



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

249146

(11)

(B2)

(22) Přihlášeno 16 01 85

(21) [PV 295-85]

(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

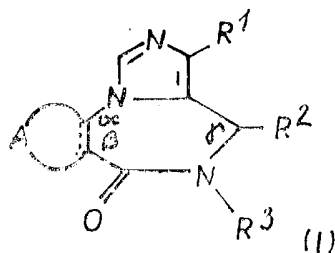
F. HOFFMANN-LA ROCHE AND CO., AKTIENGESSELLSCHAFT, BASELJ
(Švýcarsko)

(54) Způsob výroby nových derivátů imidazodiazepinu

1

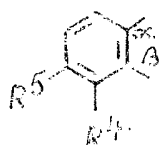
Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů imidazodiazepinu.

Bylo zjištěno, že nové deriváty imidazodiazepinu obecného vzorce I

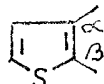


v němž

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



(1)

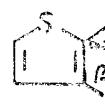


(2)

2



(3)



(4)

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

R^1 znamená 5-člennou, aromatickou, přes atom uhlíku vázanou heterocyklickou skupinu, která obsahuje atom kyslíku, atomy síry

nebo skupinu NR^8 , vve 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 nebo 5-člennou, aromatickou, přes atom dusíku vázanou heterocyklickou skupinu, která popřípadě obsahuje ještě jeden nebo dva přídatné 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, alkylamino-

skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, alkoxyalkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku v alkylové i alkoxylové části nebo hydroxyskupinou, nebo znamená skupinu vzorce B



kde

R^6 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku a

R^7 znamená alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

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, kyanoskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

příčemž sloučeniny vzorce I mají, pokud jde o atom uhlíku označený písmenem „r“, 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 „alkoxyskupina“ označuje alkylové skupiny vázané přes atom kyslíku, které obsahují 1 až 7 atomů uhlíku, jako je isopropoxyskupina apod.

Výraz „alkoxyalkylová skupina“ označuje skupiny obsahující v alkylové i alkoxylové části 1 až 7 atomů uhlíku, jako je me-

Výraz „5členná aromatická heterocyklooxymethylová skupina apod.

Výraz „5členná aromatická heterocyklická skupina“ znamená:

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

líku, atom síry nebo skupinu $\diagup NR^8$, ve kte-

rě 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-yllovou skupinu, 1,2,4-oxadiazol-5-yllovou skupinu, 1,3,4-oxadiazol-2-yllovou skupinu, 1,2,5-oxadiazol-3-yllovou skupinu, 1,3,4-thiadiazol-2-yllovou skupinu nebo 1,2,4-triazol-3-yllovou skupinu nebo

b) 5člennou, aromatickou, přes atom dusíku vázanou heterocyklickou skupinu, která popřípadě ještě obsahuje jeden nebo dva přídatné atomy dusíku jako členy kruhu, například 1-pyrrolylovou skupinu nebo 1,3,4-triazol-1-yllovou 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, fenyllovou 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 skupinu $-C(R^6)=NOR^7$, přičemž R^6 znamená výhodně atom vodíku a R^7 znamená alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, nebo znamená 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-yllovou skupinu, 1,2,4-oxadiazol-5-yllovou skupinu nebo 1,3,4-oxadiazol-2-yllovou skupinu, přičemž jako zvláště výhodné možnosti významu uvedeného symbolu nutno uvést 3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yllovou skupinu a 3-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yllovou skupinu.

Výhodně znamená symbol R^2 atom vodíku 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,

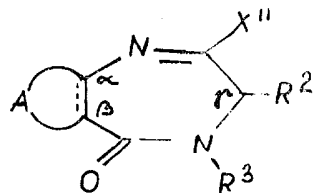
(S)-8-chlor-1-(5-ethyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-11,12,13,13a-tetrahydro-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-9-on,

(S)-8-chlor-12,12a-dihydro-9-oxo-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-1-karboxaldehyd-O-methyloxim 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 podle tohoto vynálezu vyrábějí tím, že se na sloučeninu obecného vzorce V



(V)

v němž

X'' znamená odštěpitelnou skupinu a

R^2 , R^3 a A mají shora uvedený význam, působí v přítomnosti báze isonitrilem obecného vzorce XX



v němž

R^1 má shora uvedený význam, načež se získaná sloučenina vzorce I popřípadě převede na farmaceuticky použitelnou adiční sůl s kyselinou.

