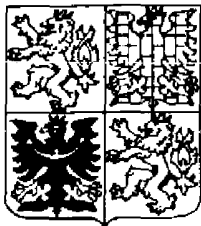


ČESKÁ  
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

# ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 378-96

(13) A3

6(51)

C 07 D 243/02

A 61 K 31/55

(22) 08.02.96

(32) 09.02.95, 24.11.95

(31) 95/385, 95/3353

(33) HU, HU

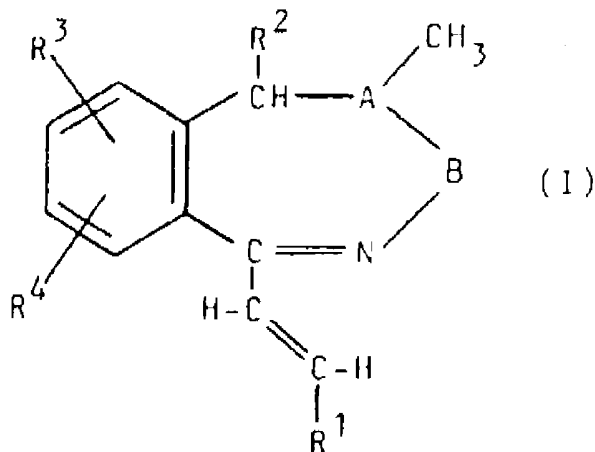
(40) 14.08.96

(71) EGIS GY6GYSZERGYÁR RT., Budapest, HU;

(72) Vágo Pál Dr., Budapest, HU;  
Reiter József Dr., Budapest, HU;  
Gyertyán István Dr., Budapest, HU;  
Gacsályi István, Budapest, HU;  
Gorzó-Bilkei András Dr., Budapest, HU;  
Egyed András Dr., Budapest, HU;  
Andrási Ferenc Dr., Budapest, HU;  
Bakonyi Anna Dr., Budapest, HU;  
Berzsenyi Pál Dr., Budapest, HU;  
Botka Péter, Budapest, HU;

(54) 1-[2-(Substituovaný  
vinyl)]-5H-2,3-benzodiazepinové deriváty

(57) Řešení se týká 1-[2-substituovaný vinyl]-H-2,3-benzodiazepinových derivátů obecného vzorce I, kde A a B spolu tvoří skupinu vzorce =C=N- nebo =CH-NH-; R<sup>1</sup> představuje fenyly popřípadě nesoucí 2 nebo 3 hydroxyskupiny nebo 1 až 3 substituenty vybrané ze skupiny, zahrnující halogen, trifluormethyl, nitro, kyano, amino, alkylamino, dialkylamino, alkanoylamino, alkyl, alokoxy, karboxy, alkoxykarbonyl, alkoxykarbonyloxy a methylenedioxy; naftyl popřípadě nesoucí substituent vybraný ze skupiny, zahrnující hydroxy, alkoxy, acyloxy; furyl, thienyl nebo indolyl; R<sup>2</sup> představuje vodík nebo alkyl, R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> každý představuje alkoxy připojený k polohám 7 a 8 benzodiazepinového kruhu, nebo R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> spolu tvoří 7,8 nebo 8,9-methylenedioxy skupinu, způsobu jejich výroby, farmaceutických přípravků, které je obsahují, použití uvedených benzodiazepinových derivátů pro přípravu farmaceutických přípravků vhodných pro léčbu chorob.



1-[2-(Substituovaný vinyl)]-5H-2,3-benzodiazepinové  
deriváty

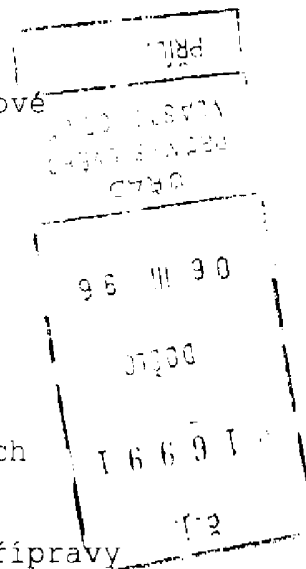
### Oblast techniky

Předložený vynález se týká nových 1-[2-(substituovaný vinyl)]-5H-2,3-benzodiazepinových derivátů, způsobu jejich přípravy, farmaceutických přípravků, které je obsahují, použití uvedených benzodiazepinových derivátů pro léčbu chorob a přípravy farmaceutických přípravků vhodných pro léčbu chorob.

### Dosavadní stav techniky

Dosud byly popsány 5H-2,3-benzodiazepinové deriváty, obsahující fenylový, naftylový, substituovaný fenylový, thienylový nebo hydroxystyrylový substituent v poloze 1 základního molekulového skeletu [(popisy maďarských patentů č. 155572, 179018, 195788, 191702 a 206719 J.Chem.Soc.Perkin I. 1973, 2543; 1980, 1718; 1984, 849; Il Farmaco-Ed.Sc. 40, 942 (1985); Chem.Ber. 107, 3883 (1974)]. Skupina známých sloučenin ovlivňuje centrální nervový systém, 5H-2,3-benzodiazepinové deriváty, patřící k jiné skupině vykazují pozitivní inotropní účinek a nevykazují jakoukoliv centrální nervovou aktivitu.

Známé 2,3-benzodiazepiny, ovlivňující centrální nervový systém, vykazují anxiolytické a antiagresivní aktivity, ale - na rozdíl od tradičních 1,4-benzodiazepinů - nevykazují svalově relaxační účinek, navíc je anxiolytický účinek doprovázen neuroleptickou aktivitou. Známý nerisopam, patřící do této skupiny, vykazuje jak anxiolytické tak neuroleptické aktivity,



ale také doprovodný kataleptický vedlejší účinek. Cílem vynálezu bylo poskytnout nové 2,3-benzodiazepinové deriváty srovnatelné s dosud známými 1,4- a 2,3-benzodiazepiny, vykazujícími anxiolytickou aktivitu, ale vylučující jakýkoliv kataleptogenní vedlejší účinek, bránící terapeutické aplikaci.

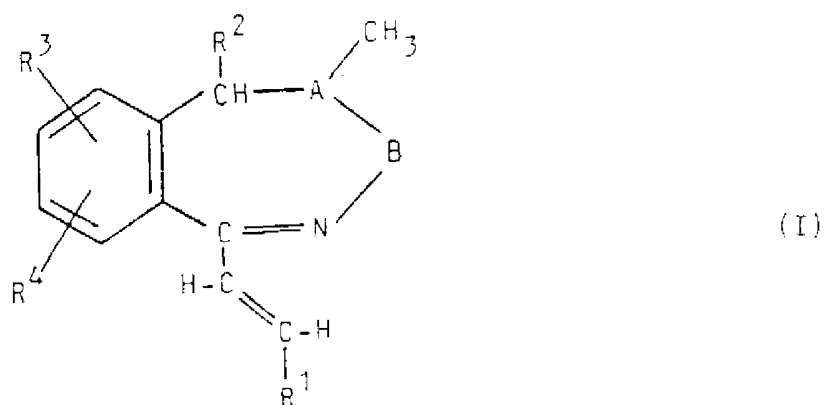
Mimoto, asi 20 % populace civilizovaného světa trpí úzkostí, takže léčba této choroby je velmi důležitá. Převládajícími léčivy aplikovanými v terapii úzkosti jsou 1,4-benzodiazepinové deriváty. Uvedená léčiva vykazují však nežádoucí vedlejší účinky jako je útlum, svalová relaxace a spavost [Patel J.B. a Malich J.B.: Neuropharmacological profile of anxiolytic, v Anxiolytics: Neurochemical behavioural and clinical perspectives. (vyd.: Malich J.B., Enna S.J. a Yamuamura H.I., Raven Press, New York 1983, str. 173-191; File S.L.: The contribution of behavioural studies to the neuropharmacology of anxiety, Neuropharmacology 1987, 26, 877-866].

Dalším cílem předloženého vynálezu bylo poskytnutí 2,3-benzodiazepinových derivátů, vykazujících vynikající anxiolytický účinek i při nízkých dávkách, ale - na rozdíl od známých anxiolytik - nemající prakticky žádný vliv na pohybovou aktivitu živočichů i při vysokých dávkách.

Bylo zjištěno, že sloučeniny podle vynálezu splňují výše uvedené požadavky.

Podstata vynálezu

Podle předloženého vynálezu jsou poskytnuty 1-[2-(substituovaný vinyl)]-5H-2,3-benzodiazepinové deriváty obecného vzorce I



kde

A a B spolu tvoří skupinu vzorce =C=N- nebo =CH-NH-;  
 R<sup>1</sup> představuje fenyl popřípadě nesoucí 2 nebo 3 hydroxyskupiny nebo 1 až 3 shodné nebo rozdílné substituenty vybrané ze skupiny, zahrnující halogen, trifluormethyl, nitro, kyano, amino, C<sub>1-3</sub>alkylamino, di(C<sub>1-3</sub>alkylamino), C<sub>1-4</sub>alkanoylamino, C<sub>1-4</sub>alkyl, C<sub>1-4</sub>alkoxy, karboxy, (C<sub>1-4</sub>alkoxy)karbonyl, C<sub>1-4</sub>alkoxykarbonyloxy a methylenedioxy; naftyl popřípadě nesoucí substituent vybraný ze skupiny, zahrnující hydroxy, C<sub>1-4</sub>alkoxy a C<sub>1-4</sub>acyloxy; furyl, thienyl nebo indolyl;  
 R<sup>2</sup> představuje vodík nebo C<sub>1-4</sub>alkyl,  
 R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> každý představuje C<sub>1-4</sub>alkoxy připojený k polohám 7 a 8 benzodiazepinového kruhu, nebo  
 R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> spolu tvoří 7,8- nebo 8,9-methylenedioxy skupinu,

a jejich farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinami.

Preferovaní představitelé sloučenin obecného vzorce I jsou ty, kde A a B spolu představují skupinu vzorce  $=C=N-$ ,  $R^1$  představuje fenyl popřípadě nesoucí jeden nebo dva fluor, kyano, trifluormethyl, amino, di-( $C_{1-3}$ alkyl)-amino nebo  $C_{1-4}$ alkoxysubstituenty,  $R^2$  představuje vodík a  $R^3$  a  $R^4$  spolu tvoří 7,8-methyldioxy a jejich farmaceuticky přijatelné adiční sole s kyselinami.

Zvláště výhodní představitelé sloučenin podle vynálezu jsou následující deriváty:

1-(4-dimethylaminostyryl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin,

1-(4-aminostyryl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin,

1-(3,4-dimethoxystyryl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin,

1-(4-fluorostyryl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin a

jejich farmaceuticky přijatelné adiční sole s kyselinami.

