

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

- (21) Číslo přihlášky: **1995-2219**
 (22) Přihlášeno: **30.08.1995**
 (30) Právo přednosti: **31.08.1994 US 1994/298645**
28.03.1995 US 1995/413036
 (40) Zveřejněno: **13.03.1996**
(Věstník č. 3/1996)
 (47) Uděleno: **27.07.2005**
 (24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **14.09.2005**
(Věstník č. 9/2005)

(11) Číslo dokumentu:

295 675

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. 7

C 07 D 491/056

C 07 D 493/04

C 07 D 317/58

A 61 K 31/551

A 61 P 25/04

\\C 07 D 491/056, C 07 D 317:00, C 07 D 243:00, C 07 D 493/04, C 07 D 317:00, C 07 D 311:00)

(73) Majitel patentu:

**ELI LILLY AND COMPANY Lilly Corporate Center,
Indianapolis, IN, US**

(72) Původce:

Anderson Benjamin Alan, Zionsville, IN, US
Hansen Marvin Martin, Indianapolis, IN, US
Vicenzi Jeffrey Thomas, Brownsburg, IN, US
Varie David Lee, Indianapolis, IN, US
Zmijewski Milton Joseph Junior, Carmel, IN, US

(74) Zástupce:

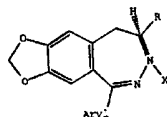
JUDr. Otakar Švorčík, Hálkova 2, Praha 2, 12000

(54) Název vynálezu:

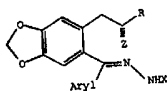
**Způsob přípravy derivátu dihydro-2,3-
benzodiazepinu a meziprodukty tohoto způsobu
přípravy**

(57) Anotace:

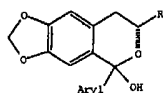
Způsob přípravy derivátu dihydro-2,3-benzodiazepinu obecného vzorce I, ve kterém R je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 10 atomy uhlíku, a X znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, acylovou skupinu, arylovou skupinu, karboxylovou skupinu nebo její substituovaný derivát nebo chránicí skupinu, cyklizací sloučeniny obecného vzorce VIII, ve kterém Z znamená odštěpitelný atom nebo skupinu a R a X mají stejný význam jako je uvedeno shora, a získaná sloučenina obecného vzorce I se popřípadě převede na jinou sloučeninu obecného vzorce I a/nebo na svoji farmaceuticky přijatelnou sůl. Alternativní postup se provádí přes meziprodukt obecného vzorce V. Oba tyto meziprodukty obecného vzorce VIII a V patří do rozsahu řešení podle vynálezu.



(I)



(VIII)



(V)

CZ 295675 B6

Způsob přípravy derivátu dihydro-2,3-benzodiazepinu a meziprodukty tohoto způsobu přípravy

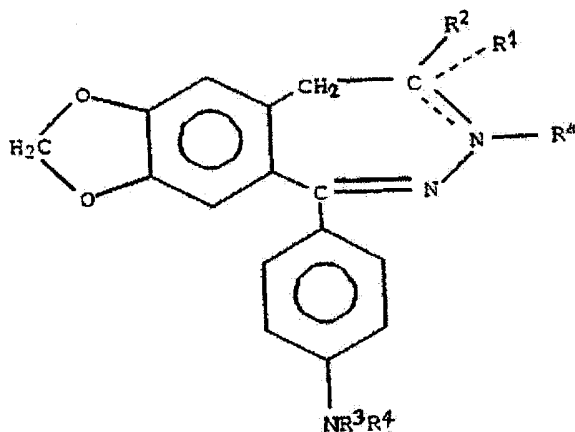
Oblast techniky

Vynález se týká způsobu přípravy určitých derivátů dihydro-2,3-benzodiazepinu a zvláště způsobu přípravy těchto sloučenin ve vysoké enantiomerní čistotě a ve vysokých výtěžcích. Do rozsahu vynálezu rovněž náleží meziprodukty používané při provádění tohoto postupu přípravy.

Dosavadní stav techniky

V patentu Spojených států amerických US 4 835 152 se popisuje 1-(4-amino-fenyl)-4-methyl-7,8-methylenedioxy-3,4-dihydro-5H-2,3-benzodiazepin jakožto sloučenina mající vliv na centrální nervový systém.

Evropská zveřejněná přihláška vynálezu číslo EP-A1-0492485 popisuje deriváty 2,3-benzodiazepinu a další deriváty dihydro-2,3-benzodiazepinu mající rovněž vliv na centrální nervový systém, přičemž tyto sloučeniny působí zvláště proti svalovému napětí a proti křečím. Sloučeniny podle evropské zveřejněné přihlášky vynálezu číslo EP-A 1-0492485 mají obecný vzorec A



(A)

ve kterém znamená:

R^a alifatickou acylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou methoxy-skupinou, kyanoskupinou, karboxylovou skupinou, aminoskupinou, alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, pyrrolidinovou skupinou, ftalimidovou skupinou nebo fenylovou skupinou nebo jedním nebo několika atomy halogenu, nebo znamená benzoylovou skupinu, cyklopropankarbonylovou skupinu, alkylkarbamoylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku v alkylové části nebo fenyلكarbamoylovou skupinu nebo skupina R^a není přítomna, pokud je mezi N(3) a C(4) atomy dvojná vazba,

R^1 znamená atom vodíku nebo tato skupina R^1 není přítomna, pokud je mezi N(3) a C(4) atomy dvojná vazba,

R^2 znamená alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, nebo

R^1 a R^2 společně znamenají methylenovou skupinu, přičemž mezi N(3) a C(4) atomy není dvojná vazba,

R^3 znamená atom vodíku nebo alifatickou acylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

R^4 znamená atom vodíku, alifatickou acylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou methoxyskupinou, kyanoskupinou, karboxylovou skupinou, aminoskupinou, alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, dialkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, pyrrolidinovou skupinou, ftalimidovou skupinou nebo fenylovou skupinou nebo jedním nebo

několika atomy halogenu, nebo znamená benzoylovou skupinu, palmitoylovou skupinu, cyklopropankarbonylovou skupinu, alkylkarbamoylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku v alkylové části nebo fenyلكarbamoylovou skupinu a

čárkované čáry znamenají případné valenční vazby za podmínky, že není mezi N(3) a C(4) atomy dvojná vazba v případě, že jak R³ tak R⁴ znamená atom vodíku.

Mezinárodní zveřejněná přihláška vynálezu číslo WO 92/11262 popisuje rovněž určité deriváty dihydro-2,3-benzodiazepinu majících vliv na centrální nervový systém, zvláště jako antidepresiva a/nebo látky účinné proti Parkinsonově nemoci. Tyto deriváty dihydro-2,3-benzodiazepinu mají shora uvedený obecný vzorec A, kde znamená R¹ atom vodíku, R² methylovou skupinu, R^a atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku popřípadě substituovanou karboxylovou skupinou nebo alkoxykarbonylovou skupinou s 2 až 5 atomy uhlíku v alkoxy části, R³ atom vodíku a R⁴ alifatickou acylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, benzoylovou skupinu nebo fenylacetylovou skupinu.

Z dosavadního stavu techniky je známo, že sloučeniny, popsané v patentu Spojených států amerických US 4 853 152, ve zveřejněné evropské přihlášce vynálezu číslo EP A1-0492485 a v mezinárodní patentové přihlášce číslo WO 92/11262 jsou účinnými antagonisty skupiny AMPA receptorů (AMPA je α -amino-3-hydroxy-5-methylizoxazol-4-propionová kyselina) v centrálním nervovém systému savců. Tyto látky jsou vhodné jakožto neuroprotektivní činidla zvláště jako činidla proti křečím. Mohou být užitečné při ošetřování epilepsie, mozkové ischemie, trauma mozku a míchy, záchvatových stavů, Parkinsonovy nemoci a amyotropické laterální sklerózy.

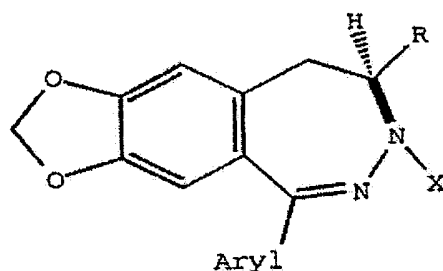
Deriváty dihydro-2,3-benzodiazepinu popsané v patentu Spojených států amerických US 4 835 152, ve zveřejněné evropské přihlášce vynálezu číslo EP A1-0492485 a v mezinárodní patentové přihlášce číslo WO 92/11262 mají centrum asymetrie v poloze 4. Z dosavadního stavu techniky je známo, že (R) enantiomery, například (R)-7-acetyl-5-(4-aminofenyl)-8,9-dihydro-8-methyl-7H-1,3-dioxolo-[4,5-h][2,3]benzodiazepin (známý jako (R)-1-(4-aminofenyl)-3-acetyl-4-methyl-7,8-methylendioxy-3,4-dihydro-5H-2,3-benzodiazepin), jsou účinnější než (S) enantiomery.

V patentu Spojených států amerických US 4 835 152, ve zveřejněné evropské přihlášce vynálezu číslo EP A1-0492485 a v mezinárodní patentové přihlášce číslo WO 92/11262 se popisují syntetické způsoby přípravy derivátů dihydro-2,3-benzodiazepinu. Podle těchto postupů se vytváří dihydro-2,3-benzodiazepinový kruh selektivní redukcí odpovídajícího derivátu 2,3-benzodiazepinu za použití anorganického, organicko-anorganického a/nebo komplexního kovového hydridu, jako je například borohydrid sodný s případným oddělením opticky aktivních forem.

Z těchto dokumentů podle dosavadního stavu techniky, z patentu Spojených států amerických US 4 835 152, ze zveřejněné evropské patentové přihlášky číslo EP A1-0492485 a z mezinárodní patentové přihlášky číslo WO 92/11262, je tedy znám elegantní stereoselektivní způsob přípravy (R) enantiomerů derivátů dihydro-2,3-benzodiazepinu, a určitých dalších derivátů dihydro-2,3-benzodiazepinu.

Podstata vynálezu

Podstata způsobu přípravy derivátu dihydro-2,3-benzodiazepinu obecného vzorce I:

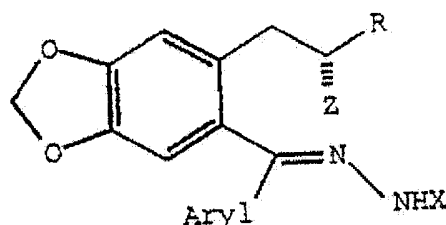


(I),

ve kterém znamená:

R atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, a

X znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, acylovou skupinu, arylo-
 5 vou skupinu, karboxylovou skupinu nebo její substituovaný derivát nebo chránicí skupinu a
 a jeho farmaceuticky vhodné soli, spočívá podle předmětného vynálezu v tom, že se cyklizuje
 sloučenina obecného vzorce VIII:



(VIII),

ve kterém:

10 Z znamená odštěpitelný atom nebo skupinu a

R a X mají stejný význam jako je uvedeno shora,

a získaná sloučenina obecného vzorce I se popřípadě převede na jinou sloučeninu obecného
 vzorce I a/nebo na svoji farmaceuticky přijatelnou sůl.

15 Ve výhodném provedení tohoto postupu přípravy derivátu dihydro-2,3-benzodiazepinu obecné-
 ho vzorce I, ve kterém Aryl znamená p-aminofenylovou skupinu a ostatní symboly mají stejný
 význam jako bylo uvedeno shora nebo jeho farmaceuticky vhodné soli, se cyklizuje sloučenina
 obecného vzorce VIII, ve kterém Aryl znamená p-nitrofenylovou skupinu, p-aminofenylovou
 skupinu nebo p-(chráněnou amino)fenylovou skupinu a ostatní symboly mají stejný význam jako
 20 bylo uvedeno shora, přičemž se popřípadě

(a) redukuje p-nitrofenylová skupina za získání p-aminofenylové skupiny nebo

(b) se odstraní chránicí skupina z p-(chráněné amino)fenylové skupiny za získání p-amino-
 fenylové skupiny.

25 Podle dalšího výhodného postupu přípravy derivátu dihydro-2,3-benzodiazepinu podle vynálezu
 obecného vzorce I, ve kterém R znamená methylovou skupinu a X znamená atom vodíku,
 formylovou skupinu, acetylovou skupinu, propionylovou skupinu nebo N-methylkarbamoylovou
 skupinu nebo jeho farmaceuticky vhodné soli, se cyklizuje sloučenina obecného vzorce VIII, ve
 kterém R znamená methylovou skupinu a X znamená atom vodíku, formylovou skupinu, acety-
 30 lovou skupinu, propionylovou skupinu, N-methylkarbamoylovou skupinu nebo chránicí skupinu,
 a Aryl znamená p-nitrofenylovou skupinu, p-aminofenylovou skupinu nebo p-(chráněnou
 amino)fenylovou skupinu a potom se popřípadě

(a) redukuje p-nitrofenylová skupina za získání p-aminofenylové skupiny, nebo

(b) odstraní se chránicí skupina z p-(chráněné amino)fenylové skupiny za získání p-amino-
 35 fenylové skupiny,

(c) odstraní se chránicí skupina ve významu symbolu X za získání sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém X znamená atom vodíku, a/nebo se

(d) acyluje sloučenina obecného vzorce I, ve kterém X znamená atom vodíku za získání sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém X znamená formylovou skupinu, acetylou skupinu, propionylou skupinu nebo N-methylkarbamoylovou skupinu,

a potom se popřípadě získaná sloučenina převede na svoji farmaceuticky vhodnou sůl.

Podle dalšího výhodného provedení postupu přípravy derivátu dihydro-2,3-benzodiazepinu podle vynálezu obecného vzorce I se cyklizuje sloučenina obecného vzorce VIII, kde znamená Z atom halogenu nebo organosulfonyloxyskupinu v přítomnosti bazické látky.

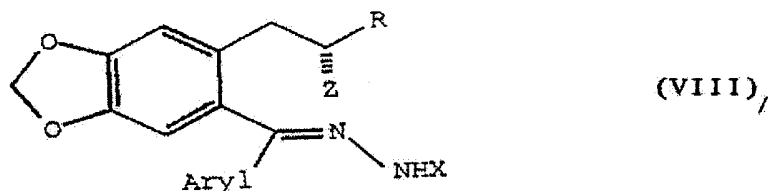
Podle dalšího výhodného postupu přípravy derivátu dihydro-2,3-benzodiazepinu obecného vzorce I se cyklizuje sloučenina obecného vzorce VIII, kde znamená Z alkansulfonyloxyskupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethansulfonyloxyskupinu nebo fenylosulfonyloxyskupinu, přičemž je fenylová část nesubstituována nebo je substituována jedním nebo dvěma substituenty na sobě nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, atom halogenu, nitroskupinu a halogenalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.