Při výhodném provedení postupu podle vynálezu se vyrábějí sloučeniny obecného vzorce I, v němž R^1 znamená v poloze 3 alkylovou skupinou s 1 až 3 atomy uhlíku substituovanou 1,2,4-oxadiazol-5-ylovou skupinu nebo v poloze 5 alkylovou skupinou s 1 až 3 atomy uhlíku substituovanou 1,2,4-oxadiazol-3-ylovou skupinu, A znamená skupinu vzorce (1), R^2 znamená atom vodíku, R^3 znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu, jeden ze symbolů R^4 a R^5 znamená atom vodíku a druhý znamená atom vodíku, atom chloru, fluoru nebo nitroskupinu.

Výroba sloučenin obecného vzorce I postupem podle vynálezu se provádí o sobě známými metodami. Odštěpitelnou skupinou ve významu symbolu X'' v obecném vzorci V je výhodně snadno odštěpitelná fosforylová skupina, např. skupina vzorce $(\text{R}^{10}\text{O})_2\text{POO}-$, ve které R^{10} znamená alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu. Jako báze jsou vhodné například alkoxidy alkalických kovů, jako terc.butoxid draselný, a hydridy alkalických

kovů, jako hydrid sodný. Vhodnými rozpouštědly jsou například dimethylformamid, dimethylsulfoxid, tetrahydrofuran a podobně. Reakční teplota se pohybuje účelně mezi asi -40°C a teplotou místnosti.

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 obecných vzorců V a XX, které se používají jako výchozí látky, jsou známé nebo se mohou vyrábět analogicky jako známí zástupci této skupiny látek.

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 sloučeniny výraznou afinitu k centrálním benzodiazepinovým receptorům a mají výrazné 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 **198**, 849—851 (1977). Podle této metody se zjišťuje potlačení vazby tritiovaného diazepamu na specifické benzodiazepinové receptory v mozkové kůře pomocí příslušných testovaných látek. Jako IC_{50} (50 % inhibiční koncentrace) se označuje ta koncentrace příslušné testované látky, která způsobí 50% potlačení specifické vazby tritiovaného 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 antitetrazolovém testu.

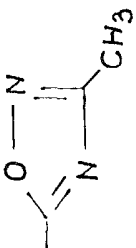
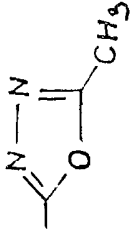
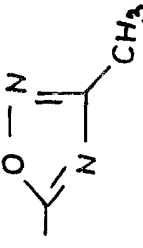
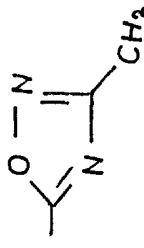
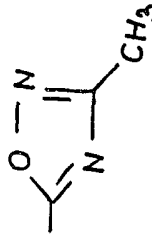
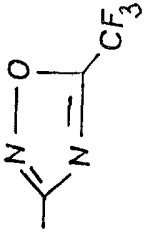
Při tomto pokusu na zvířeti se aplikuje samičím exemplářům krys o hmotnosti 60 až 80 g orálně testovaná sloučenina a o 30 minut později se i. p. aplikuje 120 mg/kg Pentetrazolu, který u nechráněných pokusných zvířat vyvolává 1 až 4 minuty po injekci emprostotonus a tonické křeče předních nebo/a zadních končetin. Na jednu dávku testované látky se používá 10 pokusných zvířat. Po spočítání chráněných pokusných zvířat se zjišťuje hodnota ED_{50} metodou probitů. ED_{50} 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 slouče-

nin, která je definována obecným vzorcem I ve shora popsaných pokusech. Kromě toho obsahuje tabulka údaje týkající se a-

kutní toxicity některých z těchto sloučenin (DL₅₀ v mg/kg při jednorázovém orálním podání myším).