Výraz "nižší" jak je použit v tomto popise a nárocích je míněn jako zahrnující 1 až 4 atomy uhlíku. Výraz "alkyl" označuje přímý nebo rozvětvený alkyl, mající uvedený počet atomů uhlíku, jako je methyl, ethyl, n-propyl atd. Výraz "alkenyl" může zahrnovat přímý nebo rozvětvený alkenyl jako je vinyl, 1-methylvinyl, 2-methylvinyl, 1-propenyl, 2-propenyl nebo podobně. Výraz "alkanoylamino" označuje amidové skupiny přímých nebo rozvětvených alifatických karboxylových

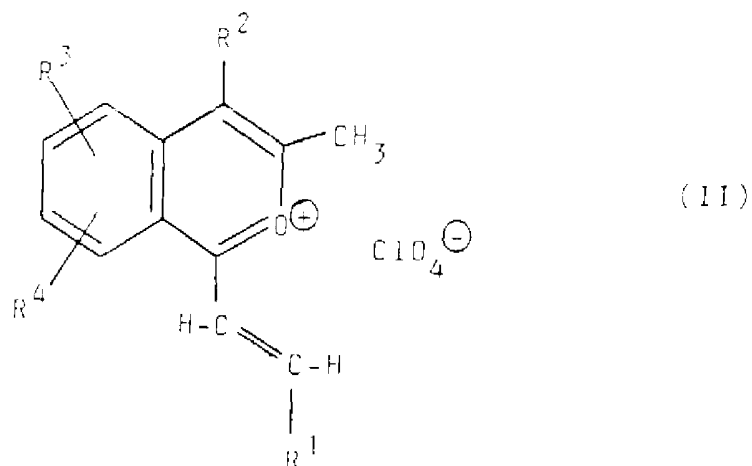
kyselin (např. acetylamino, propanoylamino atd.).  
 "Alkoxykarbonylskupiny" jsou karboxylové skupiny esterifikované přímými nebo rozvětvenými alifatickými alkoholy, majícími 1 až 4 atomy uhlíku jako je methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl atd. Výraz "acyloxyskupina" se týká hydroxyskupin acylovaných alifatickými karboxylovými kyselinami, majícími 1 až 4 atomy uhlíku (např. acetoxy, terc.butoxykarbonyloxy atd.). Výraz "atom halogenu" zahrnuje všechny čtyři atomy halogenu jako je fluor, chlor, jod a brom.

Farmaceuticky přijatelné adiční sole s kyselinami sloučenin obecného vzorce I mohou být vytvořena s anorganickými kyselinami (např. hydrogenhalogenidy jako jsou soli kyseliny chlorovodíkové nebo bromovodíkové, sírové, fosforečné nebo perhalogenkyseliny jako je kyselina chloristá), organické karboxylové kyseliny (např. kyselina fumarová, octová, propionová, glykolová, maleinová, hydroxymaleinová, askorbová, citronová, jablečná, salicylová, mléčná, skořicová, benzoová, fenylctová, p-aminobenzoová, p-hydroxybenzoová, p-aminosalicylová atd.), alkylsulfonové kyseliny (např. kyselina methansulfonová, ethansulfonová) nebo arylsulfonové kyseliny (např. kyselina p-toluensulfonová, p-bromfenylsulfonová, naftylsulfonová, sulfanilová).

Podle dalšího aspektu předloženého vynálezu je poskytnut způsob přípravy 1-[2-(substituovaný vinyl)]-5H-2,3-benzodiazepinových derivátů obecného vzorce I, kde A, B, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> mají výše uvedený význam, který zahrnuje

a) pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, kde A a B spolu tvoří skupinu vzorce =C=N- a R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> mají

výše uvedený význam, reakci 2-benzopyriliumpchlorátu  
obecného vzorce II



kde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  mají výše uvedený význam, s hydrazin-  
hydrátem,

nebo

b) pro přípravu 1-[2-(substituovaný vinyl)]-5H-2,3-  
benzodiazepinů obecného vzorce I, kde A a B spolu tvoří  
skupinu  $=C=N-$ ,  $R^3$  a  $R^4$  jsou nezávisle  $C_{1-4}$ alkoxy  
připojený k polohám 7 a 8 benzodiazepinového kruhu nebo  
 $R^3$  a  $R^4$  spolu tvoří 7,8-methylenedioxy skupinu,  $R^1$  znamená  
aminofenyl,  $(C_{1-3}$ alkyl)-aminofenyl, di $(C_{1-3}$ alkyl)-  
aminofenyl nebo  $(C_{1-4}$ alkanoyl)-aminofenyl, kde tyto  
skupiny popřípadě nesou dvě hydroxyskupiny nebo jeden  
nebo dva stejné nebo rozdílné substituenty vybrané ze  
skupiny, zahrnující halogen, trifluormethyl, nitro,  
kyano, amino, methylenedioxy,  $C_{1-4}$ alkyl,  $C_{1-4}$ alkoxy,  
karboxy a  $(C_{1-4}$ alkoxy) karbonyl a  $R^2$  má výše uvedený  
význam,

redukci sloučeniny obecného vzorce I, kde  $R^1$  znamená  
nitrofenyl popřípadě nesoucí dvě hydroxyskupiny nebo  
jeden nebo dva stejné nebo rozdílné substituenty vybrané  
ze skupiny, zahrnující halogen, trifluormethyl, nitro,

kyano, amino, methyldioxy, C<sub>1-4</sub>alkyl, C<sub>1-4</sub>alkoxy, karboxy a (C<sub>1-4</sub>alkoxy)-karbonyl, s hydrazin-hydrátem za přítomnosti katalyzátoru a popřípadě podrobení se takto získané aminosloučeniny acylací nebo alkylací, nebo

c) pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, kde A a B spolu tvoří skupinu vzorce  $\text{-CH-NH-}$ , R<sup>1</sup> představuje fenyl, nesoucí atom fluoru, trifluormethyl nebo kyanoskupinu, R<sup>2</sup> představuje vodík a R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> spolu tvoří 7,8- nebo 8,9-methyldioxyskupinu, redukcí sloučeniny obecného vzorce I, kde A a B spolu tvoří skupinu vzorce  $\text{=C=N-}$  a R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> mají výše uvedený význam, komplexem kovového hydridu a/nebo komplexem boranu, a je-li to žádoucí převedením báze obecného vzorce I takto získané na její adiční soli s kyselinami.

Podle varianty a) způsobu podle vynálezu reaguje 2-benzopyriliumpерchlorát obecného vzorce II s hydrazin-hydrátem. Reakce se výhodně provádí v rozpouštědle, ale může být také provedena bez použití jakéhokoliv rozpouštědla, v přebytku aplikovaného hydrazin-hydrátu. Jako rozpouštědla mohou být použity polární nebo nepolární rozpouštědla, výhodně voda, nižší alkoholy, dioxan, tetrahydrofuran, dichlormethan, chloroform, dimethylformamid, dimethylsulfoxid, pyridin nebo jejich směsi. Reakce se provádí při teplotě mezi 0 °C a teplotou varu reakční směsi, výhodně mezi +10 °C a +120°C. Výhodně je provádět reakci s koncentrovaným (90 až 100 %) hydrazin-hydrátem použitým v přebytku 1 až 3 mol.

Podle výhodného provedení varianty a) způsobu podle předloženého vynálezu reaguje 2-benzopyriliumpetchlorát obecného vzorce II se 3 molárními ekvivalenty 90 až 100% hydrazin-hydrátu v nižším alkoholu, výhodně ethanolu, při teplotě místnosti, surový produkt se oddělí z reakční směsi, soli podobné vedlejší produkty se rozpustí od požadovaného produktu v horké vodě, posledně uvedený produkt se odfiltruje a popřípadě buď suspenduje v nebo rekrystaluje ze vhodného rozpouštědla, výhodně nižšího alkoholu.

Podle dalšího výhodného provedení varianty a) způsobu podle předloženého vynálezu se sloučenina obecného vzorce II suspenduje v rozpouštědle a reaguje se 3 ekvivalenty 90 až 100% hydrazin-hydrátu nejprve při teplotě místnosti po 1 až 3 hodiny, potom buď při teplotě mezi 45 °C a 50 °C 10 až 50 minut nebo při teplotě mezi 70 °C a 100 °C půl hodiny. Jestliže sloučenina obecného vzorce I je obtížně rozpustná při teplotě místnosti nebo jestliže se sloučenina obecného vzorce I začíná oddělovat od reakční směsi během reakce, je výhodné aplikovat zvýšenou teplotu na konci reakce.

Podle dalšího výhodného provedení varianty a) způsobu podle vynálezu se sloučenina obecného vzorce II přidá ke směsi 3 ekvivalentů 90 až 100% hydrazin-hydrátu a dimethylformamidu při teplotě mezi 10 °C a 15 °C a reakční směs se udržuje při teplotě místnosti. Konečný produkt se oddělí z roztoku po přidavku malého množství vody ke směsi. Vedlejší produkt se pak promyje vodou a konečný produkt se popřípadě čistí rekrystalizací nebo varem v alkoholu.

Podle varianty b) způsobu podle vynálezu se benzodiazepinové deriváty obecného vzorce I, nesoucí popřípadě substituovaný aminofenyl, mono- nebo di( $C_{1-4}$ nižší alkyl)-aminofenyl nebo  $C_{1-4}$ alkancylaminofenyl na místě  $R^1$  se připraví redukcí odpovídajícího nitrofenylderivátu a popřípadě acylací nebo alkylací takto získaného produktu. Pro redukci nitroskupiny se volí selektivní redukční metoda, která nenasytuje ani  $-C=N-$  vazby 7-členného kruhu nebo vinylskupinu. Dosud tato metoda nebyla popsána v literatuře pro redukci lakových sloučenin. Bylo zjištěno, že hydrazin-hydrát aplikovaný za přítomnosti katalyzátoru je vhodný pro selektivní redukci sloučenin tohoto typu. Dosud byl hydrazin-hydrát za přítomnosti katalyzátoru použit pouze pro konverzi nitrosločenin, neobsahujících žádnou jinou redukovatelnou skupinu v aminoskupinách [Chem.Rev.65,52(1965); J.Am.Chem.Soc. 75, 4334 (1953); Chem.Lett. 1975, 259].

Redukce se výhodně provádí v organickém rozpouštědle. Výhodně mohou být použita následující rozpouštědla nebo jejich směsi: nižší alkoholy, dioxan, tetrahydrofuran, benzen, chloroform, dichlormethan, dimethylformamid, dimethylsulfoxid a pyridin. Výhodné je provést reakci s 90 až 100% hydrazin-hydrátem aplikovaným v přebytku. Jako katalyzátor se výhodně použije palladium na kostním uhlí, platina nebo Raney nikl. Reakce se provádí při teplotě mezi 0 °C a teplotou varu rozpouštědla, výhodně při teplotě mezi +10 °C a +100 °C.

Podle výhodného provedení varianty b) způsobu podle vynálezu se 1-nitrostyryl-5H-2,3-benzodiazepinový derivát obecného vzorce I suspenduje v methanolu a

reaguje se 2 až 4 ekvivalenty, výhodně 3 ekvivalenty 98 až 100% hydrazin-hydrátu za přítomnosti Raney niklového katalyzátoru při teplotě místnosti 1 až 2 hodiny. Surový produkt se oddělí z reakční směsi způsobem známým per se. Jestliže je takto získaný produkt obtížně rozpustný v methanolu, to znamená, že se objevuje parciální oddělování, je výhodně promýt katalyzátor několikrát rozpouštědlem, ve kterém produkt může být snadněji rozpustný (jako je chloroform). Surový produkt může být čištěn rekrystalizací nebo triturací v rozpouštědle. Jako rozpouštědlo může být použit alkohol, voda nebo jejich směs.

Podle dalšího výhodného provedení varianty b) způsobu podle vynálezu reaguje 1-nitrostyryl-5H-2,3-benzodiazepinový derivát obecného vzorce I 1 až 2 hodiny se 3 ekvivalenty 100% hydrazin-hydrátu v alkoholu při teplotě místnosti se k reakční směsi přidá katalyzátor a další 2 ekvivalenty 100% hydrazin-hydrátu a míchá se dále několik hodin při teplotě místnosti. Směs se pak zpracuje jak je popsáno výše.

Aminostyrylbenzodiazepinové deriváty obecného vzorce I připravené jak popsáno výše jsou popřípadě alkylovány nebo acylovány.