Ve výhodném provedení je výše uvedená bazická látka zvolena ze souboru zahrnujícího hydroxidy, uhličitany, hydridy a alkoxydy alkalických kovů.

Při provádění postupu přípravy derivátu dihydro-2,3-benzodiazepinu obecného vzorce I se výhodně cyklizace provádí při teplotě -30 až 100 °C.

Ve výhodném provedení postupu přípravy derivátu dihydro-2,3-benzodiazepinu obecného vzorce I se sloučenina obecného vzorce VIII, kde znamená Z odštěpitelnou skupinu nebo atom, generuje *in situ* z odpovídající sloučeniny obecného vzorce VIII, kde znamená Z hydroxylovou skupinu reakcí s triarylfosfinem v přítomnosti azodikarboxylátesteru. Jako triarylfosfinu se výhodně použije trifenylofosfin a jako azodikarboxylátesteru se použije diethylazodikarboxylát.

Do rozsahu předmětného vynálezu rovněž náleží sloučenina obecného vzorce VIII:



ve kterém:

R znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku,

X představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, acylovou skupinu, arylovou skupinu, karboxylovou skupinu nebo její substituovaný derivát nebo chránicí skupinu, a

Z znamená hydroxylovou skupinu nebo odštěpitelnou skupinu nebo atom, nebo sůl této sloučeniny.

Výhodná je podle vynálezu sloučenina výše uvedeného obecného vzorce VIII, ve kterém Aryl znamená p-nitrofenylovou skupinu, p-aminofenylovou skupinu nebo p-(chráněnou amino)-fenylovou skupinu a sůl této sloučeniny.

Dále je výhodná sloučenina obecného vzorce VIII, ve kterém Z znamená hydroxyskupinu, X znamená atom vodíku, formylou skupinu, acetylou skupinu, propionylou skupinu nebo

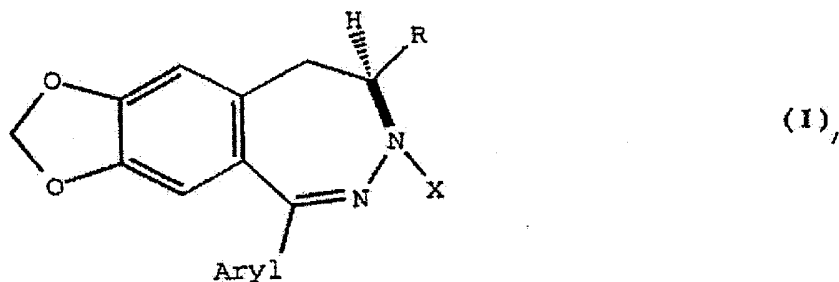
N-methylkarbamoylovou skupinu, a Aryl znamená p-nitrofenylovou skupinu nebo p-amino-fenylovou skupinu.

5 Rovněž je výhodná sloučenina obecného vzorce VIII, ve kterém X znamená acetylovou skupinu a Aryl znamená p-nitrofenylovou skupinu.

10 Kromě toho je výhodná sloučenina výše uvedeného obecného vzorce VIII, ve kterém R znamená methylovou skupinu, Z znamená atom halogenu, alkansulfonyloxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethansulfonyloxyskupinu nebo fenylsulfonyloxyskupinu, přičemž je fenylový zbytek nesubstituován nebo je substituován jedním nebo dvěma substituenty na sobě nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, atom halogenu, nitroskupinu a halogenalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, X znamená atom vodíku, formylovou skupinu, acetylovou skupinu, propionylovou skupinu nebo N-methylkarbamoylovou skupinu, a Aryl znamená p-nitrofenylovou skupinu nebo aminofenylovou skupinu.

20 Z těchto uvedených sloučenin je výhodná sloučenina obecného vzorce VIII, ve kterém Z znamená methansulfonyloxyskupinu skupinu, X znamená acetylovou skupinu a Aryl znamená p-nitrofenylovou skupinu.

Do rozsahu předmětného vynálezu rovněž náleží postup přípravy derivátu dihydro-2,3-benzodiazepinu obecného vzorce I

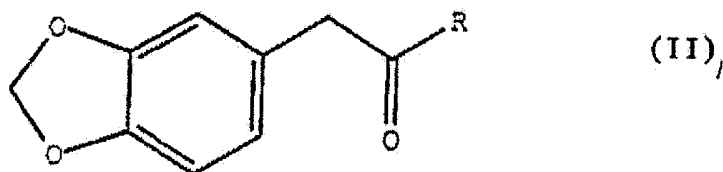


ve kterém:

25 R znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku,

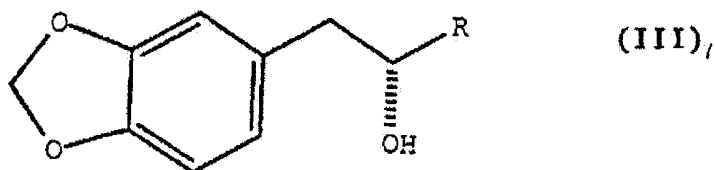
X představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, acylovou skupinu, arylovou skupinu, karboxylovou skupinu, nebo jeho substituovaného derivátu, jehož podstata spočívá v tom, že se

30 (a) vychází z dostatečného množství sloučeniny obecného vzorce II:



ve kterém R znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku,

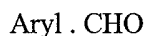
35 (b) asymetricky se redukuje sloučenina obecného vzorce II za vzniku sloučeniny obecného vzorce III:



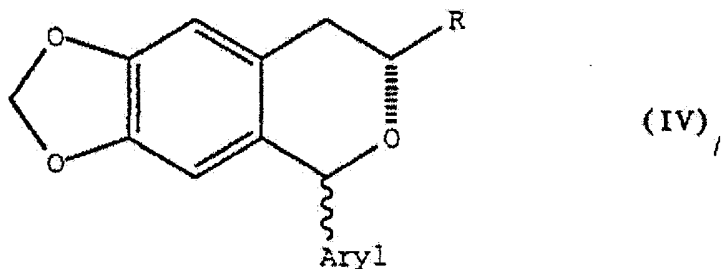
ve kterém R má stejný význam jako je uvedeno shora,

(c) získaná sloučenina obecného vzorce III se uvede do reakce s derivátem arylaldehydu obecného vzorce

5

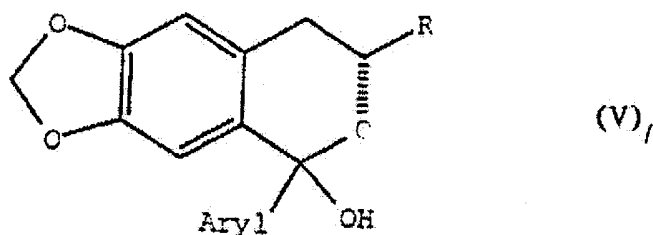


ve kterém Aryl znamená p-nitrofenylovou skupinu, p-aminofenylovou skupinu nebo p-(chráněnou amino)fenylovou skupinu, nebo jeho soli za vzniku izochromanové sloučeniny obecného vzorce IV:



10 ve kterém R a Aryl mají stejný význam jako je uvedeno shora,

(d) získaná izochromanová sloučenina obecného vzorce IV se uvede do reakce s oxidačním činidlem za vzniku sloučeniny obecného vzorce V:



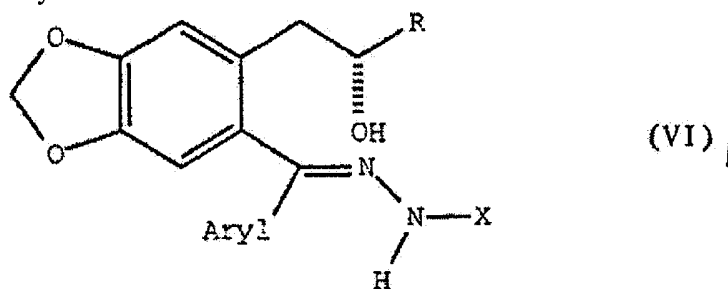
15 ve kterém R a Aryl mají stejný význam jako je uvedeno shora,

(e) získaná sloučenina obecného vzorce V se uvede do reakce s hydrazidovým derivátem obecného vzorce



20 ve kterém X má stejný význam jako je uvedeno shora,

za vzniku sloučeniny obecného vzorce VI:



ve kterém R, X a Aryl mají stejný význam jako je uvedeno shora,

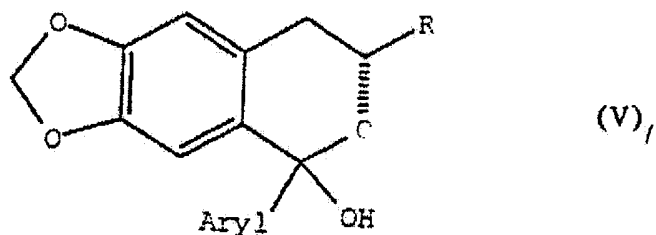
25

(f) získaná sloučenina obecného vzorce VI se uvede do reakce se

(i) sulfonylhalogenidovým reakčním činidlem a s bazickou látkou za vzniku sulfonátu jakožto meziprojektu, který se dále cyklizuje za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, nebo

(ii) se provede přímo cyklizace podle Mitsunobu za vzniku sloučeniny obecného vzorce I.

Do rozsahu předmětného vynálezu náleží rovněž sloučenina obecného vzorce V:



ve kterém znamená:

- 5 R atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, jako meziprodukt postupu přípravy sloučeniny obecného vzorce I.

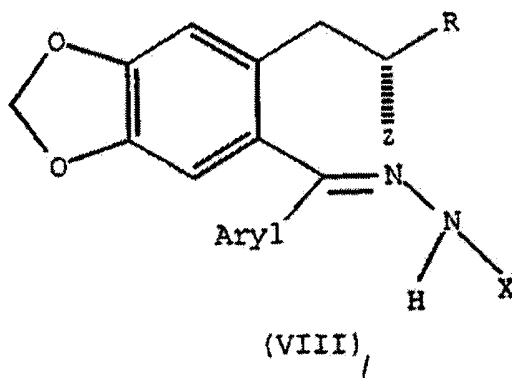
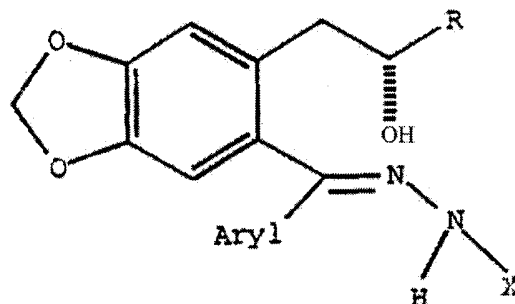
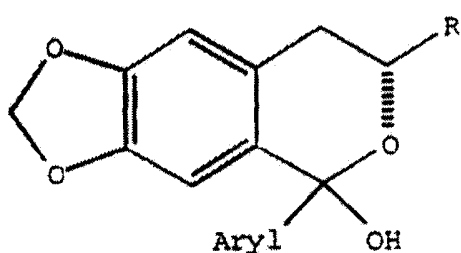
Výhodná je sloučenina výše uvedeného obecného vzorce V, ve kterém R znamená methylovou skupinu a Aryl znamená 4-nitrofenylovou skupinu nebo 4-aminofenylovou skupinu.

10

Výhodná je rovněž sloučenina výše uvedeného obecného vzorce V, ve kterém Aryl znamená 4-nitrofenylovou skupinu.

15

Při provádění postupu podle vynálezu se používají nové a nezřejmé meziproduktové sloučeniny, které pak dále umožňují účinnou syntézu žádaných sloučenin obecného vzorce I. Mezi tyto nové meziprodukty patří hemiketalové a hydrazonové deriváty obecného vzorce V, VI a VIII:



- 20 kde znamená Z odštěpitelnou skupinu nebo atom, například mesylátovou skupinu, a ostatní symboly mají shora uvedený význam.

Podstatou vynálezu je tedy nový stereoselektivní způsob přípravy derivátů dihydro-2,3-benzodiazepinu výše uvedeného obecného vzorce I.

25

Tento nový stereoselektivní způsob přípravy derivátu dihydro-2,3-benzodiazepinu obecného vzorce I je účinný a ekonomický, poskytuje vysoké výtěžky enantiomerně čistého produktu v málo stupních a za menšího množství odpadních produktů než způsoby známé ze stavu techniky.

- 5 Do rozsahu předmětného vynálezu náleží rovněž nové meziprodukty, vytvářené v průběhu přípravy derivátů dihydro-2,3-benzodiazepinu.

Výrazem „alkylová skupina s 1 až 10 atomy uhlíku“ se zde vždy míní alkylová uhlovodíková skupina s přímým nebo s rozvětveným řetězcem s 1 až 10 atomy uhlíku, jako je například methylová, ethylová, n-propylová, izopropylová, n-butylová, izobutylová, sek-butylová, terc-butylová, n-pentylová, izopentylová, n-hexylová, 2-methylpentylová, n-oktylová a decylová skupina. Tento výraz zahrnuje také „alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku“ a „alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku“.

15 Výrazem „arylová skupina“ se zde vždy míní aromatická část, jako je například fenylová, thienylová, furylová, pyridylová a imidazolylová skupina a aromatické části s více jádry, jako je například naftylová, ftalazinylová, chinolylová, fluorenylová, antracylová a fenantrenylová skupina. Výrazem „substituovaná arylová skupina“ se míní arylová skupina substituovaná jedním nebo několika substituenty ze souboru zahrnujícího atom halogenu, hydroxyskupinu, kyanoskupinu, nitroskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, karboxyskupinu, acetylovou skupinu, formylovou skupinu, karboxymethylovou skupinu, hydroxymethylovou skupinu, aminoskupinu, aminomethylovou skupinu nebo trifluormethylovou skupinu.

25 Jako příklady substituovaných arylových skupin je možno uvést 4-methylfenylovou, 2-methylfenylovou, 4-methoxyfenylovou, 4-izopropylfenylovou, 4-cyklopentylfenylovou, 4-(terc-butyl)fenylovou, 4-acetylfenylovou, 4-trifluormethylfenylovou, 4-chlorfenylovou, 2-bromfenylovou, 3-jodfenylovou, 6-bromnaftylovou, 3,4-(methylenedioxy)fenylovou, indanylovou, 1,2,3,4-tetrahydronaftylovou a 1,2,4,4-tetramethyl-1,2,3,4-tetrahydronaftylovou skupinu.

30 Výrazem „acylová skupina“ se míní atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku nebo heteroatom (například atom dusíku, jako v amidoskupině) vázaný na karboxylovou skupinu. Jako příklad acylové skupiny je možno uvést formylovou, acetylovou, propionylovou, butanylovou, valerylovou, hexanylovou, karbamoylovou, n-methylkarbamoylovou a ureylovou skupinu.