Sloučenina obecného vzorce I, v němž znamenají:

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	konfi- gurace	IC ₅₀ (nM/l)	antipentetra- zolový test, ED ₅₀ v mg/kg p. o.	toxická DL ₅₀ v mg/kg p. o.
	—CH ₂ CH ₂ CH ₂ —		Cl	H	(S)	2,3	0,08	2 000—4 000
	—CH ₂ CH ₂ CH ₂ —		Cl	H	(S)	8,4	2,7	312— 625
	H	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	—

Sloučenina obecného vzorce I, v němž znamenají:

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	konfi- gurace	IC ₅₀ (nM/l)	antipentetra- zolový test, ED ₅₀ v mg/kg p. o.	toxická DL ₅₀ v mg/kg p. o.
	—CH ₂ CH ₂ —		CF ₃	H	(S)	3,7	0,021	—
—CH=NOCH ₃	—CH ₂ CH ₂ —		Cl	H	(S)	10	0,63	—
	—CH ₂ CH ₂ —		Cl	H	(R,S)	10	0,32	—
		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
		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 laktóza, 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, sacharóza, invertní cukr, glukóza 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 ztužené 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

K roztoku 25,07 g (100 mmol) (S)-6-chlor-1,2,3,11a-tetrahydro-5H-pyrrolo-[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5,11(10H)-dionu ve 100 ml absolutního N,N-dimethylformamidu se při teplotě -30 až -20°C přidá 4,15 g (99 mmol) hydridu sodného (55% olejová disperze), reakční směs se míchá ještě po dobu 50 minut při shora uvedené teplotě a potom se přikape při teplotě -65°C roztok 19,6 ml (95 mmol) difenylesterchloridu fosforečné kyseliny v 15 mililitrech N,N-dimethylformamidu. Reakční směs se míchá ještě 1 hodinu při teplotě -65°C a potom se při této teplotě po částech přidá 11,4 g (100 mmol) terc.butoxidu draselného a potom se přikape 10,71 gramu (100 mmol) furfurylisokyanidu. Po dokončení přidavku se směs nechá zahřát na 10°C , zneutralizuje se 9 ml ledové kyseliny octové a vylije se na 700 ml vody. Poté se provede čtyřikrát extrakce methylenchloridem, spojené organické extrakty se promyjí dvakrát vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Po překrystalování z ethylacetátu se získá (S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-1-(2-furyl)-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]-benzodiazepin-9-on o teplotě tání 176 až 178 stupňů Celsia.

Příklad 2

K suspenzi 10,18 g (40,6 mmol) (S)-6-chlor-1,2,3,11a-tetrahydro-5H-pyrrolo-[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5,11(10H)-dionu ve 35 ml absolutního N,N-dimethylformamidu se při teplotě -20°C až -30 stupňů Celsia za míchání přidá 1,77 g (40,6 mmol) hydridu sodného (55% olejová disperze), směs se míchá ještě 30 minut při shora uvedené teplotě a potom se k ní přikape při teplotě -70°C roztok 10,74 g (40,6 mmol) difenylesterchloridu fosforečné kyseliny v 8 ml absolutního N,N-dimethylformamidu. Po 20 minutách míchání ve směsi acetonu a pevného oxidu uhličitého se přikape roztok 5 g (40,6 mmol) 2-isokyanmethylthiofenu v 5 ml absolutního N,N-dimethylformamidu a potom roztok 4,56 g (40,6 mmol) terc.butoxidu draselného ve 12 ml absolutního N,N-dimethylformamidu při teplotě -70 až -55°C . Reakční směs se nechá zahřát na teplotu místnosti, potom se zneutralizuje přidáním 2,5 ml ledové kyseliny octové, směs se vylije do 300 ml vody a třikrát se extrahuje methy-

lenchloridem. Organické extrakty se čtyřikrát promyjí vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Chromatografováním na silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla a překrystalováním z acetonitrilu se získá (S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-1-(2-thienyl)-9H-imidazo-[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-9-on o teplotě tání 226 až 227 °C.