Případná alkylace může být prováděna způsoby známými per se, výhodně s alkyhalogenidem v indiferentním rozpouštědle, za přítomnosti kyseliny vázajícího činidla, při teplotě mezi teplotou místnosti a teplotou varu rozpouštědla. Jako rozpouštědlo mohou být výhodně použity alifatické alkoholy, ketony, nitrily, tetrahydrofuran, dioxan, dimethylformamid nebo dimethylsulfoxid. Jako činidlo vázající kyselinu může

výhodně být použit uhličitán alkalického kovu, hydrogenuhličitán alkalického kovu nebo jeden nebo dva ekvivalenty nižšího terc.aminu.

Aminostyrylbenzodiazepiny získané jak popsáno výše se popřípadě acylují. Acylace se provádí za použití jednoho nebo dvou ekvivalentů halogenidu kyseliny nebo anhydridu kyseliny. Reakce se výhodně provádí za přítomnosti činidla, vázajícího kyselinu, výhodně nižšího alifatického terc.aminu nebo v pyridinu. Výhodné je provádět reakci v rozpouštědle (např. alifatickém ketonu, nitrilu, tetrahydrofuranu, dioxanu, pyridinu), ale reakce může být také prováděna bez jakéhokoliv rozpouštědla, v přebytku aplikovaného činidla.

Podle varianty c) způsobu podle předloženého vynálezu 5H-2,3-benzodiazepiny obecného vzorce I, kde A a B spolu tvoří skupinu vzorce  $=C=N-$ ,  $R^2$  znamená vodík,  $R^1$  znamená fenyl nesoucí atom fluoru, trifluormethyl nebo kyanoskupinu a  $R^3$  a  $R^4$  spolu tvoří 7,8- nebo 3,9-methyldioxy, se redukuje komplexním kovovým hydridem a/nebo boranovým komplexem. Mohou být použita následující redukční činidla: borohydrid sodný, lithiualuminiumhydrid, boran a boranové komplexy. Redukce se výhodně provádí v rozpouštědle. Pro tento účel může být použita voda, nižší alkoholy, nižší karboxylové kyseliny, rozpouštědla etherového typu, aromatické uhlovodíky, chlorované alifatické uhlovodíky, pyridin nebo jejich směsi. Rozpouštědla nebo směsi rozpouštědel aplikovatelné v daném případě budou záviset na použitém redukčním činidle.

Redukce se provádí při teplotě mezi 0 °C a 100 °C za použití výhodně 1,1 až 25 molárních ekvivalentů redukčního činidla.

Podle dalšího provedení varianty c) způsobu podle předloženého vynálezu se výchozí báse obecného vzorce I rozpustí nebo suspenduje v methanolu, přidá se k ní přebytek koncentrované kyseliny chlorovodíkové nebo kyseliny octové a k takto získanému hydrochloridu nebo acetátu se zavede borohydrid sodný. Po zpracování reakční směsi se požadovaná 3,4-dihydrosloučenina získá krystalizací.

Podle výhodného provedení varianty c) způsobu podle předloženého vynálezu se 1,5 až 2,0 ekvivalentů borotrifluoridetherátu přidá k roztoku nebo suspenzi 5H-2,3-benzodiazepinového derivátu obecného vzorce I v suchém dichlormethanu a k roztoku takto získaného komplexu se přidá 1,1 ekvivalentu komplexu boran-trimethylamin. Organická fáze se pak zpracuje s uhlíčitánem sodným, promyje se vodou, suší a odpaří, požadovaný produkt se krystaluje, filtruje a popřípadě rekrystaluje ze vhodného rozpouštědla, např. z nižšího alkoholu, nebo se suspenduje ve vhodném rozpouštědle.

Podle ještě dalšího výhodného provedení varianty c) se sloučenina obecného vzorce I rozpustí nebo suspenduje v suchém tetrahydrofuranu, ochladí se na teplotu mezi 0 °C a 5 °C, přidá se 1 molární ekvivalent lithiualuminiumhydridu a reakční směs se míchá při teplotě místnosti 2 hodiny. Komplex se pak rozloží a organická fáze se odpaří. Odpařený zbytek se podrobí sloupcové chromatografii nebo krystalizaci za účelem získání požadovaných 2,3-benzodiazepinů.

Ty výchozí substance obecného vzorce II, kde  $R^1$  znamená fenyl nesoucí atom fluoru, trifluormethyl nebo kyanoskupinu,  $R^2$  znamená vodík a  $R^3$  a  $R^4$  spolu tvoří 7,8- nebo 8,9-methylendioxyskupinu, nebyly dosud popsány v literatuře. Jak nové tak známé sloučeniny mohou být připraveny způsobem analogickým známým způsobům syntézy uvedeným např. v Khim. Geterotsikl. Soedin. 1970 [C.A.74, 7629 w (1971)]; 1973, 568, 1458 [C.A.79, 18829c (1973), 80, 70649 u (1974)].

Nové sloučeniny podle vynálezu vykazují cenné centrální nervové aktivity, zejména anxiolytické, antipsychotické a antiagresivní účinky. Současně vylučují jakýkoliv kataleptický vedlejší účinek. Většina sloučenin se váže k vazebným místům specifickým pro homoftalaziny (2,3-benzodiazepiny) [FEBS Letters 308(2), 215-217 (1992)] s vysokou afinitou, která naznačuje, že sloučeniny - za předpokladu podobné absorpce a metabolismu jako u 2,3-benzodiazepinů - budou vykazovat značné in vivo aktivity v centrálním nervovém systému.

Překvapivě sloučeniny obecného vzorce I, kde  $R^1$  znamená fenyl nesoucí atom fluoru, trifluormethyl nebo kyanoskupinu,  $R^2$  znamená vodík a  $R^3$  a  $R^4$  spolu tvoří 7,8- nebo 8,9-methylendioxyskupinu, vykazují vynikající anxiolytickou aktivitu a současně prakticky je vyloučen jakýkoliv sedativní účinek. Tato charakteristika je vysoce výhodná v terapii úzkostných stavů. Tyto molekuly se nevážou k vazebným místům pro homoftalazin.

Aktivita nových sloučenin je doložena následujícími pokusy.

Jako srovnávací sloučeniny byly použity chloridiazepoxid (7-chlor-2-methylamino-5-fenyl-3H-1,4-benzodiazepin-4-oxid), diazepam (7-chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-on) a chlorpromazin (CPZ, 2-chlor-10-(3-dimethylaminopropyl)-fenthiazin). Girisopam [1-(3-chlorfenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin] a nerisopam [1-(4-aminofenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin] byly také aplikovány jako srovnávací substance, protože se tyto sloučeniny také vážou k homoftalazinovým vazebným místům a mají aktivity centrálního nervového systému.

Vazebná aktivita nových sloučenin k homoftalazinovým vazebným místům byla měřena vytěsněním 5 nM  $^3\text{H}$  girisopamu [1-(3-chlorfenyl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin] v preparátech kryších mozkových striatálních membrán.  $K_i$  hodnoty byly vypočteny podle následující rovnice:

$$K_i = IC_{50} \left( 1 + \frac{[L]}{K_D} \right)$$

kde  $K_D$  je disociační konstanta značeného komplexu ligand-receptor,  $[L]$  je koncentrace značeného ligandu a  $IC_{50}$  je polovina maximální inhibiční koncentrace testované sloučeniny. Výsledky jsou uvedeny v následující tabulce I.

Tabulka I

Sloučenina (č.příkladu)	$K_i$ (nmol/l)	sloučenina (č.příkladu)	$K_i$ (nmol/l)
3	11	59	16
4	11	18	13
5	18	21	8
6	11	28	12
9	18	33	12
10	9	36	10
12	17	39	14
14	16	65	17
15	13	67	5
16	11	73	11
41	16	74	14
42	11	77	10
45	15	78	11
48	19	84	5
49	10	85	14
51	19	70	13
55	11	71	5
57	13	girisopam	40
58	19	nerisopam	16

Behaviorální účinky sloučenin byly měřeny podle metody popsané Irwinem [Psychopharmacology, 13, 222 (1963)]. Výsledky a údaje akutní toxicity (úhyn/ošetřená zvířata, uvedeno v závorkách) je možno nalézt v tabulce II.

Tabulka II

Sloučenina (č.př.)	Chování (akutní toxicita); dávka (mg/kg)					
	1000 p.o.	300 i.p.	300 p.o.	100 i.p.	100 p.o.	30 i.p.
3	++ (5/6)	++ (5/6)	+(0/6) <sup>a</sup>	+(0/6)	+	+
4	++ (1/5)	++ (1/5)	++	++	++	+
5	++ (0/5)	++ (0/5)	++	+	++	+-
6	+(0/6)	+(0/6)	+ <sup>a</sup>	+		0
10	+(0/6)	+(0/6)	+ <sup>a</sup>	+-		0
37	++ (4/5)	++ (0/5)	++ (0/5)	+-	+-	0
38	++ (1/5)	++ (0/5)	+- (0/5)	+-	0	0
39	++ (3/5)	++ (3/5)	++ (0/5)	++ (0/5)	+	+-
40	++ (4/5)	++ (0/5)	+(0/5)	+-	0	0
42	++ (0/5)	++ (0/5)	+	+-	+-	0
46	+- (0/5)	++ (0/5)	0	+-	0	+-
48	+- (0/5)	+(0/5)	+-	+-	0	0
49	++ (3/5)	++ (0/5)	++ (0/5)	++	+	+-
51	++ (0/6)	+(0/6)	+ <sup>a</sup>	0		0
54	+(2/5)	+(2/5)	+- (0/5)	0 (0/5)	0	0
58	++ (0/5)	+(0/5)	+	+-	0	0
64	+- (0/5)	+(0/5)	+-	+-	0	+-
65	++ (5/5)	++ (0/5)	+(0/5)	+-	+-	0
66	+- (0/5)	+- (0/5)	+-	+-	0	0
67	+(0/6)	+- (0/6)	+- <sup>a</sup>	+-		0
77	++ (0/5)	++ (0/5)	+	+-	0	0
84	++ (1/5)	++ (0/5)	++ (0/5)	+	+	+-
85	+(0/5)	+- (0/5)	+	+	+-	0
70	+(0/6)	++ (2/6)	+ <sup>a</sup>	+(0/6)		+
girisopam		+- (0/6)		+		0
nerisopam		++ (5/6)		++ (0/6)		+

Symboly: ++ silné, + střední, + slabě snížení v SMA,  
0 = žádný účinek, a" vliv dávky 500 mg/kg p.o.

Z uvedené tabulky II je zřejmé, že sloučeniny podle vynálezu významně snižují spontánní motorickou aktivitu (SMA) u myši po intraperitoneálním nebo orálním podání.

Potenciální antipsychotická aktivita nových sloučenin byla testována podle metody Puecha a spol. (Psychopharmacology, 75, 84, 1981) měřením jejich inhibičního účinku na "šplhací" reakci indukovanou apomorfinem. Protože inhibice spontánní motorické aktivity je důležitou charakteristikou antipsychotických léčiv, ED<sub>50</sub> hodnoty mnoha sloučenin byly stanoveny metodou podle Borsyho a spol. (Arch.Int.Pharmacodyn., 124, 1, 196). Získané výsledky jsou uvedeny v tabulce III.

Tabulka III

Sloučenina (č.příkladu)	SMA ED <sub>50</sub> mg/kg p.o.	apomorfinové šplhání ED <sub>50</sub> mg/kg p.o.
3	8,2	6,7
4	4,1	9,1
6	9,3	15
73		1,8
84		11
girisopam	10	12
nerisopam	2,5	0,9
CDO	56	neúčinný
CPZ	2,0	1,1

Z výše uvedených výsledků testů je možno učinit závěr, že antipsychotické účinky nejaktivnějších derivátů jsou blízké účinkům chlorpromazinu.