35 Výrazem „arylová skupina“ se míní substituovaná nebo nesubstituovaná arylová skupina. Jako příklad těchto skupin je možno uvést p-nitrofenylovou, p-aminofenylovou a p-(chráněná amino)fenylovou skupinu, například p-(alkanoylamino)fenylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkanoylové části, například p-acetylaminofenylovou skupinu. Jako příklady vhodných chránících skupin je možno uvést chránicí skupiny uvedené v četných publikacích, jako je například *Protective Groups in Organic Chemistry*, (McOmie Ed., Plenum press, 1973), *Green a Wutz, Protective Groups in Organic Synthesis*, 2. vydání, John Wiley, 1991.

45 Symbol R znamená s výhodou alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, například methylovou skupinu.

Jako příklady skupiny X je možno uvést atom vodíku, formylovou, acetylovou, propionylovou a methylkarbamoylovou skupinu.

50 S výhodou znamená symbol X alifatickou acylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou methoxy skupinou, kyanoskupinou, karboxylovou skupinou, aminoskupinou, alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, dialkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, pyrrolidinovou skupinou, ftalimidoskupinou nebo fenylovou skupinou nebo jedním nebo několika atomy halogenu.

55

Podle dalšího provedení X znamená výhodně benzoylovou skupinu, cyklopropankarbonylovou skupinu, alkylkarbamoylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku v alkylové části nebo fenyلكarbamoylovou skupinu.

- 5 Odštěpitelným atomem nebo skupinou Z může být například atom halogenu nebo organosulfonyloxyskupina nebo se taková skupina může vytvářet *in situ* z odpovídající sloučeniny obecného vzorce VIII, kde znamená Z hydroxyskupinu.

- 10 Organosulfonyloxyskupinou Z může být například alkansulfonyloxyskupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkanové části, trifluormethansulfonyloxyskupina nebo fenylsulfonyloxyskupina, přičemž je fenylová skupina nesubstituovaná nebo je substituovaná jedním nebo dvěma na sobě nezávislými substituenty ze souboru zahrnujícího alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, atom halogenu, nitroskupinu a halogenalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku. Podle zejména výhodného provedení znamená symbol Z methansulfonyloxyskupinu, fenylsulfonyloxyskupinu, p-toluensulfonyloxyskupinu a p-nitrofenylsulfonyloxyskupinu.

Podle vynálezu bylo zjištěno, že se dosahuje mnohem větších výtěžků cyklizací sloučeniny obecného vzorce VIII kde znamená Z organosulfonyloxyskupinu než v případě sloučenin obecného vzorce VIII, kde znamená Z atom halogenu.

- 20 Jestliže znamená Z atom halogenu nebo organosulfonyloxyskupinu, provádí se cyklizace s výhodou v přítomnosti bazické látky volené ze souboru zahrnujícího hydroxidy alkalických kovů, jako jsou například hydroxid sodný nebo hydroxid draselný, uhličitany alkalických kovů, jako jsou například uhličitán sodný a uhličitán draselný, hydridy alkalických kovů, jako jsou například hydrid sodný nebo hydrid draselný a alkoxidy alkalických kovů, jako jsou například alkoxid lithný nebo sodný a terc-butoxid draselný. Tento postup se zpravidla provádí při teplotě -30 až 100 °C, s výhodou při teplotě 0 až 50 °C. Jakožto vhodná rozpouštědla pro provádění tohoto postupu je možno například uvést alkanoly, jako je methanol nebo ethanol a ethery jako tetrahydrofuran.

- 30 Sloučeniny obecného vzorce VIII, kde Z znamená odštěpitelný atom nebo skupinu, se mohou vytvářet *in situ* reakcí například sloučeniny obecného vzorce VIII, kde znamená Z hydroxylovou skupinu, s triarylfosfinem v přítomnosti azodikarboxylátesteru. Reakce je analogická jako dobře známá reakce Mitsunobu. S výhodou se jako triarylfosfinu používá trifenylyfosfinu a jako azodikarboxylátesteru diethylazodikarboxylátu. Tento postup se zpravidla provádí při teplotě -30 až 100 °C, s výhodou při teplotě -10 až 50 °C. Jako vhodná rozpouštědla pro provádění způsobu tohoto postupu se používají ethery, jako je například tetrahydrofuran. V tomto případě se jako odštěpitelná skupina Z používá triarylfosfonyloxyskupina, například trifenylyfosfonyloxyskupina.

- 40 Postup podle vynálezu má zvláštní význam pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, kde znamená Aryl p-aminofenylovou skupinu. Takové sloučeniny se s výhodou připravují cyklizací sloučeniny obecného vzorce VIII, kde znamená Aryl nitrofenylovou, p-aminofenylovou nebo p-(chráněnou amino)fenylovou skupinu, přičemž se popřípadě

- (a) redukuje p-nitrofenylová skupina za získání p-aminofenylové skupiny nebo
45 (b) odstraní se chránicí skupina z p-(chráněné amino)fenylové skupiny za získání p-aminofenylové skupiny.

- 50 Ve výhodném provedení se připravuje sloučenina obecného vzorce I, kde znamená R methylovou skupinu a X atom vodíku, formylovou, acetylovou, propionylovou nebo N-methylkarbamoylovou skupinu, nebo její farmaceuticky vhodné soli, cyklizací sloučeniny obecného vzorce VIII, kde znamená R methylovou skupinu a X znamená atom vodíku, formylovou, acetylovou, propionylovou nebo N-methylkarbamoylovou skupinu, nebo chránicí skupinu, a Aryl znamená p-nitrofenylovou, p-aminofenylovou nebo p-(chráněnou amino)fenylovou skupinu a pak se popřípadě

- (a) redukuje p-nitrofenylová skupina za získání p-aminofenylové skupiny nebo
- (b) odstraní se chránicí skupina z p-(chráněné amino)fenylové skupiny za získání p-aminofenylové skupiny,
- (c) odstraní se chránicí skupina ve významu X za získání sloučeniny obecného vzorce I, kde
5 znamená X atom vodíku a/nebo se
- (d) acyluje sloučenina obecného vzorce I, kde znamená X atom vodíku za získání sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená X formylovou, acetylovou, propionylovou nebo N-methylkarbamoylovou skupinu, a popřípadě se získaná sloučenina převede na svoji farmaceuticky vhodnou sůl.

10

Nitropodíl v p-nitrofenylové skupině se může redukovat o sobě známými způsoby, například způsobem podle evropské zveřejněné přihlášky vynálezu číslo EP-A1-492485. Redukční reakce se může provádět reakcí s hydrazinem nebo s hydrazinhydrátem v přítomnosti Raneyova niklu jakožto katalyzátoru. Nebo se redukce může provádět reakcí s vodíkem, s kyselinou mravenčí,
15 s mravenčanem amonným, s trialkylamoniummravenčanem, například triethylamoniummravenčanem nebo s mravenčanem alkalického kovu například s mravenčanem sodným nebo s mravenčanem draselným v přítomnosti kovu VIII. skupiny jakožto katalyzátoru, například v přítomnosti palladia na uhlí. Mezi vhodná rozpouštědla pro tuto reakci patří alkoholy například methanol, ethanol nebo izopropanol, a ethery například tetrahydrofuran nebo aceton. Redukce se může
20 provádět při teplotě -10 až 120 °C.

25

Chránicí skupina v p-(chráněné amino)fenylové skupině se může odstranit o sobě známým způsobem. Například se alkanoylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku odstranit hydrolýzou v přítomnosti minerální kyseliny, například kyseliny chlorovodíkové.

30

Acylace sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená X atom vodíku, k získání sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená X acylovou skupinu, například formylovou, acetylovou, propionylovou nebo N-methylkarbamoylovou skupinu, se může provést postupem podle evropské zveřejněné přihlášky vynálezu číslo EP-A1-492485.

35

Sloučeniny obecného vzorce VIII, kde znamená Z hydroxylovou skupinu nebo odštěpitelný atom nebo skupinu představují nové sloučeniny, které náleží do rozsahu předmětného vynálezu.

Sloučeniny obecného vzorce VIII se rovněž mohou připravovat několikastupňovým způsobem, přičemž se vychází z derivátu methylenedioxyfenylacetonu obecného vzorce II, jak bylo výše popsáno.

40

Tento nový způsob podle vynálezu představuje syntézu prováděnou v několika stupních, přičemž se dosahuje vysokých výtěžků produktu a vysoké stereoselektivity, a kromě toho se negeneruje žádný těžký kov a velmi málo jiného odpadu. Tento postup zahrnuje včas provedený enantio-
45 selektivní redukční stupeň, přičemž se nastavuje stereochemie na výhodný izomer (v tomto případě (R) nebo (-) enantiomer konečného produktu).

45

Výhodný způsob zahrnuje včasnou chirální redukci ketonu na alkohol. Substituenty se zavádějí v několikastupňovém procesu k uzavření benzokondenzovaného pyranového kruhu před zavedením hydrazinového činidla k otevření kruhu a k přidání nutných dusíkových složek. Nakonec se uzavře sekundární kruh přidáním silné bazické látky a sloučenina se redukuje na podobu žádané sloučeniny.

50

Nejvýhodněji je počátečním stupněm přípravy sloučeniny obecného vzorce I z ketonů chirální redukce. Tato chirální redukce se může provádět použitím specifických chemikálií nebo s výhodou použitím biologických činidel, jak bude dále ještě uvedeno. Při provádění tohoto postupu je výhodné včasné nastavení stereochemie, což je příznivé pro další průběh, přičemž se umožní, aby

se další stupně prováděly na poměrně enantiomerně čistém materiálu. Tím se zvyšuje jak výtěžek tak enantiomerní čistota produktu.

První stupeň zahrnuje chirální redukci výchozí látky (s výhodou derivátu 3,4-methylenedioxyfenylacetonu) za získání značně enantiomerně čistého alkoholového derivátu 1,2-methylenedioxybenzenu. S výhodou je vytvořeným enantiomerem (S) nebo (+) stereoizomer alkoholu. Nejvýhodnější je výchozí látkou 3,4-methylenedioxyfenylaceton.

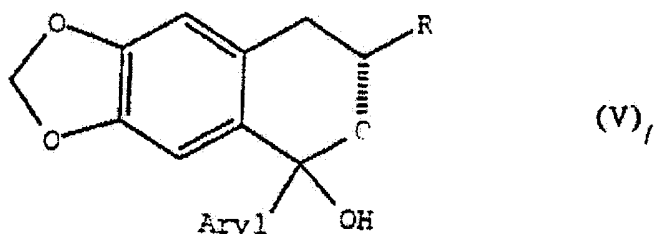
Počáteční stupeň může rovněž zahrnovat smísení halogenového 1,2-methylenedioxybenzenového derivátu s enantiomerně obohaceným epoxidem. To vede rovněž k produkci vysoce enantiomerně obohaceného alkoholového derivátu 1,2-methylenedioxybenzenu.

Materiál, použitý k ovlivnění počátečního kroku chirální redukce, může být buď chemický nebo výhodněji biologický. V případě biologických činidel jsou výhodnými činidly redukující enzymy, nejvýhodněji kvasinky ze skupiny *Zygosaccharomyces*. Jakožto další biologická činidla, kterých je možno použít, se příkladně uvádějí: *Pichia fermentans*, *Endomycopsis fibuligera*, *Nematospora coryli*, *Saccharomyces sp.*, *Candida famata*, *Saccharomyces pastorianus*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Saccharomyces uvarum*, *Candida utilis*, *Saccharomyces globosus*, *Kluyveromyces dobzhansk*, *Kluyveromyces lactis*, *Candida albicans*, pekařské droždí, *Zygosaccharomyces rouxii*, *Lactobacillus acidophilus*, *Aureobasidium pullulans*, *Mortierella isabellina*, *Rhizopus oryzae*, *Kloeckera javanica*, *Hanseniaspora valbyensis*, *Octosporomyces octospori*, *Candida guilliermondi*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Torulopsis taboadae*, *Torulopsis enthanolitolerans*, *Torulopsis ptarmiganii*, *Torulopsis sonorensis*, *Trigonopsis variabilis*, *Torulopsis enokii*, *Torulopsis methanothermo*, instantní droždí SAF, ashlandské droždí inact., *Candida boidinii*, *Candida blankii* a kvasinky Red Star.

Požadovaným meziproduktem, vytvořeným v počátečním stupni, je alkoholová substituovaná obdoba 1,2-methylenedioxybenzenu, přičemž nejvýhodnější obdobu představuje (S)- α -methyl-1,3-benzodioxol-5-ethanol.

Tento meziprodukt, vytvořený v počátečním stupni, se pak podrobuje Pictet-Spenglerově reakci, která se provádí k provedení konvergentní fúze benzodiazepinových uhlíkových složek. Výhodným reakčním činidlem je p-nitrobenzaldehyd, přičemž se ovšem může použít i jiných reakčních činidel, například acetalů, jak je pracovníkům v oboru známo. Výhodnými meziprodukty jsou dihydrobenzopyrany, přičemž nejvýhodnější sloučeninou je 7,8-dihydro-7-methyl-5-(4-nitrofenyl)-5H-1,3-dioxolobenzo[b]pyran.

Tato dihydrobenzopyranová obdoba se pak oxiduje v poloze C5 za získání hemiketalového derivátu obecného vzorce V

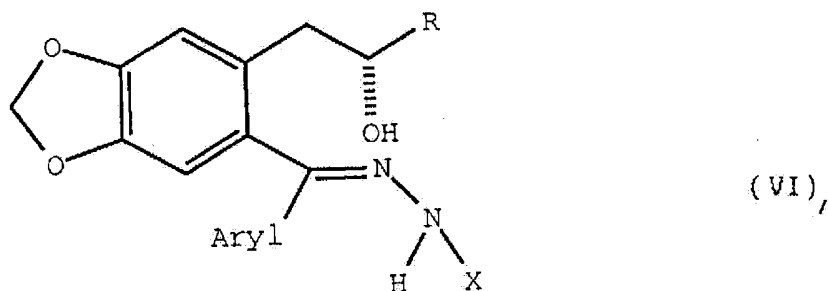


kde jednotlivé symboly Aryl a R mají shora uvedený význam.

Jako příklad výhodného oxidačního činidla je možno uvést manganistan draselný a DDQ (2,3-dichlor-5,8-dikyan-1,4-benzochinon), přičemž nejvýhodnějším oxidačním činidlem je kombinace hydroxidu sodného se vzduchem.