Příklad 3

K suspenzi 9,12 g (40,6 mmol) 6-chlor-3,4-dihydro-4-methyl-2H-1,4-benzodiazepin-2,5(1H)dionu ve 35 ml absolutního N,N-dimethylformamidu se při teplotě -20 až -30 °C za míchání přidá 1,77 g (40,6 mmol) hydridu sodného (55% olejová disperze), směs se míchá ještě po dobu 30 minut při shora uvedené teplotě a potom se přikape při teplotě -70 °C roztok 10,74 g (40,6 mmol) difenylesterchloridu fosforečné kyseliny v 8 ml absolutního N,N-dimethylformamidu. Po 20 minutách míchání na lázni acetonu a pevného oxidu uhličitého se přikape roztok 5 g (40,6 mmol) 2-isokyanmethylthiofenu v 5 ml absolutního N,N-dimethylformamidu při teplotě -70 až -55 °C. Reakční směs se nechá zahřát na teplotu místnosti, zneutralizuje se přidáním 2,5 ml ledové kyseliny octové, vylije se do 300 ml vody a třikrát se extrahuje methylenchloridem. Organické extrakty se čtyřikrát promyjí vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Odparek se chromatografuje na silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Překrystalováním z acetonitrilu se získá 7-chlor-4,5-dihydro-5-methyl-3-(2-thienyl)-6H-imidazo-[1,5-a][1,4]benzodiazepin-6-on o teplotě tání 222 až 223 °C.

Příklad 4

a) 20,5 g (0,1 mol) N-ftaloylglycinu se rozpustí ve 100 ml N,N-dimethylformamidu. Při teplotě místnosti se po částech přidá 17,8 g (0,11 mol) 1,1'-karbonyldiimidazolu. Po ukončení vývinu oxidu uhličitého se přidá 7,4 g (0,1 mol) acetamidoximu. Potom se reakční směs zahřívá po dobu 1½ hodiny na teplotu 100 °C a potom se vylije na 750 ml vody. Získaná suspenze se zfiltruje. Zbytek na filtru se vysuší, přičemž se získá N-[(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]ftalimid o teplotě tání 115 až 116 stupňů Celsia.

b) 20,2 g (0,083 mol) N-[(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]ftalimidu a 4,2 g (0,0913 mol) methylhydrazinu se míchá po dobu 4 hodin ve 100 ml ethylenchloridu při teplotě varu. Získaná suspenze se ochladí na teplotu 0 °C a zfiltruje se. Filtrát se odpaří a zbytek se destiluje ve vysokém vakuu. Získá se (3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methylamin o teplotě varu 40 až 42 stupňů Celsia/26,7 Pa.

c) 4,22 g (3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methylaminu se zahřívá s 20 ml ethylesteru mravenčí kyseliny po dobu 24 hodin k varu pod zpětným chladičem. Potom se reakční směs odpaří a zbytek se destiluje ve vysokém vakuu. Získá se N-[(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]formamid.

d) 11,50 g (81,5 mmol) N-[(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]formamidu se spolu s 21,81 g (245,5 mmol) diisopropylaminu rozpustí ve 100 ml methylenchloridu a k tomuto roztoku se při teplotě 0 až 3 °C během 15 minut přikape roztok 12,50 g (81,5 mmol) oxychloridu fosforečného v 15 ml litrech methylenchloridu. Reakční směs se míchá po dobu 1 hodiny na ledové lázni a potom po dobu 1 hodiny bez chlazení. Potom se k reakční směsi přikape při teplotě místnosti roztok 20 g uhličitanu sodného ve 100 ml vody a reakční směs se míchá další hodinu při teplotě 30 °C. Reakční směs se zředí 100 ml vody a třikrát se extrahuje vždy 100 ml methylenchloridu. Spojené organické fáze se promyjí jedenkrát vodou, jedenkrát 200 ml 5% roztoku dihydrogenfosforečnanu sodného a jednou nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Destilací zbytku se získá (3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methylisokyanid o teplotě varu 49 až 53 °C/17,3 Pa.