Kataleptický účinek sloučenin byl měřen jak na myších (Schlichtegroll: *Arzneim.Forsch.*, 8, 489, 1958) tak na krysách (Morpugo: *Arch.Int.Pharmacodyn.*, 137, 87, 1962). Výsledky jsou uvedeny v tabulce IV.

Tabulka IV

Sloučenina (š.příkladu)	katalepsie u myši MED mg/kg p.o.	katalepsie u krysy MED mg/kg p.o.
3	100	>100
4	>100	>100
6	>100	>100
10	>100	>100
21	>100	>100
51	100	>100
57	>100	>100
67	>100	>100
70	>100	>100
nerisopam	40	60
CPZ	100	20

Z uvedených výsledků je možno konstatovat, že sloučeniny podle vynálezu nevykazují kataleptickou aktivitu, která by mohla omezovat jejich terapeutické použití. Toto představuje výraznou výhodu proti chlorpromazinu a nerisopamu, vykazujícím kataleptogenní vedlejší účinek.

Navíc nové sloučeniny podle vynálezu vykazují také významné anxiolytické a antiagresivní účinky. Anxiolytická aktivita byla studována na krysách podle "lick conflict" testu vypracovaného Vogelem a spol. (Psychopharmacology, 21,1, 1971) a testu zvýšeného plus-bludiště popsaného Pellowem (Pellow J.: Neurosci. Meth.14, 149, 1985). Antiagresivní účinek byl hodnocen na myši za použití metody "bojovného chování" Tedeschiho (J.Pharm.Exp.Ther., 125, 28, 1959). Hodnoty minimální účinné dávky (MED) a ED<sub>50</sub> hodnoty jsou uvedeny v tabulce V.

Sloučenina (č.př.)	MED		ED <sub>50</sub>	
	lick conflict p.o.	lick conflict i.p.	zvýšené +bludiště i.p.	(mg/kg) bojovné chování p.o.
3	0,1			
4	0,3	1,25	5,0	7,4
5		5,0	1,25	15
6	1			
10	3			
57	1			
73		2,5	2,5	6,4
70	0,3			
CDO	5	3,75	2,5	9,2
girisopam	10		12,5	7,7
nerisopam	0,3		0,3	4,0

Podle výsledků výše uvedených pokusů anxiolytická aktivita některých testovaných sloučenin překračuje tuto aktivitu girisopamu a chlordiazepoxidu řádově, zatímco

antiagresivní účinek nových sloučenin je podobný jako u srovnávacích substancí.

Jak bylo uvedeno mají určité sloučeniny obecného vzorce I vynikající anxiolytické aktivity a na rozdíl od známých 4,4- a 2,3-benzodiazepinů - nemají prakticky žádný sedativní účinek. Tato vlastnost je výhodná z hlediska terapeutické aplikace. Vedle toho vykazují uvedené sloučeniny slabou antikonvulzivní aktivitu.

Anxiolytická aktivita uvedené skupiny sloučenin byla hodnocena testem zvýšeného plus bludiště. V testu byly použiti samci krys kmene Sprague Dawley o hmotnosti 220 až 260 g. Test byl proveden s použitím dřevěného plus-tvarovaného bludiště zvýšeného do výšky 50 cm a obsahujícího dvě uzavřená a dvě otevřená ramena (50 cm dlouhá a 15 cm široká). Po 60 minutách předošetření byla zvířata umístěna do bludiště a 5 minut pozorována. Vliv léčiva byl vyjádřen jako procentické zvýšení doby strávené na otevřených ramenech a počtu vstupů do otevřeného ramene. Minimální účinná dávka (MED), která působí významné zvýšení doby prodlení na otevřených ramenech se vypočte pro každou substanci [Pelow S., Chopin P., File S.E., Briley M.: *J. Neurosci. Methods* 14, 149-167 (1985)]. Data jsou uvedena v tabulce VI.

## Tabulka VI

## Minimální účinná dávka

Sloučenina	dávka (mg/kg p.o.)
86	0,003
37	0,1
88	0,3
92	1
90	0,3
diazepam	1

Z výše uvedené tabulky je zřejmé, že některé sloučeniny podle vynálezu vykazují anxiolytickou aktivitu přesahující diazepam. Aktivita nejúčinnější molekuly je vysoce přesahující srovnávací substanci.

Vliv sloučenin na spontánní motorickou aktivitu byl testován metodou podle Borsyho a spol. Skupiny 3 myší byly ošetřeny orálně rozdílnými dávkami testovaných sloučenin. Poom byla zvířata umístěna do 10 kanálkového Dew's systémového zařízení, kde byl počítán počet přerušení infračerveného paprsku během 30 minut. Z těchto údajů byly vypočteny 50% inhibiční dávky (IC<sub>50</sub>) pomocí lineární regrese [Borsy J., Csányi E., Lázár E. "Arch. Int. Pharmacodyn. 124, 1(1960)]. Hodnoty jsou uvedeny v tabulce VII.

Tabulka VII

Sloučenina	ID <sub>50</sub> (mg/kg p.o.)
86	>100
87	>100
88	>100
91	>100
diazepam	23

Z hodnot v uvedené tabulce je zřejmé, že jestliže se podají v orální dávce 100 mg/kg nemají testované sloučeniny podle vynálezu prakticky žádný vliv na spontánní motorickou aktivitu myši (byly pozorovány rozdíly  $\pm 12\%$ ), na rozdíl od srovnávací substance, mající orální ID<sub>50</sub> hodnotu 23 mg/kg. Sedativní aktivita některých sloučenin podle vynálezu je mnohem přijatelnější než u diazepamu.

Inhibiční účinek proti křečím způsobeným pentetrazolem byl definován modifikovanou metodou Benziger a Hane-a. Byly použity skupiny samců a samic myšího kmene NMRI o hmotnosti 20 až 25 g. Křeče tonického extensoru zadních noh vyvolané intraperitoneálním podáním 125 mg/kg pentetrazolu byly registrovány u skupin zvířat po 6-12. Testované sloučeniny a nosič byly podány 1 hodinu před podáním pentetrazolu [Benziger R., Hane D.: Arch. Int. Pharmacodyn. 167, 245 (1967)]. Výsledky jsou uvedeny v následující tabulce VIII.

Tabulka VIII

Sloučenina	účinek 100 mg/kg p.o.
90	-57 %
88	-44 %
91	-44 %
carbamazepin	ID <sub>50</sub> = 7,1 mg/kg p.o.

Podle výsledků testu vykazují sloučeniny podle vynálezu mírnou antikonvulzivní aktivitu

Podle dalšího aspektu předloženého vynálezu jsou poskytnuty farmaceutické přípravky, obsahující jako účinnou složku sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou ve směsi se vhodnými inertními pevnými nebo kapalnými nosiči.

Farmaceutické přípravky podle předloženého vynálezu mohou být připraveny metodami známými per se smísením účinné složky se vhodnými pevnými nebo kapalnými nosiči a uvedením směsi do galenické formy.

Farmaceutické přípravky podle předloženého vynálezu mohou být vhodné pro orální (např. tablety, pilule, potažené pilule, dražé, pevné nebo měkké želatinové kapsle, roztoky, emulze nebo suspenze), parenterální (např. injekční roztok) nebo rektální (např. čípky) podání.

Jako nosič pro přípravu tablet, potažených tablet, dražé a pevných želatinových kapslí mohou být použity

např. laktosa, kukuřičný škrob, bramborový škrob, talek, uhličitan hořečnatý, stearát hořečnatý, uhličitan vápenatý, kyselina stearová nebo její soľe. Jako nosič pro měkké želatinové kapsle mohou být použity např. rostlinné oleje, tuky, vosky nebo polyoly vhodné konzistence. Jako nosiče pro roztoky a sirupy mohou být použity např. voda, polyoly (polyethylenglykol), sacharosa nebo glukosa. Injekční roztoky mohou obsahovat např. vodu, alkoholy, polyoly, glycerol nebo rostlinné oleje jako nosič. Čípky mohou být připraveny za pomoci např. olejů, vosků, tuků nebo polyolů vhodné konzistence.

Navíc mohou farmaceutické přípravky obsahovat pomocné látky obvykle užívané ve farmaceutickém průmyslu, např. smáčečí, sladící činidla, aromatické substance, soli, vyvolávající změnu osmotického tlaku, puřry atd. Farmaceutické přípravky mohou dále obsahovat také další účinné složky.

Denní dávka sloučenin obecného vzorce I se může v širokém rozsahu měnit v závislosti na několika faktorech, např. na aktivitě aktivní složky, stavu pacienta a jeho věku, obtížnosti choroby atd. Preferovaná orální dávka je obecně 0,1 až 500 mg/den. Uvedená dávka má pouze informativní charakter a podávaná dávka musí vždy být stanovena ošetřujícím lékařem.

Podle dalšího aspektu předloženého vynálezu je poskytnuto použití sloučenin obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinami pro přípravu farmaceutických přípravků působících zejména na centrální nervový systém.

Podle ještě dalšího aspektu předloženého vynálezu je poskytnuta metoda léčby poruch centrálního nervového systému, která zahrnuje podání účinného množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami pacientovi.

Další podrobnosti předloženého vynálezu je možno nalézt v následujících příkladech, které však neslouží k omezení rozsahu ochrany.

#### Příklady provedení vynálezu

##### Příklad 1

1-(4-Bromstyryl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin

K suspenzi 4,6 g (9,47 mmol) práškovaného 1-(4-bromstyryl)-3-methyl-6,7-dimethoxy-2-benzopyriliumperchlorátu /t.t. 274 až 275 °C (rozkl.) / ve 46 ml 99,5% ethanolu se přidá 1,4 ml (28,4 mmol) 100% hydrazin-hydrátu a směs se míchá do dosažení úplného rozpuštění. Potom se nechá stát při 25 °C půl hodiny a pak se odpaří ve vakuu. Zbytek se solidifikuje ve 100 ml vody, filtruje, promyje se třikrát vždy 15 ml vody, surový produkt se suspenduje za horka ve 400 ml vody po 30 minut, filtruje, promyje se třikrát vždy 15 ml vody a suší se při 80 až 100 °C. Získá se tak 2,8 g surového produktu. Za účelem čištění se surový produkt vaří v 15 ml ethanolu, ochladí, filtruje, promyje se třikrát vždy 1 ml ethanolu a suší se. Získá se tak 2,26 g (60 %) požadovaného produktu, t.t. 156 až 158 °C.

##### Příklad 2

1-(4-Nitrostyryl)-4-methyl-5-ethyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin

K suspenzi 1,58 g (3,3 mmol) práškovaného 1-(4-nitrostyryl)-3-methyl-4-ethyl-6,7-dimethoxy-2-benzopyriliumpchlorátu /t.t. 277 až 278 °C (rozkl.) / ve 16 ml 99,5% ethanolu se přidá 0,5 ml (10,0 mmol) 100% hydrazin-hydrátu a směs se míchá při 25 °C 1 hodinu. Po míchání po 10 až 15 minut se požadovaný produkt začne oddělovat z roztoku v krystalické formě. Potom se směs míchá jednu hodinu, produkt se odfiltruje, promyje se postupně třikrát vždy 1 ml ethanolu a třikrát vždy 5 ml vody a suší se při teplotě mezi 80 °C a 100 °C. Získá se tak 1,10 g požadovaného produktu. T.t. 218 až 220 °C (rozkl.).

Za účelem čištění se surový produkt vaří v 5 ml ethanolu, ochladí, filtruje, promyje se třikrát vždy 1 ml ethanolu a suší se. Získá se tak 1,03 g (80,0 %) požadovaného produktu, t.t. 220 až 221 °C (rozkl.).