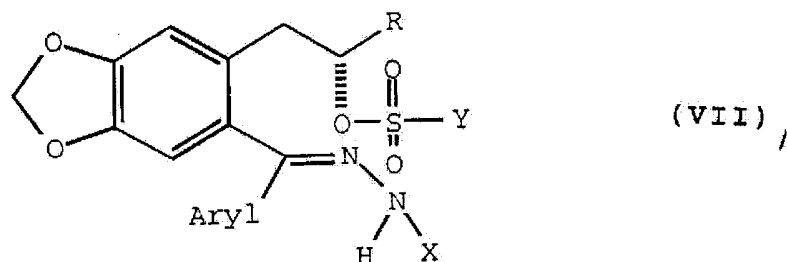
Tento C5-hemiketal se pak nechá reagovat s hydrazidovým derivátem obecného vzorce H_2NNHX , kde X má shora uvedený význam, v přítomnosti kyseliny za vytvoření hydrazonového

meziproduktu. V tomto stupni se otevírá benzopyranový kruh tak, že se hydrazonová složka váže na C5 uhlík. Reakce se zpravidla provádí při teplotě varu pod zpětným chladičem v aromatickém nebo protickém rozpouštědle s hydrazonem obecného vzorce VI



5 kde znamená R methylovou skupinu, X acetylovou skupinu a Aryl skupinu p-nitrofenylovou.

Hydrazonový derivát se převádí na žádaný benzodiazepinový kruh intramolekulární alkylací. Tato intramolekulární alkylace se provádí různými způsoby. První způsob je založen na přidání směsi sulfonylhalogenidového činidla obecného vzorce YSO_2X^a , kde znamená X^a atom halogenu
 10 například atom chloru a Y znamená organickou skupinu například alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, přičemž je fenylová skupina nesubstituovaná nebo je substituovaná jedním nebo dvěma substituenty na sobě nezávisle volenými ze souboru zahrnujícího alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, atom halogenu, nitroskupinu a halogenalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku
 15 (například methansulfonylchlorid) a zásady například terciárního aminu (jako triethylaminu) za získání sulfonátového meziproduktu obecného vzorce VII



Sulfonát se pak převádí na 8,9-dihydro-7H-2,3-benzodiazepinovou obdobu přidáním silné zásady, nejvýhodněji hydroxidu alkalického kovu, například hydroxidu sodného, alkoxy alkalického kovu, například terc-butoxidu sodného nebo draselného, uhličitanu alkalického kovu, například uhličitanu draselného nebo hydridu alkalického kovu, například hydridu sodného. Popřípadě se reakce může provádět v přítomnosti katalyzátoru pro přenos fáze, jako je tetrabutylamoniumbromid.

25 Nebo se sloučenina obecného vzorce VI může převádět na sloučeninu obecného vzorce VIII, kde znamená Z atom halogenu, například se sloučenina obecného vzorce VI může nechávat reagovat s imidazolem, s trifenylofosfinem a s bromem za získání sloučeniny obecného vzorce VIII, kde znamená Z atom bromu. Získaná sloučenina obecného vzorce VIII se pak cyklizuje stejným způsobem, jako je popsána pro sloučeninu obecného vzorce VIII, kde znamená Z organosulfonyloxyskupinu.
 30

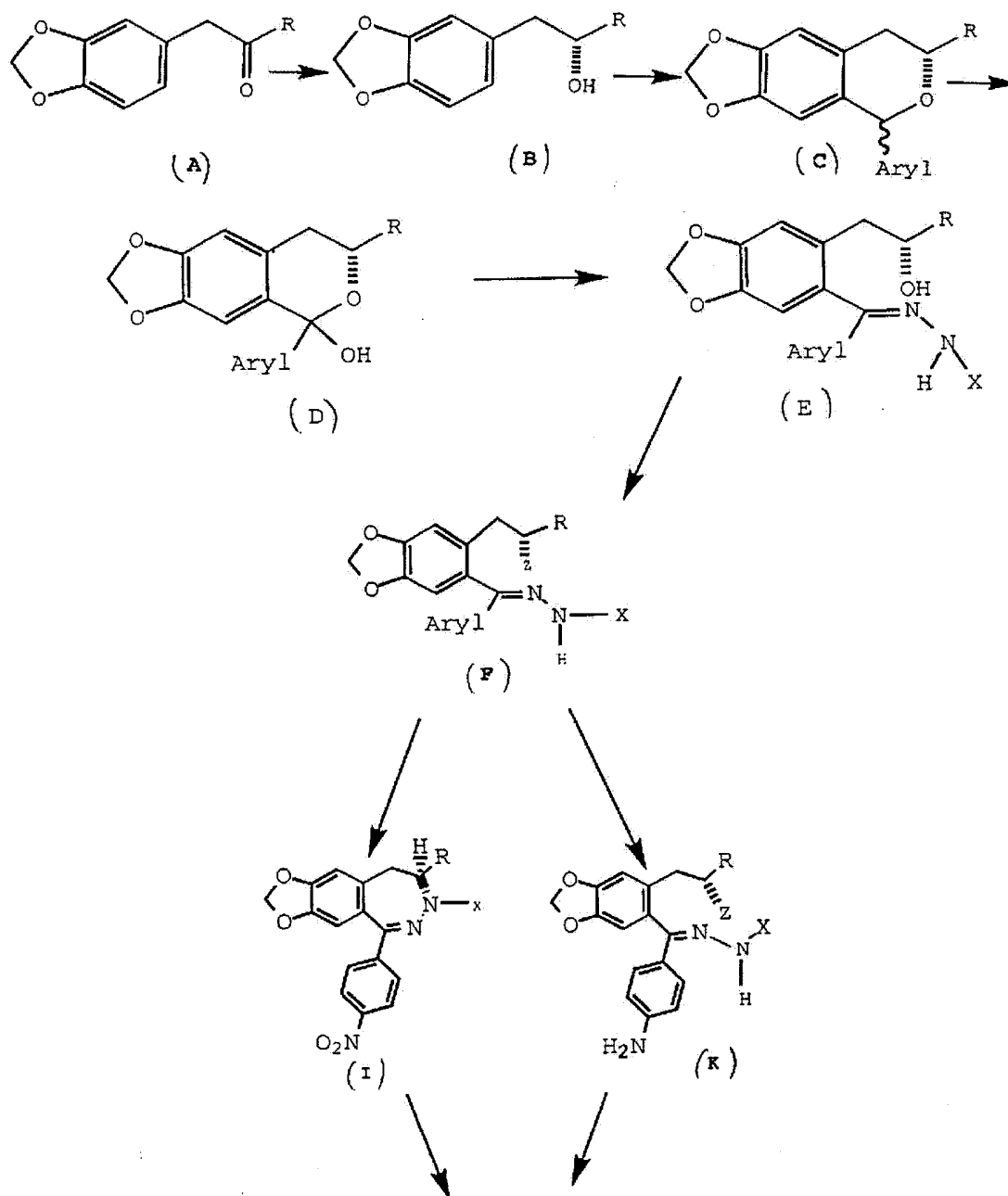
S překvapením se zjistilo, že se cyklizace sloučeniny obecného vzorce VIII, kde znamená Z organosulfonyloxyskupinu, může provádět ve vyšších výtěžcích. Avšak sloučenina obecného vzorce VIII, kde znamená Z atom halogenu poskytuje výtěžky podstatně nižší v důsledku konkurenční reakce. Proto je výhodné použití sloučeniny obecného vzorce VIII, kde znamená Z organosulfonyloxyskupinu (v souhlase se sloučeninou obecného vzorce VII).
 35

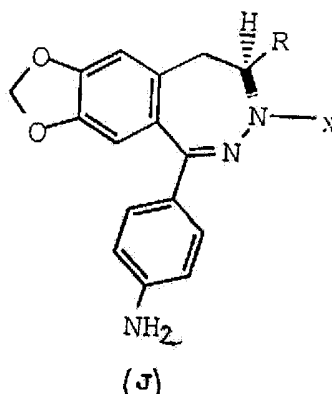
Jiný způsob zahrnuje cyklizaci podle Mitsunobu, což je jednostupňový proces získání p-nitro-fenylbenzodiazepinového derivátu.

- 5 Jestliže je žádoucím produktem sloučenina obecného vzorce I, kde znamená Aryl p-aminofenylovou skupinu a připravuje se sloučenina obecného vzorce IV, kde znamená Aryl skupinu p-aminofenylovou, může se nitroskupina redukovat v kterémkoliv stupni procesu. S výhodou se redukuje po stupni (e) nebo (f).

- 10 Nitroskupina se může redukovat zaváděním plynného vodíku nebo zdroje vodíku v přítomnosti katalyzátoru. Výhodným zdrojem vodíku je mravenčan draselný nebo jiná mravenčanová sůl (například amoniumformát), přičemž výhodným katalyzátorem je kovové palladium na aktivovaném uhlí. Redukce je pracovníkům v oboru dobře známa. Výhodná redukce probíhá podle schématu za získání nejvýhodnějšího produktu:

15 Schéma I

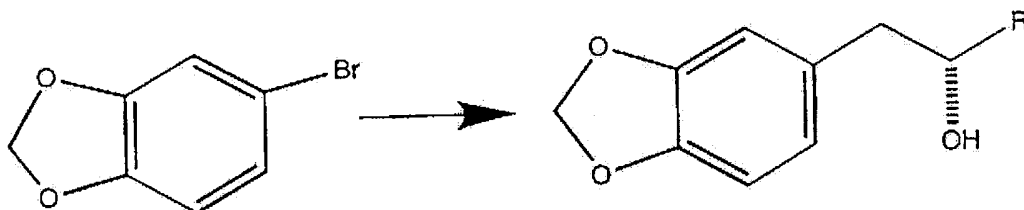




příčemž jednotlivé symboly mají shora uvedené význam.

Při provádění způsobu podle schématu I zahrnuje počáteční stupeň přidání biologického činidla, nejvýhodněji *Zygosaccharomyces rouxii* k redukci ketonu na žádaný alkohol. Do reakční směsi se může přidávat vhodné množství adsorpční pryskyřice, jako jsou například AD-7, XAD-7, HP2MGL (zesítěné polymethakryláty společnosti Rohm & Haas), HP20 (polystyrenová pryskyřice) a SP207 (bromovaný polystyren společnosti Mitsubishi) k předcházení úhynu mikroorganismu a k absorpci vytvářeného alkoholu. Může se také používat jiných podobných pryskyřic.

Schéma II



Podle schéma II zahrnuje počáteční způsob reakci arylhalogenidového derivátu, například 4-brom-1,2-(methylenedioxy)benzenu, s uhlovodíkovým sloučeninou alkalického kovu (výhodně je sek-butyllithium) a enantiomerně čistého epoxidu. Nebo se může nejdříve arylhalogenid převádět na Grignardovo činidlo reakcí s hořčíkem a pak se nechávat reagovat s enantiomerně čistým epoxidem v přítomnosti oxidu měďného jakožto katalyzátoru. Výhodný je (S)(-)-propylenoxid. Jak podle schématu I, tak podle schématu II je úkolem nastavit stereochemii C8 atomu uhlíku benzodiazepinového jádra tak brzy, jak je jen možné. Podle obou schémat se dosahuje tohoto cíle a získají se enantiomerně obohacené (ee) alkoholy v čistotě 98%.

Vynález objasňují, nijak však neomezuji následující příklady praktického provedení.

Rentgenové práškové difrakční obrazce (XRD) se získají na rentgenovém difraktometru Siemens D5000, vybaveném zdrojem Cu K α ($\lambda = 0,154056$ nm) pracujícím s napětím rentgenové lampy 50 kV a 40mA. Hodnoty se shromažďují detektorem pro pevný stav Kevelex. Každý vzorek se odečítá mezi 4 a 35 ° 2 θ po 0,03 ° a s maximální rychlostí odečtu 2 s/stupeň.

Diferenciální odečítání kalorimetrická (DSC) měření se provádějí diferenciálním snímacím kalorimetrem Seiko. Vzorky (2 až 5 mg), zatavené v hliníkových pánvích, se zahřejí z teploty okolí (25 °C) na alespoň 200 °C rychlostí 10 °C/min.

Spektra spinu (CP/MAS) NMR ^{13}C „cross polarization/magic angle“ se získají za použití spektrometru Varian Unity 400 MHz pracujícím na uhlíkové frekvenci 100,577 MHz a vybaveným úplným příslušenstvím a sondou Varian 5 nebo 7 mm VT CP/MAS. Typickými podmínkami měření jsou: 90 ° r.f. protonový pulz 5,0 ms, kontaktní doba 1 až 2 ms, doba opakování pulzu 5 s, frek-

vence MAS 7 kHz, spektrální šířka 50 kHz a doba akvizice 50 ms. Chemické posuvy se vztahují na skupinu CH₃ hexamethylbenzenu (delta = 17,3 ppm) náhradou vzorků.

5 Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Příprava (S)- α -methyl-1,3-benzodioxol-5-ethanolu

- Připraví se směs 1 ekvivalentu 3,4-methyldioxyfenylacetonu, 0,45 ekvivalentu dinatriumfosfátu, 0,03 ekvivalentu kyseliny fosforečné, 12,5 objemu pryskyřice AD-7 a 5,8 objemu vody a míchá se po dobu 15 až 60 minut při teplotě 20 až 25 °C. Přidá se 2,27 ekvivalentů glukózy a přidá se Z.rouxii ATCC 14462 v množství 1,5 g vlhké buněčné pasty na gram ketonu (to je 0,375 g/g vztaženo k suchému základu). Tato směs se zředí vodou na 25 objemu a pak se mírně míchá po dobu 8 až 16 hodin při teplotě 33 až 35 °C. Směs se filtruje přes nerezavé síto 100 mesh (přibližně 150 mikrometrů) a pryskyřice na sítu zachycená se promyje 25 objemy vody ve 4 oddělených dávkách. Výrobek, adsorbovaný na pryskyřici, se pak desorbuje z pryskyřice 25 objemy acetonu. Roztok aceton/výrobek se pak odhání k suchu ve vakuu, čímž se získá mezi-
 produkt v podobě žlutého oleje střední viskozity. Výtěžek in situ je 97 až 100 % teorie, zatímco izolovaný výrobek se získá ve výtěžku 85 až 90 % teorie.
- Potence je 80 až 95 % a EE 100 %.

Příklad 2

Příprava (5RS, 7S)-7,8-dihydro-7-methyl-5-(4-nitrofenyl)-5H-1,3-dioxolo-[4,5-G] [2] benzopyranu

- Meziprodukt podle příkladu 1 se rozpustí ve 4,64 objemech toluenu, zfiltruje se přes Hyflo a promyje se 1,55 objemy toluenu. Přidá se 1,05 ekvivalentu p-nitro-benzaldehydu a 1,05 ekvivalentů koncentrované kyseliny chlorovodíkové a směs se zahříváním udržuje na teplotě 55 až 65 °C a míchá se po dobu jedné hodiny. Výměna rozpouštědla se provede při tlaku 33,25 kPa při náhradě toluenu 12,4 objemy systému 93 % izopropanol/ 7 % voda. V průběhu této výměny rozpouštědla objem kolísá mezi 11 až 14 objemy a konečný objem je přibližně 11 objemu. Směs se ochladí na teplotu 0 až 10 °C a míchá se po dobu jedné hodiny. Jehlicovité krystaly produktu se zfiltrují a promyjí se dvakrát 1,85 objemy izopropanolu a vysuší se ve vakuu při teplotě 50 až 60 °C. Výtěžek (5RS, 7S)-7,8-dihydro-7-methyl-5-(4-nitrofenyl)-5H-1,3-dioxolo-[4,5-G] [2] benzopyranu in situ je 95 + %, zatímco izolovaný výtěžek je 87 až 93 % teorie.
- Potence je 99+ % a EE je 100 %.