e) K 4,50 g (18 mmol) (S)-6-chlor-1,2,3-11a-tetrahydro-5H-pyrrolo[2,1-c]-[1,4]benzodiazepin-5,11(10H)-dionu ve 20 ml litrech N,N-dimethylformamidu se při teplotě -30 až -20 °C přidá 786 mg (18 mmol) 55% disperze hydridu sodného v oleji. Po 50 minutách se reakční směs ochladí na teplotu -65 °C a přidá se k ní roztok 4,83 g (18 mmol) difenylchlorfosfátu ve 3 ml N,N-dimethylformamidu. Reakční směs se nechá zahřát na -30 °C a potom se znovu ochladí na -65 °C. Při této teplotě se přidá 2,22 g (18 mmol) (3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methylisokyanidu ve 3 ml litrech N,N-dimethylformamidu a pak se při teplotě -65 °C až -40 °C přidá roztok 2,02 g (18 mmol) terc.butoxidu draselného v 6 ml N,N-dimethylformamidu. Reakční směs se nechá zahřát na +5 °C, zneutralizuje se 1,2 ml ledové kyseliny octové a potom se vylije na 400 ml vody. Reakční směs se čtyřikrát extrahuje vždy 100 ml methylenchloridu, spojené organické fáze se třikrát promyjí vždy 1 litrem vody, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Chromatografováním zbytku na silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla a potom překrystalováním z ethylacetátu 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 234 až 235 °C.

Analogickým způsobem jako je popsán v předchozích příkladech 1 až 4 se rovněž připraví následující skoučeniny:

(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,
teplota tání: 236 až 237 °C;

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,
teplota tání: 244 až 245 °C;

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,
teplota tání: 212 až 213 °C;

(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,
teplota tání: 245 až 246 °C;

(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,
teplota tání 237 až 238 °C;

(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,
teplota tání: 230 až 231 °C;

(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,
teplota tání 239 až 240 °C;

(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,
teplota tání: 255 až 256 °C;

(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,
teplota tání: 226 až 227 °C;

(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,
teplota tání: 205 až 206 °C;

(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,
teplota tání 187 až 188 °C;

(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,
teplota tání: 221 až 222 °C;

(S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-1-
-(5-methyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-
-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo-
[2,1-c][1,4]benzodiazepin-9-on,
teplota rozkladu 271 až 273 °C;

(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,
teplota tání 195 až 196 °C;

7-chlor-5,6-dihydro-3-
-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-
-4H-imidazo[1,5-a][1,4]-
benzodiazepin-6-on,
teplota tání 295 až 296 °C (rozklad);

(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,
teplota tání 239 až 240 °C;

(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,
teplota tání 264 až 265 °C;

(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,
teplota tání 229 až 230 °C;

(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,
teplota tání 253 až 245 °C;

(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,
teplota tání 220 až 221 °C;

(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,
teplota tání 221 až 222 °C;

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

- (S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxaldehyd-O-terc.butoxim, teplota tání 215 až 216 °C;
- (S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-9-oxo-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-1-karboxaldehyd-O-methyloxim, teplota tání 194 až 195 °C;
- (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, teplota tání 220 až 221 °C;
- (S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-1-(5-oxazolyl)-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-9-on, teplota tání 201 až 202 °C;
- (S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-1-(4-methyl-2-thiazolyl)-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-9-on, teplota tání 219 až 220 °C;
- 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, teplota tání 183 až 184 °C;
- (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, teplota tání 140 až 142 °C;
- (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, teplota tání 213 až 214 °C;
- 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, teplota tání 216 až 217 °C;
- (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, teplota tání 168 až 170 °C;
- (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, teplota tání 248 až 249 °C;

- (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, teplota tání 180 až 182 °C;
- (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, teplota tání 201 až 203 °C;
- (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, teplota tání 176 až 178 °C;
- (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, teplota tání 181 až 182 °C;
- (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, teplota tání 222 až 224 °C;
- (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, teplota tání 236 až 237 °C;
- (S)-8-chlor-11,12,13,13a-tetrahydro-1-(5-methyl-2-oxazolyl)-9H-imidazo[1,5-a]pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-9-on, teplota tání 228 až 230 °C;
- 4,5-dihydro-5-methyl-3-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-6H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-6-on, teplota tání 257 až 260 °C;
- 3-(3-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-4,5-dihydro-5-methyl-6H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin-6-on, teplota tání 202 až 203 °C;
- 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, teplota tání 187 až 189 °C;
- (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, teplota tání 211 až 212 °C;

(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,
teplota tání 250 až 252 °C;

7-chlor-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-
-4H-imidazo[1,5-a][1,4]-
benzodiazepin-3-karboxaldehyd-O-
-methyloxim,
teplota tání 173 až 174 °C;

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,
teplota tání 192 až 194 °C;