### Příklad 3

1-(3,4-Dimethoxystyryl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin

### Metoda A

4,0 g (8,56 mmol) 1-(3,4-dimethoxystyryl)-3-methyl-6,7-dimethoxy-2-benzopyriliumpchlorátu se suspenduje v 80 ml ethanolu, přidá se 1,3 ml (25,7 mmol) 100% hydrazin-hydrátu k suspenzi a reakční směs se refluxuje 5 minut. Roztok se pak odpaří ve vakuu. Dále se postupuje podle příkladu 1. Získá se tak 1,5 g (46,6 %) požadovaného produktu, t.t. 156 až 158 °C.

### Metoda B

Ke směsi 0,32 ml (6,42 mmol) 100% hydrazin-hydrátu a 5 ml dimethylformamidu se během 5 minut přidá 1,0 g (2,14 mmol) 2-benzopyriliumperchlorátu připraveného jak popsáno výše, za chlazení vodovodní vodou. Takto získaný roztok se míchá 0,5 hodiny, nalije se do 100 ml 15% vodného roztoku chloridu sodného a oddělený surový produkt se extrahuje chloroformem. Chloroformová fáze se suší a odpaří se ve vakuu.

Získá se tak 0,86 g surového produktu.

Za účelem čištění se surový produkt rekrystaluje ze 4 ml ethanolu, suspenduje ve 20 ml horké vody, filtruje, promyje horkou vodou a suší. Získá se tak 0,59 g (71,9 %) požadovaného produktu v čisté formě, t.t. 156 až 158 °C.

#### Metoda C

1,0 g (2,14 mmol) 2-benzylpyriliumperchlorátu připraveného jak popsáno výše se vaří ve směsi 20 ml chloroformu a 0,32 ml (6,42 mmol) 100% hydrazin-hydrátu 30 minut. Získá se tak roztok. Rozpouštědlo se pak odpaří a zbytek se trituruje se 40 ml horké vody, suší se surový produkt a rekrystaluje se ze 3 ml ethanolu. Tento se pak suspenduje ve 25 ml horké vody, filtruje, promyje se třikrát vždy 1 ml horké vody a suší se. Získá se tak 0,21 g (25,6 %) čisté titulní sloučeniny. T.t. 156 až 158 °C.

## Metoda D

Směs 2,0 g (4,28 mmol) 2-benzopyriliumperchlorátu připravený jak popsáno výše, 4 ml pyridinu a 0,65 ml (12,8 mmol) 100% hydrazin-hydrátu se míchá při teplotě místnosti 1 hodinu. Reakční směs se pak nalije do 100 ml vody, vyloučená sraženina se odfiltruje, promyje se třikrát 10 ml horké vody, surový produkt se suší a rekrystaluje z 10 ml ethanolu. Získá se 1,06 g (64,6 %) požadované sloučeniny. T.t. 156 až 158 °C.

## Metoda E

Směs 2,0 g (4,28 mmol) 2-benzopyriliumperchlorátu připravený jak popsáno výše, 4 ml tetrahydrofuranu a 0,64 ml (12,84 mmol) 100% hydrazin-hydrátu se refluxuje 30 minut. Suspenze se pak ochladí na teplotu místnosti, filtruje, filtrát se nalije do 100 ml vody, vyloučený produkt se extrahuje 15 ml chloroformu a pak se čistí jak je popsáno v příkladu 2. Získá se tak 0,37 g (22,6 %) požadované sloučeniny. T.t. 156 až 158 °C.

## Metoda F

Směs 2,0 g (4,28 mmol) 2-benzopyriliumperchlorátu připravený jak popsáno výše, 20 ml benzenu a 0,64 ml (12,84 mmol) 100% hydrazin-hydrátu se refluxuje 7 hodin. Potom se zfiltruje při 25 °C, filtrát se odpaří a zbytek se vaří 30 minut ve 20 ml vody, za horka se dekantuje a surový produkt se rekrystaluje z 5 ml ethanolu. Získá se 0,83 g (50,6 %) požadované sloučeniny. T.t. 156 až 158 °C.

## Metoda G

Vychází se ze směsi 2,0 g (4,28 mmol) 2-benzopyriliumperchlorátu připraveného jak popsáno výše, 4 ml dimethylsulfoxidu a 0,64 ml (12,84 mmol) 100% hydrazin-hydrátu a postupuje se jak popsáno v metodě B výše. Získá se 1,2 g (73,6 %) požadované sloučeniny. T.t. 156 až 158 °C.

## Příklad 4

1-(4-Dimethylaminostyryl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin

Směs 80,0 ml dimethylformamidu a 5,7 ml (114,0 mmol) 100% hydrazin-hydrátu se ochladí vodovodní vodou a přidá se k ní 17,07 g (37,9 mmol) 1-(4-dimethylaminostyryl)-3-methyl-6,7-dimethoxy-2-benzopyriliumperchlorátu (t.t. 245 až 246 °C (rozkl.)). Takto získaný roztok se pak míchá 40 minut a přikape se k 800 ml vody. Vyloučený surový produkt se odfiltruje, promyje se třikrát vždy 60 ml vody a suší se při teplotě mezi 80 °C a 100 °C. Získá se tak 12,9 g požadovaného produktu. Za účelem čištění se produkt vaří se 100 ml 50% ethanolu 15 minut, suspenze se ochladí na teplotu místnosti, promyje se třikrát vždy 15 ml 50% ethanolu a suší se. Získá se tak 10,5 g (76,3 %) požadované sloučeniny. T.t. 170 až 172 °C.

## Příklad 5

1-(2,4-Dimethoxystyryl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin

Směs 21,5 ml dimethylformamidu a 2,3 ml (46,0 mmol) 100% hydrazin-hydrátu se ochladí vodovodní vodou a přidá se k ní během 15 minut 7,15 g (15,3 mmol) 1-(2,4-dimethoxystyryl)-3-methyl-6,7-dimethoxy-2-benzopyriliumperchlorátu (t.t. 270 až 271 °C, rozkl.). Získaný žlutavý roztok se míchá dalších 30 minut a pak se přikape 43 ml vody za chlazení. Počne se vylučovat konečný produkt. Takto získaná krystalická kaše se udržuje na 5 °C 12 hodin, filtruje, promyje se třikrát vždy 20 ml vody a suší se při teplotě mezi 80 °C a 100 °C. Získá se tak 5,18 g požadovaného produktu. T.t. 148 až 150 °C.

Po rekrystalizaci 26 ml ethanolu se získá 5,01 g (86,1 %) požadované sloučeniny. T.t. 151 až 153 °C.

Další sloučeniny obecného vzorce I byly také připraveny způsoby z příkladů 1 až 5, které jsou shrnuty v následující tabulce IX.

Tabulka IX

Příklad	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	refer. příklad	výtěžek	t.t. °C (rekrystal.)
6	3,4,5-trimethoxyfenyl	H	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	1	65,6	185-187 (EtOH)
7	2-nitrofenyl	H	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	1	70,5	178-180 (EtOH)
8	3,4,5-trimethoxyfenyl	Et	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	1	60,0	135-136 (i-ProH)
9	4-methoxyfenyl	H	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	1	65,0	140-142 (EtOH)
10	2-fluorfenyl	H	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	1	56,0	146-148 (EtOH)
11	4-nitrofenyl	H	Et	Et	1	83,6	172-174 (EtOH)
12	4-nitrofenyl	H	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	1	65,3	166-168 (EtOH)
13	2,4-dichlorfenyl	H	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	1	64,0	180-182 (EtOH)
14	3-methyl-4-methoxyfenyl	H	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	1	68,1	160-161 (EtOH)
15	4-isopropoxyfenyl	H	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	1	40,2	125-128 (EtOH)
16	3-isopropoxyfenyl	H	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	1	42,2	140-142 (EtOH)
17	4-isopropoxyfenyl	H	-OCH <sub>2</sub> O-		1	55,1	200-202 (EtOH)
18	2-isopropoxyfenyl	H	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	1	45,2	125-127 (EtOH)
19	4-isopropoxyfenyl	Et	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	1	50,6	120-122 (50% EtOH)
20	4-ethoxyfenyl	H	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	1	61,9	158-160 (rozkł.) (DMF)

Tabulka IX (pokračování)

21	2-methoxy, 3, 4 methylenedioxyfenyl	H	-OCH <sub>3</sub> - -OCH <sub>3</sub> -	2	46,6	160-164 (rozkl.) (EtOH)
22	2,3-methylenedioxy- 4-methoxyfenyl	H	-OCH <sub>3</sub> - -OCH <sub>3</sub> -	2	50,0	204-205 (EtOH)
23	3,4-dihydroxy- fenyl	H	-OCH <sub>3</sub> - -OCH <sub>3</sub> -	2	72,2	231-233 (EtOH)
24	1-naftyl	H	-OCH <sub>3</sub> - -OCH <sub>3</sub> -	2	60,2	220-224 (rozkl.) (EtOH)
25	3-nitrofenyl	H	-OCH <sub>3</sub> - -OCH <sub>3</sub> -	2	86,6	180-182 (rozkl.) (DMF)
26	2-nitro-4,5- -dimethoxyfenyl	H	-OCH <sub>3</sub> - -OCH <sub>3</sub> -	2	70,0	194-195 (rozkl.) (EtOH)
27	3,4-dichlorfenyl	H	-OCH <sub>3</sub> - -OCH <sub>3</sub> -	2	82,0	168-169 (DMF H <sub>2</sub> O 1:1)
28	4-fluorfenyl	H	-OCH <sub>3</sub> - -OCH <sub>3</sub> -	2	70,0	155-157 (EtOH)
29	2-nitro-5- chlorfenyl	H	-OCH <sub>3</sub> - -OCH <sub>3</sub> -	2	74,1	209-210 (rozkl.) (EtOH)
30	2,6-dichlorfenyl	H	-OCH <sub>3</sub> - -OCH <sub>3</sub> -	2	83,1	158-160 (EtOH)
31	4-nitrofenyl	H	-OCH <sub>2</sub> -O-	4	72,0	227-228 (rozkl.) (DMF)
32	3-nitrofenyl	H	-OCH <sub>2</sub> -O-	4	71,0	216-218 (rozkl.) (DMF)
33	fenyl	H	-OCH <sub>3</sub> - -OCH <sub>3</sub> -	4	75,4	143-145 (EtOH)
34	3,4,5, trimethoxy- fenyl	H	-OCH <sub>2</sub> -O-	4	86,4	190-192 (EtOH)
35	3-nitro-4-chlor- fenyl	H	-OCH <sub>3</sub> - -OCH <sub>3</sub> -	4	72,0	197-198 (EtOH)

36	2-bromfenyl	H	-OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	4	80,0	176-178 (EtOH)
37	4-dimethylaminofenyl	Et	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	4	93,4	134-136 (EtOH)
38	3,4,5-trimethoxyfenyl	H	Et	Et	4	70,1	148-150 (50% EtOH)
39	4-dimethylaminofenyl	H	Et	Et	4	82,2	158-160 (50% EtOH)
40	3-isopropyl-4-methoxyfenyl	H	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	4	87,0	156-158 (EtOH)
41	3-propyl-4-methoxyfenyl	H	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	4	68,9	115-117 (50% EtOH)
42	2-methylfenyl	H	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	4	82,5	154-156 (rozkl.)(EtOH)
43	3-isopropyl-4-methoxyfenyl	H	-OCH <sub>2</sub> O-		4	76,7	155-157 (EtOH)
44	3-isopropyl-4-methoxyfenyl	H	Et	Et	4	60,0	114-116 (50% EtOH)
45	4-trifluormethylfenyl	H	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	4	65,0	178-179 (EtOH)
46	3-chlorfenyl	H	-OCH <sub>2</sub> O-		4	57,3	135-137 (EtOH)
47	fenyl	Et	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	4	78,3	152-154 (EtOH)
48	3-chlorfenyl	Et	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	4	70,6	143-145 (EtOH)
49	4-diethylaminofenyl	H	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	4	65,0	168-170 (EtOH)
50	4-nitrofenyl	H	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	5	73,0	224-226 (rozkl.)(EtOH)
51	3-chlorfenyl	H	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	5	79,2	178-180 (DMF H <sub>2</sub> O 1:1)