Příklad 3

Alternativní příprava (S)- α -methyl-1,3-benzodioxol-5-ethanolu

- Rozpustí se 3,47 g 4-brom-1,2-(methyldioxy)benzenu ve 100 ml tetrahydrofuranu při teplotě -78 °C a přidá se 13,9 ml 1,3M suchého butyllithia v cyklohexanu ke spotřebování arylhalogenidu v době kratší než 30 minut. Injekční stříkačkou se přidá 1,00 g (S)-(-)-propylenoxidu ve 2 ml tetrahydrofuranu a roztok se míchá po dobu 45 minut. Roztok se pak zahříváním udržuje na teplotě 23 °C po dobu 16 hodin. Reakční směs se vlije do roztoku 3M chloridu amonného a produkt se izoluje extrakcí ethylacetátem. Sloučené extrakty se vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují se přes florisil a rotačním odpařováním se zkoncentrují. Zbylý olej se čistí chromatografií na silikagelu za eluování směsí 50:50 hexanu a diethyletheru, čímž se získá 1,40 g (40 %) (S)- α -methyl-1,3-benzodioxol-5-ethanolu. P chem:

$[\alpha]_{365} +117,2^\circ$ (c 1,0, CHCl_3) TLC $R_f = 0,26$ (50:50 hexan/ether); IR (CHCl_3) 3598, 3012, 2973, 2887, 1490, 1249, 1041 cm^{-1} ; ^{13}C NMR (CDCl_3) d 147,75, 146,19, 132,26, 122,27, 109,68, 108,30; hmotové spektrum m/z (FD, M^+) 180;

- 5 Analogicky pro $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3$:
 vypočteno: C 66,65, H 6,71,
 nalezeno: C 66,42, H 6,66.

Příklad 4

- 10 Alternativní příprava (5RS, 7S)-7,8-dihydro-7-methyl-5-(4-nitrofenyl)-5H-1,3-dioxolo-[4,5-G] [2]benzopyranu

- Přidá se 244 g p-nitrobenzaldehydu do roztoku 300 g meziproductu podle příkladu 1 po biokatalyzované redukci v 4,45 l toluenu. Přidá se po kapkách 166,5 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové v průběhu 15 až 20 minut a výsledná směs se zahříváním udržuje na teplotě 60 °C po dobu 2,5 hodiny. Směs se ochladí na teplotu místnosti a zkoncentruje se na rotační odparce.
 15 Přidají se 3 l ethanolu a směs se zkoncentruje na pevnou látku. Přidá se další dávka 3 l ethanolu a směs se míchá po dobu jedné hodiny. Suspenze se ochladí přes noc a vykrystalovaný produkt se izoluje vakuovou filtrací. Filtrační koláč se promyje ethanolem a pak se vysuší ve vakuu při teplotě 40 až 60 °C, čímž se získá 450 g (86 %) špinavě bílé pevné látky určené jako izomerická
 20 směs uvedeného opticky aktivního meziproductu. P chem:
 $[\alpha]_{365} + 55^\circ$ (c 0,4, CHCl_3).

Příklad 5

- 25 Příprava (5RS, 7S)-7,8-dihydro-7-methyl-5-(4-nitrofenyl)-5H-1,3-dioxolo-[4,5-G] [2] benzopyran-5-olu

- Přidá se 350 g izomerního meziproductu podle příkladu 4 do roztoku 731 ml dimethylsulfoxidu a 2923 ml dimethylformamidu. Směs se ochladí na teplotu 8 až 12 °C a směsí senechá probublávat stlačený vzduch. Najednou se přidá se 117,5 ml 50% vodného roztoku hydroxidu sodného a výsledná směs se míchá po dobu 4,5 hodiny. Reakční směs se v průběhu 30 až 60 minut přidá
 30 kanylou do 8,25 l míchaného roztoku 1N kyseliny chlorovodíkové při teplotě 10 až 15 °C. Získaná sraženina se odfiltruje a promyje se 3 litry vody a pak se vysuší vzduchem na konstantní hmotnost (384 g). Vlhký koláč se bez dalšího sušení použije při způsobu podle příkladu 6. P chem: Data zaznamenaná z izomerní směsi 3:1.

- TLC $R_f = 0,19$ (75:25 hexan:ethylacetát); IR (CHCl_3) 3605, 3590, 3015, 3000, 2960, 2910, 1608, 1522, 1484, 1352, 1240, 1042 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) d (hlavní izomer) 8,16 (d, 2H, J = 6,9 Hz), 7,73 (d, 2H, J = 6,9 Hz), 6,55 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,38 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 1,39 (d, 3H, J = 6,3 Hz); d (minoritní izomer) 8,27 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 7,90 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 6,87 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 3,95 (m, 1H), 2,7 (kryté, m, 2H), 1,24 (d, 3H, J = 6,1 Hz); hmotové spektrum, m/z (FD, M^+) 329;

- 40 Analogicky pro $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_6$:
 vypočteno: C 62,01 H 4,59 N 4,25,
 nalezeno: C 62,22 H 4,79 N 4,29.

45 Příklad 6

- Příprava [[6-(2-hydroxypropyl)-1,3-benzodioxol-5-yl](4-nitrofenyl)methylen]hydrazidu kyseliny (S)-octové

- Do 350 g vlhkého koláče získaného podle příkladu 5 ve 2300 ml ethanolu se přidá 94,5 acet-
 50 hydrazidu a 1 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Výsledný roztok se zahříváním udržuje na teplotě zpětného toku po dobu 2,5 hodiny. Směs se ochladí na teplotu místnosti a zkoncen-

truje se na rotační odparce na žlutou pěnu. Koncentrát se rozpustí ve 4,9 l ethylacetátu a promyje se 1,5 l nasyceného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného a pak 1,5 l solanky. Organická fáze se vysuší síranem sodným, zfiltruje se a zkoncentruje se na 373 g žluté pěny (91 % teorie). Materiál je identifikován jako neoddělitelná směs 1:1 izomerů [[6-(2-hydroxypropyl)-1,3-benzodioxol-5-yl](4-nitrofenyl)methylen]hydrazidu kyseliny (S)-octové (97% čistoty podle chromatografie HPLC). P chem: Data zaznamenaná z izomerní směsi 1:1:

teplota tání 167,8 až 169,7 °C; TLC R_f = 0,55 (ethylacetát); IR (CHCl_3 3590, 3485, 3310, 1694, 1673, 1520, 1485, 1346 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) d 8,64, 8,50 (s, 1H, NH), 8,18 (d, 2H, Ar-H), 7,74, 7,71 (d, 2H, J = 8, Ar-H), 6,99, 6,95 (s, 1H Ar-H), 6,52, 6,50 (s, 1H, Ar-H), 6,06, 6,05 (d, 2H, J = 5, O_2CH_2), 2,44 (s, 3H, CH_3), 3,87 (m, 1H, CH), 2,4 – 2,2 (m, 2H, CH_2), 1,12, 1,10 (d, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) d 209,94 (C), 173,38, 173,43 (C), 149,38, 149,62 (C), 148,31, 148,58 (C), 147,90, 148,18 (C), 147,54 (C), 142,5, 143,04 (C), 132,64 (C), 147,90, 148,18 (C), 147,54 (C), 142,5, 143,04 (C), 132,64 (C), 127,53, 127,61 (CH), 123,75, 123,77 (CH), 122,86, 123,27 (C), 112,13 (CH), 110,55 (CH), 108,03, 108,10 (CH), 108,03, 108,10 (CH), 101,83 (CH_2), 67,51, 68,08 (CH), 42,37, 42,97 (CH_2), 23,48, 23,83 (CH_3), 23,48, 23,83 (CH_3), 20,47, 20,55 (CH_2); $[\alpha]_{589} +103,8^\circ$ (c1, CHCl_3); hmotové spektrum, m/z (FD, M^+) 385;

Analogicky pro $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6$:

vypočteno: C 59,22 H 4,97 N 10,90,

nalezeno: C 58,99 H 5,04 N 10,68.

Příklad 7

Příprava [[6-(2-methylsulfonyl)oxy]propyl]-1,3-benzodioxol-5-yl](4-nitrofenyl)methylen]-hydrazidu kyseliny (S)-octové.

Rozpustí se 340 g meziproductu podle příkladu 6 ve 2380 ml methylenchloridu. Roztok se ochladí na teplotu 0 až -10 °C a přidá se 187 ml triethylaminu. Pak se přidá 78,2 ml methansulfonylchloridu a výsledná směs se míchá po dobu 15 až 30 minut. Přidá se 510 ml vody. Izolovaná organická fáze se promyje 460 ml 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové a pak 500 ml solanky. Methylenchloridový roztok se zahřeje na teplotu 35 až 45 °C a v průběhu 90 minut se přidá 4760 ml hexanu. Směs se pomalu ochladí na teplotu místnosti a pak se dále chladí na teplotu 0 až 5 °C. Produkt se izoluje vakuovou filtrací a vysuší se ve vakuové píci při teplotě 40 až 50 °C za získání 356,2 g (87 % teorie) izomerní směsi [[6-(2-methylsulfonyl)oxy]propyl]-1,3-benzodioxol-5-yl](4-nitrofenyl)-methylen]hydrazidu kyseliny (S)-octové v podobě žluté pevné látky. P chem: Data zaznamenaná z izomerní směsi 3:1:

teplota tání 150,5 až 152,5 °C; TLC R_f = 0,80 a 0,73 (ethylacetát); IR (CHCl_3 1696, 1520, 1486, 1346, 1175, 1041, 923 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) d 8,44 (s, 1H, NH), 8,20 (d, 2H, J = 8,8 Hz, Ar-H), 7,23 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 6,94 (d, 1H, J = 2,7 Hz, Ar-H), 6,57 (d, 1H, 2,6 Hz, Ar-H), 6,08 (d, 2H, J = 5,4 Hz), 4,77 (m, 1H, CH), 2,90 (s, 3H, SCH_3 hlavní), 2,83 (s, 3H, SCH_3 , vedlejší), 2,66 až 2,57 (m, 2H, CH_2), 1,30 (d, 3H, CH_3 , vedlejší), 1,26 (d, 3H, CH_3 , hlavní); hmotové spektrum, m/z (FD, M^+) 385;

Analogicky pro $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}$:

vypočteno: C 51,83 H 4,57 N 9,07 S 6,92,

nalezeno: C 52,05 H 4,53 N 8,84 S 6,96.

Příklad 8

Příprava (R)-7-acetyl-8,9-dihydro-8-methyl-5-(4-nitrofenyl)-7H-1,3-dioxolo-[4,5-h][2,3]-benzodiazepinu

Rozpustí se 325 g meziproductu podle příkladu 7 v 3147 ml methanolu. Do míchaného roztoku se přidá 38,1 ml 50% roztoku hydroxidu sodného. Výsledná směs se míchá po dobu 4 hodin. Do směsi se přidá 6348 ml vody a obsah se míchá 3 hodiny, načež se výsledná sraženina izoluje

vakuovou filtrací. Materiál se vysuší ve vakuové pídce při teplotě 45 až 55 °C, čímž se získá 255 g (97 % teorie) (R)-7-acetyl-8,9-dihydro-8-methyl-5-(4-nitrofenyl)-7H-1,3-dioxolo-[4,5-h][2,3]benzodiazepinu, který vykazuje 97,6% čistotu podle chromatografie HPLC. Dále se čistí 221 g vysušeného materiálu opětým suspendováním ve 1105 ml ethanolu zahřátého na teplotu zpětného toku. Výsledná směs se ochladí na teplotu místnosti a sraženina se izoluje vakuovou filtrací. Izolát se vysuší ve vakuové pídce při teplotě 45 až 55 °C za získání 199 g (90 % teorie) (R)-7-acetyl-8,9-dihydro-8-methyl-5-(4-nitrofenyl)-7H-1,3-dioxolo-[4,5-h][2,3]benzodiazepinu 100% čistoty podle chromatografie HPLC.

10 Příklad 9

Příprava formy IV (R)-7-acetyl-5-(4-aminofenyl)-8,9-dihydro-8-methyl-7H-1,3-dioxolo-[4,5-h][2,3]benzodiazepinu

Do 5 g meziproductu podle příkladu 8 v 50 ml ethanolu se přidá 0,5 g 10% palladia na uhlí zvlhčeného vodou. Míchaná suspenze se zpracuje roztokem 4 g mravenčanu draselného ve 4 ml vody. Výsledná směs se míchá po dobu 2,5 hodiny a zfiltruje se přes Hyflo. Filtrát se zkoncentruje na 10 až 20 ml destilací a do teplého roztoku (78 °C) se pomalu přidá 22 ml vody. Výsledná směs se zahřeje na teplotu 90 °C a pak se pomalu ochladí na teplotu místnosti. Produkt se izoluje vakuovou filtrací a promyje se 10 až 20 ml vody. Izolovaná pevná látka se vysuší ve vakuu při teplotě 50 °C za získání 4,17 g (93 %) konečné sloučeniny formy IV (R)-7-acetyl-5-(4-aminofenyl)-8,9-dihydro-8-methyl-7H-1,3-dioxolo-[4,5-h][2,3]benzodiazepinu o 100% čistotě podle chromatografie HPLC. $[\alpha]_{365} = -303,7$ (c=1, methanol).

Příklad 10

Příprava (5RS,7S)-7,8-dihydro-7-methyl-5-(4-nitrofenyl)-5H-1,3-dioxolo-[4,5-G][2]benzopyran-5-olu

Rozpustí se 15 g meziproductu podle příkladu 4 (odvozeného z ketonové redukce zprostředkované Z.rouxii) v roztoku 75 ml dimethylsulfoxidu a 75 ml dimethylformamidu. Roztok se ochladí na teplotu 7 až 9 °C a pak se provzdušní systémem 40 % kyslíku v dusíku. Přidá se 7,62 g 50% roztoku hydroxidu sodného ve vodě a výsledná směs se míchá 3 až 4 hodiny. Reakce se ukončí a při udržování teploty na ≤ 12 °C se přidá 120 ml toluenu a následně směs 45 ml vody a 10 ml kyseliny chlorovodíkové. Fáze se oddělí a organická vrstva se promyje 75 ml 10% roztoku thio-sulfátu. Organická vrstva, obsahující (5RS,7S)-7,8-dihydro-7-methyl-5-(4-nitrofenyl)-5H-1,3-dioxolo-[4,5-G][2]benzopyran-5-ol se přenesse do následujícího kroku.