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,
teplota tání 213 až 215 °C;

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,
teplota tání 108 až 110 °C;

(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,
teplota tání 183 až 185 °C;

(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,
teplota tání 166 až 167 °C;

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,
teplota tání 254 až 255 °C;

(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,
teplota tání 177 až 178 °C;

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,
teplota tání 204 až 205 °C
(po překrystalování z ethylacetátu);

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,
teplota tání 194 až 195 °C
(po překrystalování ze směsi ethylacetá-
tu 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 násle-
dujícího složení:

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

Příklad B

Příprava kapslí obvyklým způsobem násle-
dujícího 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 po-
užívat také dále uvedené sloučeniny obec-
ného 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-c][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,

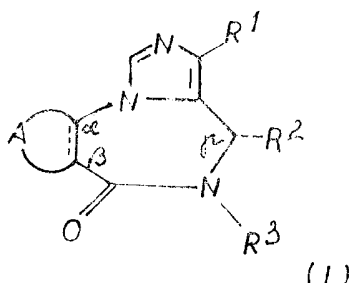
(S)-8-chlor-1-(3-cyklopropyl-1,2,4-
-oxadiazol-5-yl)-12,12a-dihydro-
-9H,11H-azeto[2,1-c]imidazo-
[1,5-a][1,4]benzodiazepin-9-on,

(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.

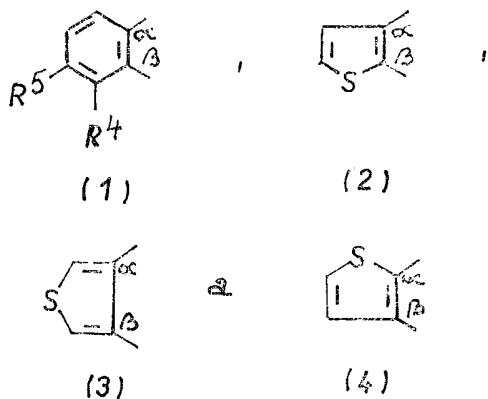
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových derivátů imida-
zodiazepinu obecného vzorce I



v němž

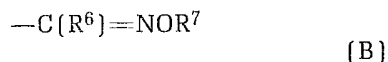
A společně s oběma atomy uhlíku ozna-
čenými písmeny α a β znamenají některou
ze skupin (1), (2), (3) a (4)



a přerušovaná čára v případech vzorců (1),
(2) a (4) označuje přítomnost dvojné vaz-
by,

R^1 znamená 5člennou, aromatickou, přes
atom uhlíku vázanou heterocyklickou sku-
pinu, která obsahuje atom kyslíku, atom sí-
ry nebo skupinu NR^6 , ve které R^6 zname-
ná atom vodíku nebo alkylovou skupinu s

1 až 7 atomy uhlíku, a popřípadě ještě je-
den nebo dva atomy dusíku jako členy kru-
hu,
nebo znamená 5člennou, aromatickou, přes
atom dusíku vázanou heterocyklickou sku-
pinu, která popřípadě obsahuje ještě jeden
nebo dva přídavné atomy dusíku jako čle-
ny kruhu, přičemž obě tyto heterocyklické
skupiny jsou popřípadě na atomu uhlíku
substituovány alkylovou skupinou s 1 až 7
atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinou se
3 až 6 atomy uhlíku, trifluormethylovou
skupinou, fenylovou skupinou, aminoskupi-
nou, alkylaminoskupinou s 1 až 7 atomy
uhlíku, alkoxyalkylovou skupinou s 1 až 7
atomy uhlíku v alkylové i alkoxylové části
nebo hydroxyskupinou,
nebo znamená skupinu vzorce B



kde

R^6 znamená atom vodíku nebo alkylovou
skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku a

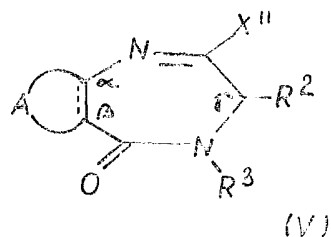
R^7 znamená alkylovou skupinu s 1 až 7
atomy uhlíku,

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^5 znamenají společně dimethyleno-
vou skupinu, trimethylenovou skupinu ne-
bo propylenovou skupinu,