52	3,4-dimethoxyfenyl	H	-OCH <sub>2</sub> O-	5	89,5	206-208 (EtOH)
53	2,3-dimethoxyfenyl	H	-OCH <sub>3</sub> -OCH <sub>3</sub>	5	76,7	137-138 (EtOH)
54	2-chlorfenyl	H	-OCH <sub>3</sub> -OCH <sub>3</sub>	5	63,5	158-160 (EtOH)
55	3-chlor-4-methoxy- fenyl	H	-OCH <sub>3</sub> -OCH <sub>3</sub>	5	92,7	205-207 (EtOH)
56	4-dimethylaminofenyl	H	-OCH <sub>2</sub> O-	5	87,1	219-222 (rozkl.) (EtOH)
57	4-kyanofenyl	H	-OCH <sub>3</sub> -OCH <sub>3</sub>	5	75,0	185-186 (EtOH)
58	2,4,6-trimethoxy- fenyl	H	-OCH <sub>3</sub> -OCH <sub>3</sub>	5	84,7	191-193 (EtOH)
59	2,4,5-trimethoxy- fenyl	H	-OCH <sub>3</sub> -OCH <sub>3</sub>	5	78,4	148-150 (EtOH)
60	3,4-methylendioxy- fenyl	H	-OCH <sub>2</sub> O-	5	82,6	223-225 (rozkl.) (EtOH)
61	2,3-dimethoxy- fenyl	H	-OCH <sub>2</sub> O-	5	82,0	149-150 (EtOH)
62	2,4-dimethoxyfenyl	H	-OCH <sub>2</sub> O-	5	92,6	210-221 (rozkl.) (EtOH)
63	fenyl	H	-OCH <sub>2</sub> O-	5	77,8	153-154 (EtOH)
64	3,4-dimethoxyfenyl	Et	-OCH <sub>3</sub> -OCH <sub>3</sub>	5	68,3	158-160 (EtOH)
65	3,4-dimethoxyfenyl	H	Et Et	5	73,1	126-127 (EtOH)
66	3,4-dichlorfenyl	H	-OCH <sub>2</sub> O-	5	80,0	175-176 (EtOH)
67	3,4-methylendioxy- fenyl	H	-OCH <sub>3</sub> -OCH <sub>3</sub>	5	86,5	158-160 (EtOH)
68	2-hydroxy-1-naftyl	H	-OCH <sub>3</sub> -OCH <sub>3</sub>	5	63,1	236-238 (EtOH)

69	4-ethoxykarbonyl- fenyl	H	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	2	67,6	196-200 (EtOH)
70	2-thienyl	H	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	2	58,9	127-132 (EtOH)
71	3-indolyl	H	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	2	67,6	214-219 (EtOH)
72	2 furyl	H	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	2	30,0	149-150 (EtOH)

## Příklad 73

1-(4-Aminostyryl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin

## Metoda A

4,0 g (10,9 mmol) 1-(4-nitrostyryl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepinu (sloučenina z příkladu 50) se suspenduje ve 100 ml methanolu, k suspenzi se přidá 0,4 g suchého (nebo asi 0,8 g vlhkého) Raney-niklu jako katalyzátoru a 1,63 ml (32,7 mmol) 100% hydrazinhydrátu a reakční směs se míchá 1 hodinu. Získá se roztok a vnitřní teplota stoupne na 40 až 45 °C. Katalyzátor se odfiltruje a třikrát promyje vždy 15 ml ethanolu, filtráty se spojí a odpaří ve vakuu, surový produkt se vloží do 50 ml vody, filtruje, promyje třikrát vždy 15 ml vody a suší. Získá se tak 3,5 g požadované sloučeniny. Za účelem čištění se surový produkt rekrystaluje ze 35 ml 50% ethanolu. Získá se tak 3,17 g (86,4 %) požadovaného produktu. T.t. 196 až 198 °C (rozkl.).

Hydrochloridová sůl se připraví následovně: 0,34 g báze se rozpustí ve 4 ml horké vody, přidá se 0,10 ml koncentrovaného chlorovodíku a roztok se rychle ochladí. Výtěžek: 0,30 g (80 %). T.t. 227 až 228 °C (rozkl.).

## Metoda B

4,25 g (10 mmol) 1-(4-nitrostyryl)-3-methyl-6,7-dimethoxybenzopyriliumpchlorátu (t.t. 273 až 274 °C, rozkl.) se suspenduje ve 150 ml methanolu, k suspenzi se přidá 1,5 ml (30 mmol) 100% hydrazinhydrátu a míchá se při teplotě místnosti 2 hodiny. Po asi 5 minutách se z

takto připraveného roztoku začnou vylučovat žluté krystaly (sloučenina z příkladu 50). Potom se k reakční směsi přidá 0,4 g suchého (nebo asi 0,8 g vlhkého) Raney-niklu jako katalyzátoru a 1,0 ml (20 mmol) 100% hydrazin-hydrátu a směs se míchá 1-2 hodiny (až ustane vývoj plynu). Katalyzátor se odfiltruje, promyje se třikrát vždy 10 ml methanolu, filtrát se odpaří ve vakuu za použití vodní lázně o teplotě nepřesahující 25 °C. Zbytek se přidá k 50 ml vody, filtruje, surový produkt se třikrát promyje vždy 15 ml vody a suší při teplotě mezi 60 °C a 70 °C. Získá se tak 3,05 g požadovaného produktu.

T.t. 148 až 155 °C.

Za účelem čištění se surový produkt rekrystaluje z 10 ml 50% ethanolu a suspenduje se nejprve ve 200 ml, potom ve 150 ml horké vody, zfiltruje, promyje třikrát vždy 10 ml vody a suší se při teplotě mezi 80 °C a 100 °C. Získá se tak 1,37 g (41 %) titulní sloučeniny. T.t. 196 až 198 °C (rozkl.).

Následující sloučeniny obecného vzorce I, shrnuté v tabulce X byly připraveny metodou A z příkladu 73.

Tabulka X

Příkl.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	rozpuštědlo pro promyti katalyzátoru	výtěžek	t.t. <sup>o</sup> C (rekryst.)
74	3-aminofenyl	H	Me	Me	CHCl <sub>3</sub>	73,5	155-157 (50% EtOH)
75	4-aminofenyl	H	-CH <sub>2</sub> -		MeOH	71,0	184-186 (EtOH)
76	3-aminofenyl	H	-CH <sub>2</sub> -		MeOH	70,0	195-196 (EtOH) (2HCl sul:225rozkl.)
77	3-amino-4- -chlorfenyl	H	Me	Me	MeOH	78,0	180-182 (rozkl.) (EtOH)
78	4-aminofenyl	H	Et	Et	MeOH	69,5	128-130 (50% EtOH)
79	2-aminofenyl	H	Me	Me	MeOH	76,5	217-219 (rozkl.) (EtOH)
80	2-amino-5- -chlorfenyl	H	Me	Me	CHCl <sub>3</sub>	65,0	213-215 (rozkl.) (EtOH)
81	4-aminofenyl	Et	Me	Me	MeOH	90,0	monohydrát: 102-104 (EtOH/H <sub>2</sub> O)
						78,0	2HBr sul: 221-223 (rozkl.) (iPrOH)
82	2-amino-4,5-di- methoxyfenyl	H	Me	Me	MeOH	43,5	200-201 (rozkl.) (EtOH)

## Příklad 83

1-(4-Acetylaminostryryl)-4-methyl-7,8-methylenedioxy-5H-2,3-benzodiazepin

4,0 g (12,5 mmol) 1-(4-aminostyryl)-4-methyl-7,8-methylenedioxy-5H-2,3-benzodiazepinu (sloučenina z příkladu 68) se suspenduje ve 20 ml acetanhydridu. Suspenze se míchá při teplotě místnosti 1 hodinu. V polovině doby se výchozí sloučenina rozpustí a začne se vylučovat požadovaný produkt a reakční směs zhoustne. Vyloučený produkt se odfiltruje, promyje se třikrát vždy 25 ml diethyletheru a suší se při teplotě mezi 80 °C a 100 °C. Získá se 4,0 g požadovaného produktu. Za účelem čištění se surový produkt vaří v 15 ml 50% ethanolu 15 minut, ochladí, třikrát se promyje vždy 5 ml 50% ethanolu a suší se při teplotě mezi 80 °C a 100 °C. Získá se 3,87 g (85,6 %) požadovaného produktu. T.t. 218 až 220 °C (rozkl.).

Nové sloučeniny z následujících příkladů 84 a 85 byly připraveny metodou popsanou v příkladu 83.

## Příklad 84

1-(4-Acetylaminostryryl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin

Výtěžek 88,9 %. T.t. 208 až 210 °C (rozkl.) (50% EtOH)

## Příklad 85

1-(3-Acetylamino-4-chlorostyryl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin

Výtěžek 87,7 %. T.t. 202 až 204 °C (rozkl.) (50% EtOH)

## Příklad 86

1-(4-Fluorstyryl)-4-methyl-7,8-methylenedioxy-5H-2,3-benzodiazepin

K suspenzi 15,1 g (37 mmol) práškovaného 1-(4-fluorstyryl)-3-methyl-6,7-methylenedioxy-2-benzopyrroliumperchlorátu ve 150 ml methanolu se přidá 4,1 ml (82 mmol) hydrazin-hydrátu a směs se míchá do úplného rozpuštění. Potom se nechá 1 hodinu stát při 25 °C, odpaří se ve vakuu, zbytek se míchá ve směsi 50 ml vody a 50 ml ethylacetátu. Ethylacetátová fáze se oddělí, suší se nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Zbytek se rozpustí v 50 ml ethanolu a konečný produkt se vyloučí z ethanolového roztoku přidávkem malého množství vody. Získá se tak 8,9 g surového produktu, který se rekrystaluje z ethanolu. Získá se 8,1 g (68 %) substance) podle TLC čisté. T.t. 141 až 144 °C.

## Příklad 87

1-(4-Trifluormethylstyryl)-4-methyl-7,8-methylenedioxy-5H-2,3-benzodiazepin

K suspenzi 9,17 g (20 mmol) práškovaného 1-[(4-trifluormethyl)-styryl]-3-methyl-6,7-(methylenedioxy)-2-benzopyrroliumperchlorátu ve 100 ml methanolu se přidá 2,5 ml (50 mmol) hydrazinhydrátu a provede se reakce jak je popsáno v příkladu 86. Získá se tak 6,7 g surového produktu, který se čistí rekrystalizací z ethanolu. Získá se 6,1 g (82 %) požadované substance čisté podle TLC. T.t. 188 až 191 °C.