35 Příklad 11

Příprava [[6-(2-hydroxypropyl)-1,3-benzodioxol-5-yl](4-nitrofenyl)methylen]hydrazidu kyseliny (S)-octové

Do toluenového roztoku meziproductu podle příkladu 10 se přidá 4,26 g acethydrazidu a (0,01 objemu) kyseliny chlorovodíkové. Výsledná směs se udržuje zahříváním na teplotě zpětného toku po dobu 3,5 hodiny při odlučování vody Dean-Starkovým odlučovačem. Reakční směs se zkoncentruje vakuovou destilací na jednotkový objem. Koncentrát se zředí 105 ml methylenchloridu a promyje se 50 až 55 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 50 až 55 ml solanky. Organický roztok se vysuší síranem hořečnatým (hmotnostně 0,25 %) a zfiltruje se přes koláč Hyflo. Filtr se propláchne jedním objemem methylenchloridu. Spojená organická fáze obsahující jakožto meziproduct [[6-(2-hydroxypropyl)-1,3-benzodioxol-5-yl](4-nitrofenyl)methylen]-hydrazidu kyseliny (S)-octové se přenesse do dalšího kroku.

Příklad 12

Příprava [[6-(2-methylsulfonyl)oxy]propyl]-1,3-benzodioxol-5-yl](4-nitrofenyl)methylen]-hydrazidu kyseliny (S)-octové.

Methylenchloridový roztok, obsahující meziprodukt podle příkladu 11 se ochladí na teplotu 0 až -5 °C a přidá se 10 ml triethylaminu. Pomalu se přidají 4 ml methansulfonylchloridu k udržení reakční teploty ≤ 0 °C. Do výsledného roztoku se přidá 1,5 objemu vody. Organická fáze se oddělí a promyje se 2,5 objemy roztoku 1N kyseliny chlorovodíkové. Organická fáze se izoluje a zkoncentruje se na polovinu původního objemu destilací za tlaku okolí. Produkt se vysráží při-
 5 kapávaným heptanem (objemový poměr heptanu a organické fáze 2:1) do roztoku při teplotě 45 °C. Míchaná směs se ochladí na teplotu 20 až 25 °C v průběhu jedné hodiny, pak se ochladí na 0 až -5 °C během 1 až 2 hodin. Sraženina se izoluje vakuovou filtrací a promyje se 3 objemy systému 4 : 1 heptan/methylenchlorid, vysuší se ve vakuové pídce při teplotě 45 až 50 °C. Získá
 10 se 17,43 g (78 % teorie) [[6-(2-methylsulfonyl)oxy]propyl]-1,3-benzodioxol-5-yl](4-nitrofenyl)methylen]hydrazidu kyseliny (S)-octové v podobě opticky aktivní směsi hydrazonových izomerů s čistotou 97,7 % podle zkoušky potence HPLC.

Příklad 13

15 Příprava (R)-7-acetyl-8,9-dihydro-8-methyl-5-(4-nitrofenyl)-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]-benzodiazepinu

Suspenduje se 17,5 g meziproduktu podle příkladu 12 v 175 ml ethylalkoholu. Do míchané směsi se přidá 1,7 g práškovitého hydroxidu sodného. Výsledná směs se míchá po dobu jedné hodiny. Do směsi se přidá 88 ml vody a obsah se míchá 1 hodinu, načež se výsledná sraženina izoluje
 20 vakuovou filtrací a promyje se 175 ml vody. Materiál se vysuší ve vakuové pídce při teplotě 70 °C za získání 12,2 g (86 % teorie) (R)-7-acetyl-8,9-dihydro-8-methyl-5-(4-nitrofenyl)-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepinu o čistotě 99,9 % podle zkoušky potence HPLC.

Příklad 14

25 Příprava (R)-7-acetyl-5-(4-nitrofenyl)-8,9-dihydro-8-methyl-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]-benzodiazepinu

S použitím produktu podle příkladu 13 se připraví (R)-7-acetyl-5-(4-aminofenyl)-8,9-dihydro-8-methyl-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin stejným postupem jako je popsáno v příkladu 9.

30

Příklad 15

Příprava (R)-7-acetyl-8,9-dihydro-8-methyl-5-(4-nitrofenyl)-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]-benzodiazepinu

Ochladí se 1,05 g [[6-[2-[hydroxy]propyl]-1,3-benzodioxol-5-yl](4-nitrofenyl)methylen]hydrazidu kyseliny (S)-octové a 0,78 g trifenylfosfinu v 70 ml tetrahydrofuranu na teplotu 0 °C. Po
 35 kapkách se během 15 minut přidá 0,57 g diethylazodikarboxylátu v 5 ml tetrahydrofuranu. Výsledná směs se míchá 2 hodiny a pak se ohřeje v průběhu dvou hodin na teplotu místnosti. Směs se přemístí do dělicí nálevky a roztok se promyje 1N kyselinou chlorovodíkovou, vodou a solankou. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje se a zkoncentruje se na rotační odparce. Zbytek se eluuje na sloupci silikagelu (1:1 ethylacetát/hexan). Frakce, obsahující žáda-
 40 nou sloučeninu, se zkoncentrují na žlutý olej, který při stání ztuhne. Žlutý krystalický materiál se suspenduje ve 30 ml dichlormethanu a hexanu (3:7) při teplotě 0 °C. Sraženina se odstraní filtrací a filtrát se zkoncentruje za získání žluté pěny. Zbytek se suspenduje v 10 ml ethanolu zahřátého na teplotu zpětného toku a pak pomalu ochlazeného na teplotu místnosti. Sraženina se oddělí
 45 filtrací a vysuší se ve vakuové pídce při teplotě 60 °C za získání 0,51 g (50 %) (R)-7-acetyl-8,9-dihydro-8-methyl-5-(4-nitrofenyl)-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepinu (100 % ee) o čistotě 98,3 % podle zkoušky potence HPLC.

Příklady 16 až 18

Suspenze 0,5 ml zmrazených kvasnic obsahujících mikroorganismy podle tabulky I se přidá do 50 ml kvasnicového sledového prostředí v baňce o obsahu 250 ml. Po 48 hodinách protřepávání se přidá 1,0 ml kultury k dalším 50 ml prostředí a protřepává se ještě po dobu dalších 48 hodin. Až do konečné koncentrace 10 g/l se přidává 3,4-methylendioxyfenylaceton spolu s 1 ml 10% glukózy. Kultury se inkubují a protřepávají se 24 hodin, pak se analyzují HPLC se zřetelem na přítomnosti chirálního alkoholu, meziproductu podle příkladu 1.

Tabulka I

Příklad	Mikroorganismus	Zdroj	% konverze	% EE
16	<i>Candida famata</i> (C.f.)	A.T.C.C. 26418	0,0	—
17	<i>Zygosaccharomyces</i> (Z.r.) <i>rouxii</i>	A.T.C.C. 14462	77,8	99,5
18	<i>Mortierella</i> (M.i.) <i>izobellina</i>	N.R.R.L. 1557	1,7	94,3

Příklad 19

Příprava [[6-[2-(methylsulfonyl)oxy]propyl]-1,3-benzodioxol-5-yl](4-aminofenyl)methylen]hydrazidu (S)-octové kyseliny

Do suspenze [[6-(2-hydroxypropyl)-1,3-benzodioxol-5-yl](4-nitrofenyl)methylen]hydrazidu kyseliny (S)-octové, meziproductu podle příkladu 7, (5,00 g) ve 100 ml izopropylalkoholu se přidá 10% palladium na uhlí (1 g) a následně mravenčan draselný (3,7 g) rozpuštěný v 8 ml vody. Po 1,5 hodinách se přidá druhý podíl mravenčanu draselného (3,7 g) a pak další 10% palladium na uhlí (1 g). Výchozí látka se spotřebuje v průběhu 30 minut. Směs se zfiltruje přes vrstvu křemelinu a zkoncentruje se. Zbytek se rozpustí v methylenchloridu a promyje se vodou a solankou. Organický roztok se vysuší síranem sodným, zfiltruje se a zkoncentruje se. [[6-[2-(Methylsulfonyl)oxy]propyl-1,3-benzodioxol-5-yl](4-aminofenyl)methylen]hydrazid (S)-octové kyseliny (4,52 g) se izoluje v podobě světle žluté pevné látky ve výtěžku 97 % teorie jakožto 1: 1,3 izomerní směs.

Hodnoty zaznamenané pro izomerní směs 1:1,3. TLC R_f = 0,83 (acetonitril); IR (CHCl_3 3010, 1670, 1628, 1332, 1174, 1041, 922 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) d 8,18 (d, 2H, J = 9,2), 7,39 (d, 2H, J = 11,4), 7,38 (d, 2H, J = 10), 6,91 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,62 (d, 2H, J = 8,5), 6,61 (d, 2H, J = 8,1), 6,57 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,06 (m, 4H), 4,71 (sext., 2H, J = 7), 3,9 (br s, 4H), 2,86 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,74 – 2,49 (m, 4H), 1,29 (d, 3H, J = 10,8), 1,25 (d, 3H, J = 10,8); hmotové spektrum, m/z (FD, M^+) 433; UV max (ethanol) 326 nm (ϵ 20767), 231 (17587), 205 (42765).

Příklad 20

Příprava (R)-7-acetyl-5-(4-aminofenyl)-8,9-dihydro-8-methyl-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]-benzodiazepinu

Do roztoku [[6-[2-(methylsulfonyl)oxy]propyl-1,3-benzodioxol-5-yl](4-aminofenyl)methylen]hydrazidu (S)-octové kyseliny, meziproductu podle příkladu 19, (0,51 g) v 6 ml tetrahydrofuranu se přidá v jedné dávce lithium-terc.-butoxid (0,17 g). Roztok se míchá při teplotě okolí po dobu dvou hodin a zahříváním se udržuje na teplotu 40 až 50 °C po dobu čtyř hodin. Do reakční směsi se přidá 10 ml 3M chloridu amonného. Získaná směs se zředí 15 ml etheru a promyje se vždy 15 ml vody a solanky. Organický roztok se vysuší síranem sodným, zfiltruje se a zkoncentruje se. Zbytek se rozpustí v 5 až 10 ml teplého methylenchloridu a produkt se vysráží přidáním 10 až 20 ml etheru. Produkt se izoluje filtrací, znovu se rozpustí v ethanolu a zkoncentruje se.

(R)-7-Acetyl-5-(4-aminofenyl)-8,9-dihydro-8-methyl-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzo-diazepin (0,23 g) se izoluje v 58% výtěžku a 100% ee (HPLC chirální zkouška).

Příklad 21

5 Methylsemikarbazid

Do 200 ml ethanolu, ochlazeného na teplotu 2,5 °C se pod dusíkem rozpustí 17 ml (350,4 mmol) hydrazinmonohydrátu. Do tohoto studeného, míchaného roztoku se přidá po kapkách v průběhu dvou hodin roztok 10,3 ml (174,6 mmol) methylizokyanátu ve 150 ml toluenu za zdržování vnitřní teploty nižší než 6 °C. Čirý, bezbarvý roztok se míchá po dobu 30 minut při teplotě 5 až 10 °C, odpaří se a vysuší se ve vakuu, čímž se získá 15,19 g bílé pevné látky. Pevné podíly se míchají ve 40 ml toluenu a zahřejí se na teplotu zpětného toku za získání kalného roztoku. Po pomalém ochlazení na teplotu místnosti a míchání po dobu dvou hodin se suspenze zfiltruje přes hrubou skleněnou fritu. Pevné podíly se promyjí hexany a vysuší se ve vakuu při teplotě 50 °C, čímž se získá 13,39 g (86,4 % teorie) methylsemikarbazidu v podobě bílé krystalické pevné látky o teplotě tání 116 °C.

MS (FD+) = 89. IR: 3362, 3303, 1630, 1561 cm⁻¹. ¹H NMR (DMSO): δ 2,57 (d, 3, J = 4), 4,06 (br.s, 2), 6,27 (br.s, 1), 6,94 (br.s, 1). ¹³C NMR (DMSO): δ 160,87, 25,89.

Příklad 22

20 Příprava (S)-2-[[6-(2-hydroxypropyl)-1,3-benzodioxol-5-yl](4-nitrofenyl)methylen]-N-methylhydrazinkarboxamidu

V baňce vyplněné dusíkem se rozpustí 5,17 g (15,70 mmol) (5RS, 7S)-7,8-dihydro-7-methyl-5-(4-nitrofenyl)-5H-1,3-dioxolo-[4,5-G][2]benzopyran-5-olu, meziproductu podle příkladu 5, v 30 ml ethanolu. Do tohoto míchaného roztoku se přidá 1,75 g (19,7 mmol) methylsemikarbazidu. Směs se zahřeje na teplotu zpětného toku k rozpuštění pevných podílů a přidá se 5 kapek koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Zahříváním se udržuje na teplotě zpětného toku po dobu jedné hodiny, přičemž se z roztoku vysráží žlutá pevná látka. Po jedné hodině naznačuje chromatografie HPLC dokonalé proběhnutí reakce za získání 38,2 % a 55,4 % dvou produkovaných izomerů, přičemž již není obsažen žádný výchozí materiál. Žlutá suspenze se pomalu ochladí na teplotu okolí a míchá se po dobu jedné hodiny a pak se míchá po dobu 30 minut v lázni ledové vody. Směs se zfiltruje hrubou skleněnou fritou. Pevné podíly se promyjí ethanolom a vysuší se ve vakuu při teplotě 50 °C, čímž se získá 5,08 g (81,2 % teorie (S)-2-[[6-(2-hydroxypropyl)-1,3-benzodioxol-5-yl](4-nitrofenyl)methylen]-N-methylhydrazinkarboxamidu ve formě žluté pevné látky o teplotě tání 238 °C. Podle chromatografie HPLC se získají dva izomery, 46,2 % a 53,1 %.

MS (FD+) = 400. IR: 1692, 1345 cm⁻¹. ¹H NMR (DMSO):

δ 0,90, (t, 3, J = 6), 2,22 (m, 2), 2,72 (d, 3, J = 5), 3,63 (m, 1), 4,42 (d, 1/2, J = 6), 4,58 (d, 1/2, J = 6), 6,10 (s, 2), 6,69 (d, 1, J = 8), 7,05 (d, 1, J = 10), 7,32 (br. t, J = 4), 7,85 (d, 2, J = 9), 8,18 (d, 2, J = 9), 8,62 (d, 1 J = 8). ¹³C NMR (DMSO): δ 24,27, 24,51, 27,18, 43,30, 43,73, 67,09, 67,47, 102,45, 108,95, 109,19, 111,50, 111,54, 112,41, 112,45, 124,40, 124,48, 124,69, 128,35, 133,47, 133,69, 144,55, 144,61, 144,68, 144,79, 147,76, 148,06, 149,39, 149,54, 156,11, 156,23.