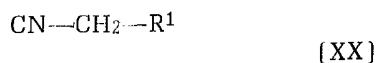
R^4 a R^5 znamenají atom vodíku, atom ha-
logenu, trifluormethylovou skupinu, kyano-
skupinu, nitroskupinu, aminoskupinu nebo
alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,
přičemž sloučeniny vzorce I mají, pokud
jde o atom uhlíku označený písmenem „ γ “,
konfiguraci (S) nebo (R,S), jestliže R^2 a
 R^5 znamenají společně dimethylenovou sku-
pinu, trimethylenovou skupinu nebo propy-
lenovou skupinu, jakož i jejich farmaceu-
tický použitelných adičních solí s kyselina-
mi, vyznačující se tím, že se na sloučeninu
obecného vzorce V



v němž

X'' znamená odštěpitelnou skupinu, například fosfinylovou skupinu, a

A , R^2 a R^3 mají shora uvedený význam, působí v přítomnosti báze isonitrilem obecného vzorce XX



v němž

R^1 má shora uvedený význam, načež se získaná sloučenina vzorce I 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 V a XX za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž A znamená skupinu vzorce (1), přičemž R^4 a R^5 mají význam uvedený v bodě 1, R^1 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 R^2 , R^3 mají význam uvedený v bodě 1.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce V a XX za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž A znamená skupinu vzorce (1), kde R^4 a R^5 mají význam uvedený v bodě 1, R^1 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 R^2 a R^3 mají význam uvedený v bodě 1.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce V a XX za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž A a R^1 mají význam uvedený v bodě 1 s tím omezením, že když A znamená skupinu vzorce (1), R^2 znamená atom vodíku, R^3 znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu, jeden ze symbolů R^4 a R^5 znamená vodík a druhý z těchto symbolů znamená vodík, chlor, fluor nebo nitroskupinu, pak R^1 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 V a XX za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž A , R^2 a R^3 mají význam uvedený v bodě 1 a R^1 znamená skupinu vzorce $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NOR}^7$, kde R^6 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku a R^7 znamená alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, nebo 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, cykloalkylovou 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 V a XX za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž A , R^1 , R^2 a R^3 mají význam uvedený v bodě 5, přičemž však R^6 ve skupině vzorce $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{NOR}^7$ znamená atom vodíku nebo 5členná aromatická heterocyklická skupina ve významu symbolu R^1 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 V a XX za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž A , R^2 a R^3 mají význam uvedený v bodě 5 a R^1 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 V a XX za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž A , R^2 a R^3 mají význam uvedený v bodě 7 a R^1 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 V a XX za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž A a R^1 mají význam uvedený v jednom z bodů 1 až 8, R^2 znamená atom vodíku a R^3 znamená alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo R^2 a R^3 společně znamenají dimethylenovou skupinu nebo trimethylenovou skupinu, a které mají s ohledem na atom uhlíku, který je označen písmenem „ γ “ (S)-konfigura-

ci, jestliže R^2 a R^3 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 V a XX za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž A znamená skupinu vzorce (1), ve kterém R^4 znamená atom vodíku, atom halogenu nebo trifluormethylovou skupinu a R^5 znamená atom vodíku nebo atom halogenu a R^1 , R^2 a R^3 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 V a XX 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-9-onu.

12. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce V a XX 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 použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce V a XX 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 použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce V a XX 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 použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce V a XX 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 použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce V a XX 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 použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce V a XX 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 použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce V a XX 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 použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce V a XX 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.

20. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecného vzorce V a XX za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž R^1 znamená 1,2,4-oxadiazol-5-ylovou skupinu, která je v poloze 3 substituována alkylovou skupinou s 1 až 3 atomy uhlíku nebo znamená 1,2,4-oxadiazol-3-ylovou skupinu, která je v poloze 5 substituována alkylovou skupinou s 1 až 3 atomy uhlíku, R^2 znamená atom vodíku, R^3 znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu a A znamená skupinu vzorce (1), ve kterém jeden ze substituentů R^4 a R^5 znamená atom vodíku a druhý znamená atom vodíku, atom chloru, atom fluoru nebo nitroskupinu.