## Příklad 88

1-(4-Kyanostyryl)-4-methyl-7,8-methylenedioxy-5H-2,3-benzodiazepin

K suspenzi 9,30 g (23,1 mmol) 1-(4-kyanostyryl)-3-methyl-6,7-(methylenedioxy)-2-benzopyriliumperchlorátu připraveného podle příkladu 95 ve 100 ml methanolu se přikape 3,5 ml (70 mmol) hydrazinhydrátu za míchání. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 3 hodiny, filtruje a k filtrátu se za míchá přidá malé množství vody. Vyloučené krystaly se odfiltrují a rekrystalují z ethanolu. Získá se 2,90 g (38 %) požadované sloučeniny. T.t. 197,5 až 202,5 °C.

## Příklad 89

1-(3-Fluorstyryl)-4-methyl-7,8-methylenedioxy-5H-2,3-benzodiazepin

8,17 g (0,02 mol) 1-(3-fluorstyryl)-3-methyl-6,7-methylenedioxy-2-benzopyriliumperchlorátu připraveného podle příkladu 96 se suspenduje ve 100 ml methanolu a k suspenzi se přikape 2,5 ml (0,05 mol) hydrazinhydrátu. Potom se reakční směs míchá při teplotě místnosti 2 hodiny, odfiltruje se a filtrát se odpaří. Zbytek se rozpustí ve směsi 50 ml vody a 50 ml ethylacetátu, organická fáze se oddělí, suší nad síranem hořečnatým a opět se odpaří. Zbytek se krystaluje z ethanolu a rekrystaluje z acetonitrilu. Získá se 4,30 g (67 %) požadovaného produktu, podle TLC čistého. T.t. 161 až 162 °C.

## Příklad 90

1-(2-Fluorstyryl)-4-methyl-7,8-methylenedioxy-5H-2,3-benzodiazepin

8,17 g (0,02 mol) 1-(2-fluorstyryl)-3-methyl-6,7-methylenedioxy-2-benzopyriliumperchlorátu připraveného podle příkladu 97 se suspenduje ve 100 ml acetonitrilu a k suspenzi se přikape 2,5 ml (0,05 mol) hydrazinhydrátu. Potom se reakční směs míchá při teplotě místnosti 2 hodiny, odfiltruje se a filtrát se odpaří. Odpařený zbytek se rozpustí ve směsi 50 ml vody a 50 ml ethylacetátu, organická fáze se oddělí, suší nad síranem hořečnatým a opět se odpaří. Zbytek se krystaluje z ethanolu a čistí rekrystalizací z ethanolu. Získá se 3,79 g (59 %) požadovaného produktu, podle TLC čistého o t.t. 138 až 141 °C.

#### Příklad 91

1-(2-Fluorstyryl)-4-methyl-7,8-methylenedioxy-5H-2,3-benzodiazepin

2,70 g (6,6 mmol) 1-(4-fluorstyryl)-3-methyl-7,8-methylenedioxy-2-benzopyriliumperchlorátu připraveného podle příkladu 98 se suspenduje v 50 ml acetonitrilu a k suspenzi se přikape 0,80 ml (16,0 mmol) hydrazinhydrátu. Potom se reakční směs míchá při teplotě místnosti 2 hodiny, odfiltruje se a filtrát se odpaří. Odpařený zbytek se rozpustí ve směsi 10 ml vody a 10 ml ethylacetátu, organická fáze se oddělí, suší nad síranem hořečnatým a opět se odpaří. Organická fáze se oddělí, suší se nad síranem hořečnatým a opět se odpaří. Produkt se získá z odpařeného zbytku čištěním na sloupci silikagelu 60. Získá se tak 1,10 g (52 %) požadovaného produktu, podle TLC čistého.

#### Příklad 92

1-(4-Fluorstyryl)-4-methyl-7,8-methylenedioxy-3,4-dihydro-5H-2,3-benzodiazepin

Ke směsi 2,0 g (6,2 mmol) 1-(4-fluorstyryl)-4-methyl-7,8-methylenedioxy-5H-2,3-benzodiazepinu připraveného podle příkladu 86 a 10 ml ledové kyseliny octové se po malých částech přidá roztok 3,0 g (79 mmol) borohydridu v 10 ml vody při udržování reakční teploty pod 35 °C. Směs se pak další 2 hodiny míchá a zalkalizuje se roztokem uhličitanu sodného. Alkalický roztok se třikrát extrahuje 20 ml ethylacetátu. Ethylacetátová fáze se suší, odpaří a zbytek po odpaření se krystaluje z ethanolu. Surový produkt se rekrystaluje z ethanolu. Získá se 1,39 g (69 %) substance podle TLC čistě. T.t. 170 až 174 °C.

Příprava nových výchozích látek:

Příklad 93

1-(4-Fluorstyryl)-3-methyl-6,7-methylenedioxy-2-benzopyriliumperchlorát

Směs 15,10 g (0,05 mol) 1,3-dimethyl-6,7-methylenedioxy-2-benzopyriliumperchlorátu, 80 ml ledové kyseliny octové a 6,20 g (0,05 mol) 4-fluorbenzaldehydu se míchá na olejové lázni při 150 °C 3 hodiny. Reakční směs se ochladí na 80 °C, filtruje, sraženina se promyje dvakrát vždy 10 ml kyseliny octové a dvakrát vždy 30 ml ethylacetátu a suší se při teplotě místnosti. Získá se tak 9,60 g (47 %) požadovaného produktu rozkládajícího se při asi 203 až 204 °C. Substance může být použita pro další reakce bez jakéhokoliv čištění.

## Příklad 94

1-(4-Trifluormethylstyryl)-3-methyl-6,7-methylenedioxy-2-benzopyriliumperchlorát

Směs 15,10 g (0,05 mol) 1,3-dimethyl-6,7-methylenedioxy-2-benzopyriliumperchlorátu, 80 ml ledové kyseliny octové a 8,70 g (0,05 mol) 4-trifluormethylbenzaldehydu se míchá na olejové lázni při 150 °C 3 hodiny. Potom se reakční směs zpracuje jak je popsáno v příkladu 1. Získá se tak 13,30 g (58 %) požadovaného produktu rozkládajícího se při 197 až 201 °C, který může být použit pro další reakce bez jakéhokoliv čištění.

## Příklad 95

1-(4 Kyanostyryl)-3-methyl-6,7-methylenedioxy-2-benzopyriliumperchlorát

Směs 9,33 g (0,031 mol) 1,3-dimethyl-6,7-methylenedioxy-2-benzopyriliumperchlorátu, 50 ml ledové kyseliny octové a 4,0 g (0,032 mol) 4-kyanobenzaldehydu se míchá na olejové lázni při 150 °C 3 hodiny. Potom se reakční směs zpracuje jak je popsáno v příkladu 86. Získá se tak 9,30 g (75 %) požadovaného produktu rozkládajícího se při 241 až 247 °C.

## Příklad 96

1-(3-Fluorstyryl)-3-methyl-6,7-methylenedioxy-2-benzopyriliumperchlorát

Směs 15,10 g (0,05 mol) 1,3-dimethyl-6,7-methylenedioxy-2-benzopyriliumperchlorátu, 80 ml ledové kyseliny octové a 6,20 g (0,05 mol) 3-fluorbenzaldehydu se míchá na olejové lázni při 150 °C 3 hodiny. Potom se

reakční směs zpracuje jak je popsáno v příkladu 86. Získá se tak 11,20 g (55 %) požadovaného produktu rozkládajícího se při 186 až 190 °C.

#### Příklad 97

1-(2-Fluorstyryl)-3-methyl-6,7-methyldioxy-2-benzopyriliumperchlorát

Směs 15,10 g (0,05 mol) 1,3-dimethyl-6,7-methyldioxy-2-benzopyriliumperchlorátu, 80 ml ledové kyseliny octové a 6,20 g (0,05 mol) 2-fluorbenzaldehydu se míchá na olejové lázni při 150 °C 3 hodiny. Potom se reakční směs zpracuje jak je popsáno v příkladu 86. Získá se tak 10,0 g (49 %) požadovaného produktu rozkládajícího se při 235 až 238 °C, který může bez čištění být použit pro další reakce.

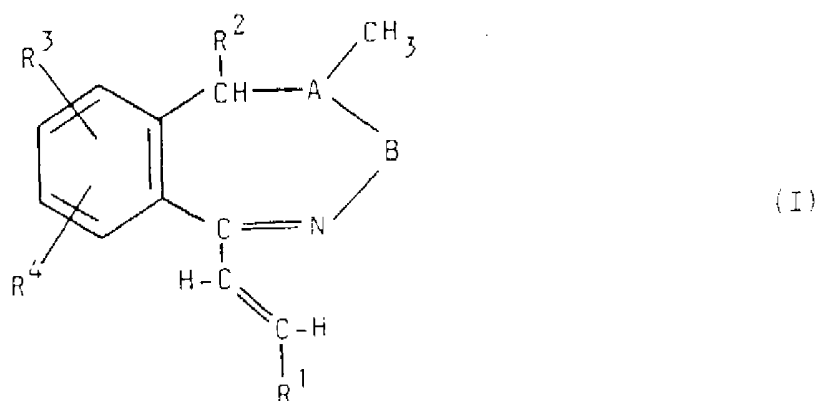
#### Příklad 98

1-(4-Fluorstyryl)-3-methyl-7,8-methyldioxy-2-benzopyriliumperchlorát

Směs 5,0 g (16,6 mmol) 1,3-dimethyl-7,8-methyldioxy-2-benzopyriliumperchlorátu, 30 ml ledové kyseliny octové a 2,10 g (16,6 mmol) 4-fluorbenzaldehydu se míchá na olejové lázni při 150 °C 1 hodiny. Potom se reakční směs zpracuje jak je popsáno v příkladu 86. Získá se tak 2,70 g (40 %) požadované sloučeniny rozkládající se při 205 až 209 °C, která může být použita pro další reakce bez jakéhokoliv čištění.

## P A T E N T O V É   N Á R O K Y

1. 1-[2-(Substituovaný vinyl)]-5H-2,3-benzodiazepinové deriváty obecného vzorce I



kde

A a B spolu tvoří skupinu vzorce =C=N- nebo =CH-NH-;  
 R<sup>1</sup> představuje fenyl popřípadě nesoucí 2 nebo 3 hydroxyskupiny nebo 1 až 3 shodné nebo rozdílné substituenty vybrané ze skupiny, zahrnující halogen, trifluormethyl, nitro, kyano, amino, C<sub>1-3</sub>alkylamino, di(C<sub>1-3</sub>alkylamino), C<sub>1-4</sub>alkanoylamino, C<sub>1-4</sub>alkyl, C<sub>1-4</sub>alkoxy, karboxy, (C<sub>1-4</sub>alkoxy)karbonyl, C<sub>1-4</sub>alkoxykarbonyloxy a methylenedioxy; naftyl popřípadě nesoucí substituent vybraný ze skupiny, zahrnující hydroxy, C<sub>1-4</sub>alkoxy a C<sub>1-4</sub>acyloxy; furyl, thienyl nebo indolyl;  
 R<sup>2</sup> představuje vodík nebo C<sub>1-4</sub>alkyl,  
 R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> každý představuje C<sub>1-4</sub>alkoxy připojený k polohám 7 a 8 benzodiazepinového kruhu, nebo

$R^3$  a  $R^4$  spolu tvoří 7,8- nebo 8,9-methylendioxyskupinu, a jejich farmaceuticky přijatelné adiční sole s kyselinami.