Analogicky pro C₁₉H₂₀N₄O₆:

vypočteno: C 57,00 H 5,03 N 13,99,
45 nalezeno: C 57,72 H 5,01 N 13,99.

Příklad 23

Příprava (S)-N-methyl-2-[[6-[2-[(methylsulfonyl)oxy]propyl]-1,3-benzodioxol-5-yl](4-nitrofenyl)methylen]hydrazinkarboxamidu

V baňce vyplněné dusíkem se suspenduje 2,00 g (5,00 mmol) (S)-2-[[6-(2-hydroxypropyl)-1,3-benzodioxol-5-yl](4-nitrofenyl)methylen]-N-methylhydrazinkarboxamidu, meziproductu podle příkladu 22, ve 120 ml tetrahydrofuranu. Směs se mírně zahřívá k rozpuštění pevných podílů a pak se pomalu ochladí opět na teplotu místnosti bez vysrážení. Do žlutého roztoku se přidá 1,1 ml (7,89 mmol) triethylaminu. Roztok se nechá ochladit v lázni ledová voda/chlorid sodný a přidá se 500 μ l (6,34 mmol) methansulfonylchloridu. Po 30 minutách naznačuje chromatografie HPLC dokonalé proběhnutí reakce za získání 99,0 % mesylátu. Reakce se ukončí přidáním 50 ml vody. Reakční směs se vnese do dělicí nálevky se 100 ml ethylacetátu. Organická vrstva se promyje 1N kyselinou chlorovodíkovou (50 ml) a solankou (50 ml) a vysuší se (síranem sodným). Rozpouštědlo se odpaří, čímž se získá 2,56 g surového (S)-N-methyl-2-[[6-[2-[(methylsulfonyl)oxy]propyl]-1,3-benzodioxol-5-yl](4-nitrofenyl)methylen]hydrazinkarboxamidu v podobě žlutého systému pevná látka/pěna. Surový produkt se rozpustí ve 12 ml methylenchloridu a roztok se zahřeje na teplotu zpětného toku. Do roztoku se přidá 6 ml hexanů po kapkách, čímž se navodí vysrážení žluté pevné látky. Směs se pomalu ochlazuje na teplotu místnosti za míchání. Po jedné hodině při teplotě místnosti se směs zfiltruje přes hrubou skleněnou fritu a pevné podíly se promyjí hexany. Po vysušení při teplotě 50 °C za tlaku 253,7 kPa se oddělí 2,19 g (91,6 % teorie) (S)-N-methyl-2-[[6-[2-[(methylsulfonyl)oxy]propyl]-1,3-benzodioxol-5-yl](4-nitrofenyl)methylen]hydrazinkarboxamidu v podobě žlutých krystalů o teplotě tání 164 °C. MS (FD) = 478. IR: 1696, 1346 cm^{-1} . ^1H NMR (DMSO):

δ 1,12 & 1,19 (d, 3, J = 6), 2,52 (m, 2), 2,73 (d, 3, J = 3), 2,98 & 3,03 (s, 3), 4,76 & 4,84 (q, 1, J = 6, 12), 6,13 (s, 2), 6,74 & 6,78 (s, 1), 7,16 & 7,20 (s, 1), 7,33 (br. t, 1, J = 5), 7,86 (d, 2, J = 9), 8,18 & 8,22 (d, 2, J = 9), 8,76 (s, 1). ^{13}C NMR (DMSO): δ 21,35, 21,47, 27,09, 38,55, 79,50, 79,91, 102,56, 109,34, 109,46, 111,34, 111,37, 111,72, 111,74, 124,37, 124,42, 124,86, 128,26, 128,36, 130,01, 130,14, 143,74, 143,81, 144,22, 144,32, 147,93, 147,98, 147,19, 148,25, 149,65, 155,97.

Analogicky pro $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}$:

vypočteno: C 50,21 H 4,63 N 11,71,

nalezeno: C 50,46 H 4,71 N 11,65.

Příklad 24

Příprava (R)-7-N-methylkarbamoyl-8,9-dihydro-8-methyl-5-(4-nitrofenyl)-7H-1,3-dioxolo-[4,5-h][2,3]benzodiazepinu

V baňce vyplněné dusíkem se suspenduje 1,50 g (S)-N-methyl-2-[[6-[2-[(methylsulfonyl)oxy]propyl]-1,3-benzodioxol-5-yl](4-nitrofenyl)methylen]hydrazinkarboxamidu, meziproductu podle příkladu 23, ve 40 ml tetrahydrofuranu. Za míchání se žlutá směs chladí v lázni aceton/led a přidá se 276 mg (3,45 mmol) lithiumbutoxidu. Roztok se míchá po dobu jedné hodiny, načež chromatografická analýza HPLC kalné oranžovočervené směsi naznačuje vytvoření 96,5 % žádaného produktu a jen 3,1 % zbytkové výchozí látky. Po 90 minutách se reakce ukončí přidáním 4 ml nasyceného vodného roztoku chloridu amonného a směs se převede do dělicí nálevky s 5 ml vody a 60 ml methylenchloridu. Žlutá organická vrstva se promyje 20 ml 1N kyseliny chlorovodíkové a nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a solankou. Organický roztok se vysuší síranem sodným. Rozpouštědlo se odpaří, čímž se získá 1,29 g surového (R)-7-N-methylkarbamoyl-8,9-dihydro-8-methyl-5-(4-nitrofenyl)-7H-1,3-dioxolo-[4,5-h][2,3]benzodiazepinu v podobě žlutého systému pevná látka/pěna.

MS(FG+) = 382,2

Analýza pro $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_5$:

vypočteno: C 59,68 H 4,71 N 14,65,

nalezeno: C 60,00 H 5,13 N 13,75.

Příklad 25

Příprava (R)-5-(4-aminofenyl)-8,9-dihydro-8-methyl-7-N-methylkarbamoyl-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepinu

V baňce vyplněné dusíkem se suspenduje 902 mg (2,36 mmol) (R)-7-N-methylkarbamoyl-8,9-dihydro-8-methyl-5-(4-nitrofenyl)-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepinu, meziprojektu podle příkladu 24, v 9 ml ethanolu. Přidá se 90 mg 10% palladia na uhlí a následně roztok 690 mg (8,20 mmol) mravenčanu draselného, rozpuštěného v 0,7 ml vody. Mravenčanový roztok se přidává pipetou v průběhu 30 sekund a navodí exotermní reakci, při které se zvýší teplota na 53 °C po dvou až třech minutách. Po 15 minutách se chromatografickou analýzou HPLC podílu reakční směsi zjišťuje pouze žádaný produkt. Černá reakční směs se zfiltruje přes ethanolem zvlhčenou vrstvu Celitu na mikrovláknovém filtru a filtr se hojně promyje ethanolem. Filtrát se odpaří, čímž se získá 953 mg surového (R)-5-(4-aminofenyl)-8,9-dihydro-8-methyl-7-N-methylkarbamoyl-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepinu v podobě lehké, žluté pevné látky. Po překrystalování z vodného ethanolu se produkt rozdělí mezi vodu a ethylacetát. Organická vrstva se promyje solankou a vysuší se síranem sodným. Rozpouštědlo se odpaří a ethanol se odhání z produktu opakovaně za získání 647 mg (97 % teorie) (R)-5-(4-aminofenyl)-8,9-dihydro-8-methyl-7-N-methylkarbamoyl-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepinu v podobě světle tříslově až žlutě zbarvené pevné látky o teplotě tání 142,4 °C. Chirální chromatografická HPLC zkouška potvrzuje 99,50% ee.

Příklad 26

Příprava [[6-(2-brompropyl)-1,3-benzodioxol-5-yl](4-nitrofenyl)methylen]hydrazidu (S)-octové kyseliny

Smísí se 1,0 g (2,59 mmol) [[6-(2-hydroxypropyl)-1,3-benzodioxol-5-yl](4-nitrofenyl)methylen]hydrazidu kyseliny (S)-octové, meziprojektu podle příkladu 6, 0,265 g (3,59 mmol) imidazolu a 0,849 g (3,24 mmol) trifenyfosfinu v 10 ml methylenchloridu při teplotě okolí za získání zlatě žlutého roztoku, který se ochladí na teplotu 0 °C v lázni ledové vody. Po ochlazení na 0 °C se přidá 0,414 g (2,59 mmol) bromu. Získaný roztok se míchá po dobu 90 minut při teplotě 0 °C, přičemž se pozoruje mírný zákal. Reakce se pak ukončí přidáním 6 ml 1N kyseliny chlorovodíkové. Směs se převede do dělicí nálevky, kde se dvakrát promyje 20 ml 1N kyseliny chlorovodíkové a 10 ml nasyceného solankového roztoku. Organický roztok se vysuší síranem sodným a odpaří se za získání červenohnědé gumovité pevné látky. Blesková chromatografie na silikagelu za použití jako elučního činidla systému 2 : 1 ethylacetát/hexany poskytuje 0,71 g (78 % teorie) [[6-(2-brompropyl)-1,3-benzodioxol-5-yl](4-nitrofenyl)methylen]hydrazidu (S)-octové kyseliny. Jako nečistota je obsaženo přibližně 5 % styrenu z eliminace bromu. Zjištěna směs hydrazonových izomerů s dvojnou vazbou a amidových rotomerů, což komplikuje ¹H NMR spektrum.

¹H NMR (CDCl₃) 1,39 a 1,44, a 1,57 a 1,65 (d, 3, J = 6), 2,48 (s, 3), 2,50 – 2,85 (m, 2), 3,85 – 4,15 (m, 1), 6,09 (s, 1), 6,11 (s, 1), 6,55 (s, 1), 6,94 (s, 1), 7,73 a 7,80 (d, 2, J = 9), 8,19 a 8,20 (d, 2, J = 9), 8,37 a 8,45 (s, 1). MS (FD⁺)M⁺ = 450 pozorováno pro C₁₉H₁₈N₃O₅Br:

Příklad 27

Příprava 7-acetyl-8,9-dihydro-8-methyl-5-(4-nitrofenyl)-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepinu

Rozpustí se 0,100 g (0,22 mmol) [[6-(2-brompropyl)-1,3-benzodioxol-5-yl](4-nitrofenyl)methylen]hydrazidu (S)-octové kyseliny, meziprojektu podle příkladu 26, ve 2 ml suchého tetrahydrofuranu a ochladí se na teplotu 0 °C v lázni ledové vody pod dusíkem. Přidá se 0,018 g (0,22 mmol) lithium-terc-butoxidu. Směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu dvou hodin, přičemž se postupování reakce monitoruje chromatografií HPLC. Když je podle chromatografie HPLC doloženo přibližně 10 % vytvořeného produktu a stále ještě zůstává podstatné množství výchozí látky, uzavře se baňka skleněnou zátkou a vloží se do mrazáku o teplotě -35 °C na dobu tří dnů. Po dalších osmi hodinách při teplotě místnosti naznačuje HPLC vznik 16 % žádaného produktu.

Do reakční směsi se přidá 1 ml 50% nasyceného vodného roztoku chloridu amonného a reakční směs se převede do dělicí nálevky s 10 ml methylenchloridu. Směs se promyje dvakrát 10 ml 1N kyseliny chlorovodíkové a pak 10 ml nasyceného solankového roztoku. Organický roztok se vysuší síranem sodným a odpaří se za získání žlutohnědé gumovité pevné látky. Výtěžek je 0,05 g. Žádaný 7-acetyl-8,9-dihydro-8-methyl-5-(4-nitrofenyl)-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]-benzodiazepin se vytvoří v přibližně 15% výtěžku podle porovnání ^1H NMR spektra a chromatografické HPLC stopy tohoto autentického produktu. Hlavní produkt se získá eliminací odpovídajícího styrenového derivátu.

10 Příklad 28

Alternativní příprava (S)- α -methyl-1,3-benzodioxol-5-ethanolu

Do suspenze hořčkových třísek (17 g) v 50 ml tetrahydrofuranu se po kapkách přidá roztok 5-brom-1,3-benzodioxolu (93,6 g). Po ukončení přidávání se směs zředí 250 ml tetrahydrofuranu a získaná reakční směs se míchá přes noc. Převede se 13 ml roztoku (0,78M) do baňky s kulatým dnem obsahující jodid měďný (0,12 g). Získaná směs se ochladí na teplotu -50°C , pomalu se přidá roztok (S)-(-)-propylenoxidu ve 3 ml tetrahydrofuranu a míchá se po dobu 10 minut. Směs se zředí etherem. Izolovaná organická fáze se promyje vodou a solankou. Vodný promývací roztok se extrahuje etherem (2 x) a spojené organické roztoky se vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují se a zkoncentrují se. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelu za použití systému 50 % etheru v pentanu, čímž se získá 1,66 g (S)- α -methyl-1-3-benzodioxol-5-ethanolu (91 % teorie). Chirální chromatografická analýza HPLC dokládá, že optická čistota produktu je 98,3%.

Příklad 29

25 Příprava (R)-7-acetyl-8,9-dihydro-8-methyl-5-(4-nitrofenyl)-7H-1,3-dioxolo[4,5-h] [2,3]-benzodiazepinu

Do suspenze [[6-(2-methylsulfonyl)oxy]propyl]-1,3-benzodioxol-5-yl-(4-nitrofenyl)methylen]hydrazidu kyseliny (S)-octové, meziproductu podle příkladu 7 (1,53 g), v 60 ml toluenu se přidá 10 ml 1N roztoku hydroxidu sodného a tetrabutylamoniumbromid (0,053 g). Získaná směs se intenzivně míchá po dobu 72 hodin. Směs se promyje solankou a organická fáze se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje se a zkoncentruje se na rotační odparce. Zbytek se rozpustí v ethanolu, odpaří se k suchu, čímž se získá 1,05 g (R)-7-acetyl-8,9-dihydro-8-methyl-5-(4-nitrofenyl)-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepinu (86 % teorie). Chromatografickou analýzou HPLC doloženo, že se generuje méně než 0,5 % odpovídajícího eliminačního produktu.

35

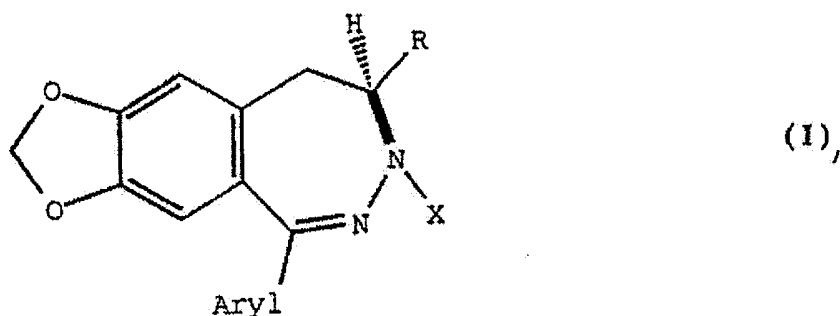
Průmyslová využitelnost

Způsob stereoselektivní přípravy derivátu dihydro-2,3-benzodiazepinu, užitečného jakožto AMPA receptorové antagonity a meziproducty pro tuto přípravu.

