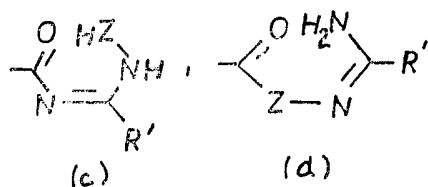
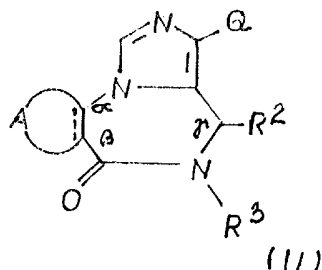
R^2 znamená atom vodíku a

R^3 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo

R^2 a R^3 znamenají společně dimethylenovou skupinu, trimethylenovou skupinu nebo propenylenovou skupinu,

R^4 a R^5 znamenají atom vodíku, atom halogenu, trifluormethylovou skupinu, kyano skupinu, nitroskupinu, aminoskupinu nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku přičemž sloučeniny vzorce I mají, pokud

jde o atom uhlíku označený písmenem „γ“, konfiguraci (S) nebo (R,S), jestliže R² a R³ znamenají společně dimethylenovou skupinu, trimethylenovou skupinu nebo propenylenovou skupinu, jakož i jejich farmaceuticky použitelných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se cyklizuje sloučenina obecného vzorce II



ve kterých

Y a Y' znamenají atom kyslíku nebo atom síry,

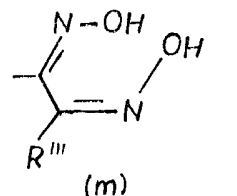
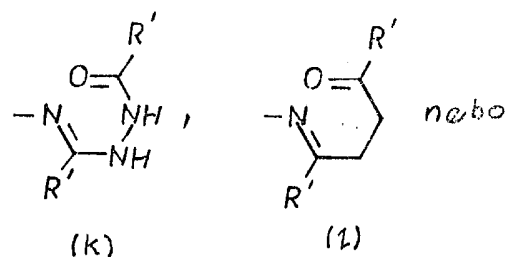
Z znamená atom kyslíku nebo skupinu —NR⁸—, ve které R⁸ znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

Z' znamená atom síry nebo skupinu —NH—,

R znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, alkoxyalkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v

v němž

R², R³ a A mají shora uvedené významy, a Q znamená skupinu vzorce



alkylové i alkoxylové části nebo hydroxy-skupinu,

R' znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, alkoxyalkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v alkoxylové i alkylové části nebo fenylovou skupinu,

R'' znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, alkoxyalkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v

alkylové i alkoxylové části, trifluormethylovou skupinu nebo fenylovou skupinu a

R⁴ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v alkylové i alkoxylové části, načež se popřípadě získaná sloučenina dehydrogenuje a získaná sloučenina obecného vzorce I se popřípadě převede na farmaceuticky použitelnou adiční sůl s kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž A znamená skupinu vzorce (1), přičemž R⁴ a R⁵ mají význam uvedený v bodě 1, R¹ znamená 5člennou, aromatickou, heterocyklickou skupinu, která je popřípadě na atomu uhlíku substituována alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinou, fenylovou skupinou, aminoskupinou, alkylaminoskupinou s 1 až 7 atomy uhlíku nebo hydroxyskupinou, a R² a R³ mají význam uvedený v bodě 1.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž znamená skupinu vzorce (1), kde R⁴ a R⁵ mají význam uvedený v bodě 1, R¹ znamená 5člennou aromatickou heterocyklickou skupinu, která je na atomu uhlíku substituována cykloalkylovou skupinou se 3 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxyalkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku v alkylové i alkoxylové části, a R² a R³ mají význam uvedený v bodě 1.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž A a R¹ mají význam uvedený v bodě 1 s tím omezením, že když A znamená skupinu vzorce (1), R² znamená atom vodíku, R³ znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu, jeden ze symbolů R⁴ a R⁵ znamená vodík a druhý z těchto symbolů znamená vodík, chlor, fluor nebo nitroskupinu, pak R¹ má jiný význam než 1,2,4-oxadiazol-5-ylovou skupinu substituovanou v poloze 3 alkylovou skupinou s 1 až 3 atomy uhlíku nebo 1,2,4-oxadiazol-3-ylovou skupinu substituovanou v poloze 5 alkylovou skupinou s 1 až 3 atomy uhlíku.

5. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž A, R² a R³ mají význam uvedený v bodě 1 a R¹ znamená 5člennou aromatickou heterocyklickou skupinu obsahující jako člen kruhu atom kyslíku nebo atom síry a jeden nebo dva atomy dusíku, která je popřípadě substituována na atomu uhlíku alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, cykloalky-

lovou skupinou se 3 až 6 atomy uhlíku nebo trifluormethylovou skupinou.

6. Způsob podle bodu 5, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž A, R¹, R² a R³ mají význam uvedený v bodě 5, přičemž 5členná aromatická heterocyklická skupina ve významu symbolu R¹ je vázána přes atom uhlíku, který sousedí se dvěma heteroatomy.

7. Způsob podle bodu 5, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž A, R² a R³ mají význam uvedený v bodě 5 a R¹ znamená 1,2,4-oxadiazol-3-ylovou skupinu, 1,2,4-oxadiazol-5-ylovou skupinu nebo 1,3,4-oxadiazol-2-ylovou skupinu, kteréžto skupiny jsou popřípadě substituovány alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku nebo cykloalkylovou skupinou se 3 až 6 atomy uhlíku.

8. Způsob podle bodu 7, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž A, R² a R³ mají význam uvedený v bodě 7 a R¹ znamená 3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-ylovou skupinu nebo 3-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-ylovou skupinu.

9. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 8, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž A a R¹ mají význam uvedený v jednom z bodů 1 až 8, R² znamená atom vodíku a R³ znamená alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo R² a R³ společně znamenají dimethylenovou skupinu nebo trimethylenovou skupinu, a které mají s ohledem na atom uhlíku, který je označen písmenem „γ“ (S)-konfigurací, jestliže R² a R³ znamenají společně dimethylenovou nebo trimethylenovou skupinu.

10. Způsob podle jednoho z bodů 1 až 9, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž A znamená skupinu vzorce (1), ve kterém R⁴ znamená atom vodíku, atom halogenu nebo trifluormethylovou skupinu a R⁵ znamená atom vodíku nebo atom halogenu a R¹, R² a R³ mají význam uvedený v některém z bodů 1 až 9.

11. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku 7-chlor-3-(3-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-5,6-dihydro-5-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-6-onu.

12. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku (S)-8-chlor-7-fluor-11,12,13,13a-tetrahydro-1-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-

-5-yl)-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c]-[1,4]benzodiazepin-9-onu.

13. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použije odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku (S)-8-brom-11,12,13,13a-tetrahydro-1-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-9-onu.

14. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použije odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku (S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-1-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-9-onu.

15. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použije odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku (S)-8-chlor-12,12a-dihydro-1-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-9H-11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-9-onu.

16. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použije odpovídající

povídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku (S)-12,12a-dihydro-1-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-8-(trifluormethyl)-9H-11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-9-onu.

17. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použije odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku (S)-8-chlor-1-(3-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-12,12a-dihydro-9H-11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-9-onu.

18. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použije odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku (S)-8-chlor-1-(3-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-11,12,13,13a-tetrahydro-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-9-onu.

19. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použije odpovídající sloučeniny obecného vzorce II za vzniku 3-(3-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-8-fluor-5,6-dihydro-5-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-6-onu.