2. 1-[2-(Substituovaný vinyl)]-5H-2,3-benzodiazepinové deriváty obecného vzorce I

kde

A a B spolu tvoří skupinu vzorce  $=C=N-$ ,

$R^1$  představuje fenyl popřípadě nesoucí 2 nebo 3 hydroxyskupiny nebo 1 až 3 shodné nebo rozdílné

substituenty vybrané ze skupiny, zahrnující halogen, trifluormethyl, nitro, kyano, amino,  $C_{1-3}$ alkylamino, di( $C_{1-3}$ alkylamino),  $C_{1-4}$ alkanoylamino,  $C_{1-4}$ alkyl,  $C_{1-4}$ alkoxy, karboxy, ( $C_{1-4}$ alkoxy)karbonyl,  $C_{1-4}$ alkoxykarbonyloxy a methylendioxy; naftyl popřípadě

nesoucí substituent vybraný ze skupiny, zahrnující hydroxy,  $C_{1-4}$ alkoxy a  $C_{1-4}$ acyloxy; furyl, thienyl nebo indolyl;

$R^2$  představuje vodík nebo  $C_{1-4}$ alkyl,

$R^3$  a  $R^4$  každý představuje  $C_{1-4}$ alkoxy připojený k polohám 7 a 8 benzodiazepinového kruhu, nebo

$R^3$  a  $R^4$  spolu tvoří 7,8-methylendioxyskupinu, a jejich farmaceuticky přijatelné adiční sole s kyselinami.

3. 1-[2-(Substituovaný vinyl)]-5H-2,3-benzodiazepinové deriváty obecného vzorce I

kde

kde A a B spolu představují skupinu vzorce  $=C=N-$  nebo  $=CH-NH-$ ,

$R^1$  představuje fenyl popřípadě nesoucí atom fluoru, trifluormethyl nebo kyanoskupinu,

$R^2$  představuje vodík a

$R^3$  a  $R^4$  spolu tvoří 7,8- nebo 8,9-methylendioxykupinu a jejich farmaceuticky přijatelné adiční sole s kyselinami.

4. 1-[2-(Substituovaný vinyl)]-5H-2,3-benzodiazepinové deriváty obecného vzorce I

kde

kde A a B spolu představují skupinu vzorce  $=C=N\cdot$ ,

$R^1$  představuje fenyl popřípadě nosící jeden nebo dva amino, di( $C_{1-3}$ alkyl)-amino nebo  $C_{1-4}$ alkoxysubstituenty,

$R^2$  představuje vodík a

$R^3$  a  $R^4$  spolu tvoří 7,8-methylendioxykupinu a jejich farmaceuticky přijatelné adiční sole s kyselinami.

5. Sloučeniny obecného vzorce I, kterými jsou

1-(4-dimethylaminostyryl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin,

1-(4-aminostyryl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin,

1-(3,4-dimethoxystyryl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin a jejich farmaceuticky přijatelné adiční sole s kyselinami.

6. 1-(4-Fluorostyryl)-4-methyl-7,8-methylendioxy-5H-2,3-benzodiazepin a

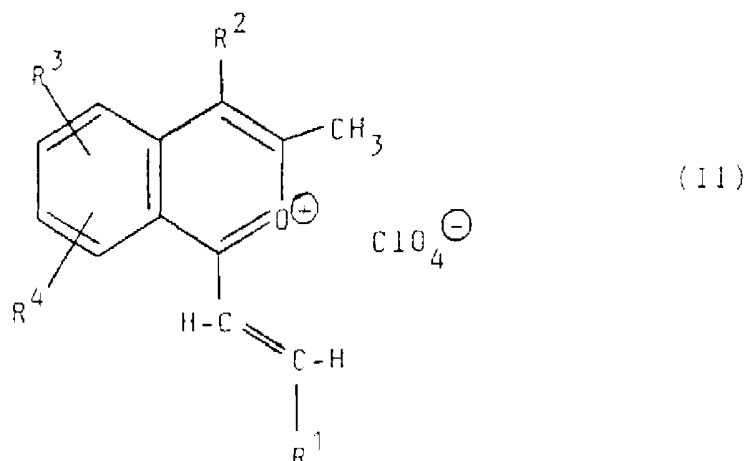
jeho farmaceuticky přijatelné adiční sole s kyselinami.

7. Způsob přípravy 1-[2-(substituovaný vinyl)]-5H-2,3-benzodiazepinových derivátů obecného vzorce I

kde A, B,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  mají význam uvedený v nároku 1, v y z n a ě u j í c í s e t í m, že zahrnuje

a) pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, kde A a B spolu tvoří skupinu vzorce  $=C=N\cdot$  a  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  mají

výše uvedený význam, reakci 2-benzopyrtiliumperchlorátu obecného vzorce II



$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  mají výše uvedený význam, s hydrazinhydrátem,

nebo

b) pro přípravu 1-[2-(substituovaný vinyl)]-5H-2,3-benzodiazepinů obecného vzorce I, kde A a B spolu tvoří skupinu =C=N-,  $R^3$  a  $R^4$  jsou nezávisle  $C_{1-4}$ alkoxy připojený k polohám 7 a 8 benzodiazepinového kruhu nebo  $R^3$  a  $R^4$  spolu tvoří 7,8-methylenedioxy skupinu,  $R^1$  znamená aminofenyl, ( $C_{1-3}$ alkyl)-aminofenyl, di( $C_{1-3}$ alkyl)-aminofenyl nebo ( $C_{1-4}$ alkanoyl)-aminofenyl, kde tyto skupiny popřípadě nesou dvě hydroxyskupiny nebo jeden nebo dva stejné nebo rozdílné substituenty vybrané ze skupiny, zahrnující halogen, trifluormethyl, nitro, kyano, amino, methylenedioxy,  $C_{1-4}$ alkyl,  $C_{1-4}$ alkoxy, karboxy a ( $C_{1-4}$ alkoxy)-karbonyl a  $R^2$  má výše uvedený význam,

redukci sloučeniny obecného vzorce I, kde  $R^1$  znamená nitrofenyl popřípadě nesoucí dvě hydroxyskupiny nebo jeden nebo dva stejné nebo rozdílné substituenty vybrané ze skupiny, zahrnující halogen, trifluormethyl, nitro,

kyano, amino, methyldioxy,  $C_{1-4}$ alkyl,  $C_{1-4}$ alkoxy, karboxy a  $(C_{1-4}$ alkoxy)-karbonyl, s hydrazin-hydrátem za přítomnosti katalyzátoru a popřípadě podrobení se takto získané aminosloučeniny acylací nebo alkylací, nebo

c) pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, kde A a B spolu tvoří skupinu vzorce  $=CH-NH-$ ,  $R^1$  představuje fenyl, nesoucí atom fluoru, trifluormethyl nebo kyanoskupinu,  $R^2$  představuje vodík a  $R^3$  a  $R^4$  spolu tvoří 7,8- nebo 8,9-methyldioxyskupinu, redukcí sloučeniny obecného vzorce I, kde A a B spolu tvoří skupinu vzorce  $=C=N-$  a  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  mají výše uvedený význam,

komplexem kovového hydridu a/nebo komplexem boranu, a je-li to žádoucí převedení báze obecného vzorce I takto získané na její adiční soli s kyselinami.

8. Způsob přípravy 1-[2-(substituovaný vinyl)]-5H-2,3-benzodiazepinových derivátů obecného vzorce I kde A, B,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  mají význam uvedený v nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje

a) reakci 2-benzopyriliumpchlorátu obecného vzorce II kde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  mají význam uvedený v nároku 2, s hydrazin-hydrátem,

nebo

b) pro přípravu 1-[2 (substituovaný vinyl)]-5H-2,3-benzodiazepinů obecného vzorce I, kde  $R^1$  znamená aminofenyl,  $(C_{1-3}$ alkyl)-aminofenyl, di $(C_{1-3}$ alkyl)-aminofenyl nebo  $(C_{1-4}$ alkanoyl) aminofenyl, kde tyto skupiny popřípadě nesou dvě hydroxyskupiny nebo jeden nebo dva stejné nebo rozdílné substituenty vybrané ze skupiny, zahrnující halogen, trifluormethyl, nitro, kyano, amino, methyldioxy,  $C_{1-4}$ alkyl,  $C_{1-4}$ alkoxy, karboxy a  $(C_{1-4}$ alkoxy)-karbonyl,

redukci sloučeniny obecného vzorce I, kde  $R^1$  znamená nitrofenyl popřípadě nesoucí dvě hydroxyskupiny nebo jeden nebo dva stejné nebo rozdílné substituenty vybrané ze skupiny, zahrnující halogen, trifluormethyl, nitro, kyano, amino, methyldioxy,  $C_{1-4}$ alkyl,  $C_{1-4}$ alkoxy, karboxy a ( $C_{1-4}$ alkoxy)-karbonyl, s hydrazin-hydrátem za přítomnosti katalyzátoru a popřípadě podrobení se takto získané aminosloučeniny acylaci nebo alkylaci, a je-li to žádoucí převedení báze obecného vzorce I takto získané na její adiční soli s kyselinami.

9. Způsob přípravy 1-[2-(substituovaný vinyl)]-5H-2,3-benzodiazepinových derivátů obecného vzorce I

kde, kde A a B spolu tvoří skupinu vzorce =CH-NH-,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  mají význam uvedený v nároku 3,

v y z n a ě u j í c í s e t í m, že zahrnuje redukci sloučeniny obecného vzorce I, kde A a B spolu tvoří skupinu vzorce =CH=N- a  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  mají význam uvedený v nároku 3,

komplexem kovového hydridu a/nebo komplexem boranu, a je-li to žádoucí převedení báze obecného vzorce I takto získané na její adiční soli s kyselinami.

10. Farmaceutický přípravek,

v y z n a ě u j í c í s e t í m, že obsahuje jako účinnou složku alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I, kde A, B,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  mají význam definovaný v nároku 1, nebo její farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou, ve směsi se vhodnými inertními pevnými nebo kapalnými farmaceutickými nosiči.

11. Farmaceutický přípravek,

URAD OPREDELJEVALNO VLASTNOSTI PŘÍL.	018170
	DOŠLO
	12 III 96
	z.j.

v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje jako účinnou složku alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I, kde A, B, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> mají význam definovaný v nároku 2, nebo její farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou, ve směsi se vhodnými inertními pevnými nebo kapalnými farmaceutickými nosiči.

12. Farmaceutický přípravek,

v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje jako účinnou složku alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I, kde A, B, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> mají význam definovaný v nároku 3, nebo její farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou, ve směsi se vhodnými inertními pevnými nebo kapalnými farmaceutickými nosiči.

13. Farmaceutický přípravek,

v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje jako účinnou složku  
 1-(4-dimethylaminostyryl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin,  
 1-(4-aminostyryl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin,  
 1-(3,4-dimethoxystyryl)-4-methyl-7,8-dimethoxy-5H-2,3-benzodiazepin nebo jejich farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou.

14. Farmaceutický přípravek,

v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje jako účinnou složku 1-(4-fluorstyryl)-4-methyl-7,8-methyldioxy-5H-2,3-benzodiazepin a jeho farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou.

15. Použití sloučenin obecného vzorce I, kde A, B, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> mají význam definovaný v nároku 1, nebo

035090
DOŠLO
14. V. 96
URAD PRŮMYSLU VLASTNICTVÍ
PŘÍL.

jejich farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinami pro přípravu farmaceutických přípravků vhodných zejména pro léčbu poruch centrálního nervového systému.

16. Použití sloučenin obecného vzorce I, kde A, B, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> mají význam definovaný v nároku 2, nebo jejich farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinami pro přípravu farmaceutických přípravků vhodných zejména pro léčbu poruch centrálního nervového systému.

17. Použití sloučenin obecného vzorce I, kde A, B, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> mají význam definovaný v nároku 3, nebo jejich farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinami pro přípravu farmaceutických přípravků vhodných zejména pro léčbu poruch centrálního nervového systému.

18. 2-Benzopyriliumperchlorátové deriváty obecného vzorce II, kde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> mají význam definovaný v nároku 3.