40

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob přípravy derivátu dihydro-2,3-benzodiazepinu obecného vzorce I:



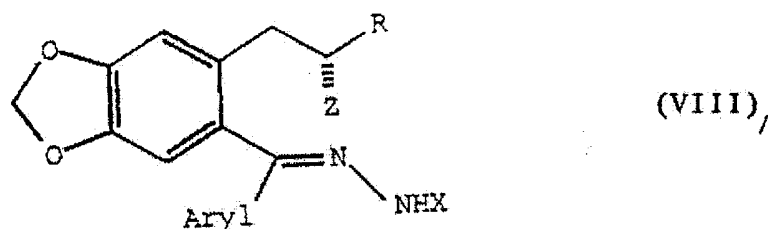
5 ve kterém znamená:

R atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, a

X znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, acylovou skupinu, arylovou skupinu, karboxylovou skupinu nebo její substituovaný derivát nebo chránicí skupinu a

10 a jeho farmaceuticky vhodné soli,

vyznačující se tím, že se cyklizuje sloučenina obecného vzorce VIII:



ve kterém:

Z znamená odštěpitelný atom nebo skupinu a

15 R a X mají stejný význam jako je uvedeno shora,

a získaná sloučenina obecného vzorce I se popřípadě převede na jinou sloučeninu obecného vzorce I a/nebo na svoji farmaceuticky přijatelnou sůl.

2. Způsob přípravy derivátu dihydro-2,3-benzodiazepinu podle nároku 1 obecného vzorce I, ve kterém Aryl znamená p-aminofenylovou skupinu a ostatní symboly mají stejný význam jako v nároku 1 nebo jeho farmaceuticky vhodné soli, **vyznačující se tím**, že se cyklizuje sloučenina obecného vzorce VIII, ve kterém Aryl znamená p-nitrofenylovou skupinu, p-aminofenylovou skupinu nebo p-(chráněnou amino)fenylovou skupinu a ostatní symboly mají stejný význam jako v nároku 1, přičemž se popřípadě

25 (a) redukuje p-nitrofenylová skupina za získání p-aminofenylové skupiny nebo

(b) odstraní chránicí skupinu z p-(chráněné amino)fenylové skupiny za získání p-aminofenylové skupiny.

3. Způsob přípravy derivátu dihydro-2,3-benzodiazepinu podle nároku 2 obecného vzorce I, ve kterém R znamená methylovou skupinu a X znamená atom vodíku, formylovou skupinu, acetylovou skupinu, propionylovou skupinu nebo N-methylkarbamoylovou skupinu nebo jeho farmaceuticky vhodné soli, **vyznačující se tím**, že se cyklizuje sloučenina obecného vzorce VIII, ve kterém R znamená methylovou skupinu a X znamená atom vodíku, formylovou skupinu, acetylovou skupinu, propionylovou skupinu, N-methylkarbamoylovou skupinu, nebo

chránič skupinu, a Aryl znamená p-nitrofenylovou skupinu, p-aminofenylovou skupinu nebo p-(chráněnou amino)fenylovou skupinu a potom se popřípadě

(a) redukuje p-nitrofenylová skupina za získání p-aminofenylové skupiny, nebo

(b) odstraní se chránič skupina z p-(chráněné amino)fenylové skupiny za získání p-amino-fenylové skupiny,

(c) odstraní se chránič skupina ve významu symbolu X za získání sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém X znamená atom vodíku, a/nebo se

(d) acyluje sloučenina obecného vzorce I, ve kterém X znamená atom vodíku za získání sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém X znamená formylovou skupinu, acetylovou skupinu, propionylovou skupinu nebo N-methylkarbamoylovou skupinu,

a potom se popřípadě získaná sloučenina převede na svoji farmaceuticky vhodnou sůl.

4. Způsob přípravy derivátu dihydro-2,3-benzodiazepinu podle nároků 1 až 3 obecného vzorce I, **vyznačující se tím**, že se cyklizuje sloučenina obecného vzorce VIII, kde znamená Z atom halogenu nebo organosulfonyloxyskupinu v přítomnosti bazické látky.

5. Způsob přípravy derivátu dihydro-2,3-benzodiazepinu podle nároku 4 obecného vzorce I, **vyznačující se tím**, že se cyklizuje sloučenina obecného vzorce VIII, kde znamená Z alkansulfonyloxyskupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethansulfonyloxyskupinu nebo fenylsulfonyloxyskupinu, přičemž je fenylová část nesubstituována nebo je substituována jedním nebo dvěma substituenty na sobě nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkokyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, atom halogenu, nitroskupinu a halogenalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.

6. Způsob přípravy derivátu dihydro-2,3-benzodiazepinu podle nároku 5 obecného vzorce I, **vyznačující se tím**, že bazická látka je zvolena ze souboru zahrnujícího hydroxidy, uhličitany, hydridy a alkokidy alkalických kovů.

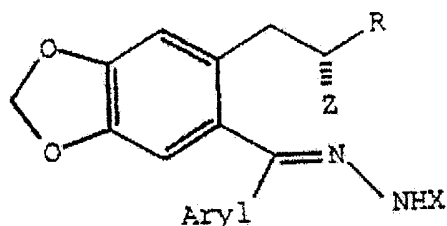
7. Způsob přípravy derivátu dihydro-2,3-benzodiazepinu podle nároků 1 až 6 obecného vzorce I, **vyznačující se tím**, že se cyklizace provádí při teplotě -30 až 100 °C.

8. Způsob přípravy derivátu dihydro-2,3-benzodiazepinu podle nároku 3 obecného vzorce I, **vyznačující se tím**, že se sloučenina obecného vzorce VIII, kde znamená Z odštěpitelnou skupinu nebo atom generuje *in situ* z odpovídající sloučeniny obecného vzorce VIII, kde znamená Z hydroxylovou skupinu reakcí s triarylfosfinem v přítomnosti azodikarboxylátesteru.

9. Způsob přípravy derivátu dihydro-2,3-benzodiazepinu podle nároku 8 obecného vzorce I, **vyznačující se tím**, že se jako triarylfosfinu použije trifenylfosfin a jako azodikarboxylátesteru se použije diethylazodikarboxylát.

10. Způsob přípravy derivátu dihydro-2,3-benzodiazepinu podle nároku 8 nebo 9 obecného vzorce I, **vyznačující se tím**, že se cyklizace provádí při teplotě -30 až 100 °C.

11. Sloučenina obecného vzorce VIII:



(VIII),

ve kterém:

R znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku,

X představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, acylovou skupinu, arylovou skupinu, karboxylovou skupinu nebo její substituovaný derivát nebo chránicí skupinu, a

Z znamená hydroxylovou skupinu nebo odštěpitelnou skupinu nebo atom,

5 nebo sůl této sloučeniny.

12. Sloučenina podle nároku 11, ve kterém Aryl znamená p-nitrofenylovou skupinu, p-amino-fenylovou skupinu nebo p-(chráněnou amino)fenylovou skupinu a sůl této sloučeniny.

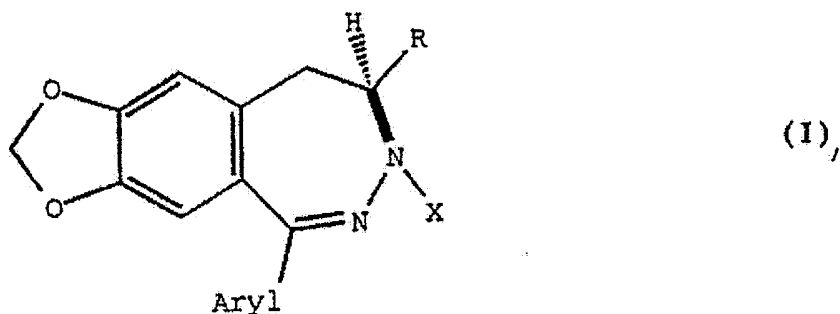
10 13. Sloučenina podle nároku 12, ve kterém Z znamená hydroxyskupinu, X znamená atom vodíku, formylovou skupinu, acetylovou skupinu, propionylovou skupinu nebo N-methylkarbamoylovou skupinu, a Aryl znamená p-nitrofenylovou skupinu nebo p-aminofenylovou skupinu.

14. Sloučenina podle nároku 13, ve které X znamená acetylovou skupinu a Aryl znamená p-nitrofenylovou skupinu.

15. Sloučenina podle nároku 11, ve které R znamená metylovou skupinu, Z znamená atom halogenu, alkansulfonyloxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethansulfonyloxyskupinu nebo fenylsulfonyloxyskupinu, přičemž je fenylový zbytek nesubstituován nebo je substituován
20 jedním nebo dvěma substituenty na sobě nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, atom halogenu, nitroskupinu a halogenalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, X znamená atom vodíku, formylovou skupinu, acetylovou skupinu, propionylovou skupinu nebo N-methylkarbamoylovou skupinu, a Aryl znamená p-nitrofenylovou skupinu nebo aminofenylovou skupinu.

25 16. Sloučenina podle nároku 15, ve které Z znamená methansulfonyloxyskupinu, X znamená acetylovou skupinu a Aryl znamená p-nitrofenylovou skupinu.

17. Způsob přípravy derivátu dihydro-2,3-benzodiazepinu obecného vzorce I

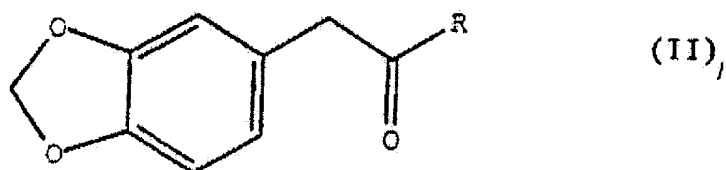


30 ve kterém:

R znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku,

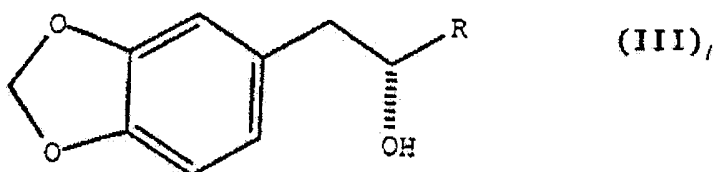
X představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, acylovou skupinu, arylovou skupinu, karboxylovou skupinu, nebo jeho substituovaného derivátu, **v y z n a č u j í -**
35 **c í s e t í m**, že se

(a) vychází z dostatečného množství sloučeniny obecného vzorce II:



ve kterém R znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku,

(b) asymetricky se redukuje sloučenina obecného vzorce II za vzniku sloučeniny obecného vzorce III:



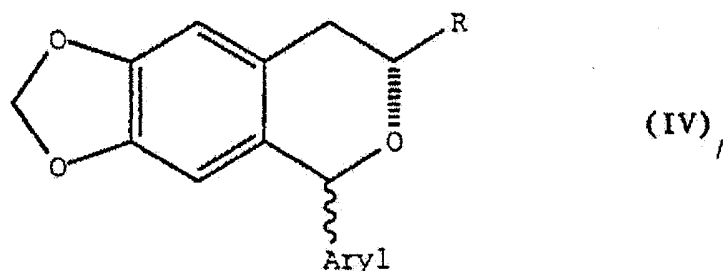
ve kterém R má stejný význam jako je uvedeno shora,

5 (c) získaná sloučenina obecného vzorce III se uvede do reakce s derivátem arylaldehydu obecného vzorce

Aryl . CHO

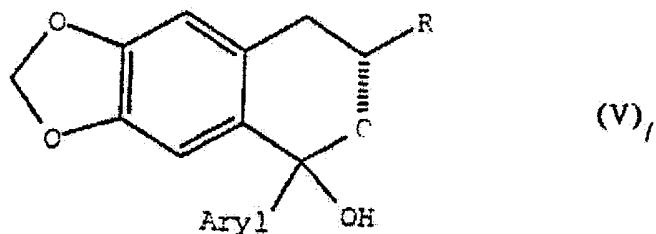
ve kterém Aryl znamená p-nitrofenylovou skupinu, p-aminofenylovou skupinu nebo p-(chráněnou amino)fenylovou skupinu, nebo jeho soli za vzniku izochromanové sloučeniny obecného vzorce IV:

10



ve kterém R a Aryl mají stejný význam jako je uvedeno shora,

(d) získaná izochromanová sloučenina obecného vzorce IV se uvede do reakce s oxidačním činidlem za vzniku sloučeniny obecného vzorce V:



15

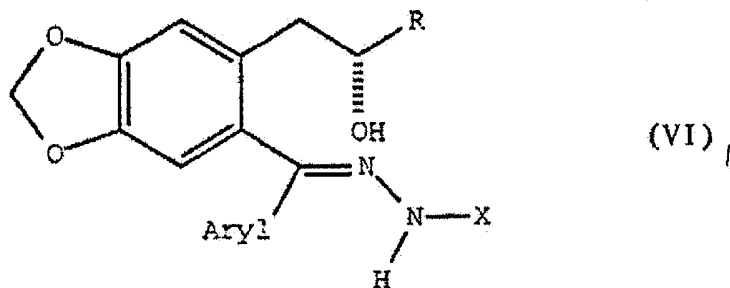
ve kterém R a Aryl mají stejný význam jako je uvedeno shora,

(e) získaná sloučenina obecného vzorce V se uvede do reakce s hydrazidovým derivátem obecného vzorce

H_2NNHX

20

ve kterém X má stejný význam jako je uvedeno shora,
za vzniku sloučeniny obecného vzorce VI:

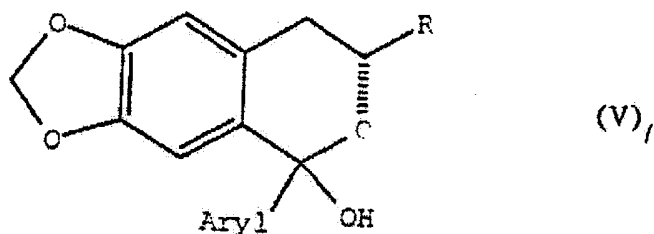


ve kterém R, X a Aryl mají stejný význam jako je uvedeno shora,

- (f) získaná sloučenina obecného vzorce VI se uvede do reakce se
- (i) sulfonylhalogenidovým reakčním činidlem a s bazickou látkou za vzniku sulfonátu jakožto meziprojektu, který se dále cyklizuje za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, nebo
 - (ii) se provede přímo cyklizace podle Mitsunobu za vzniku sloučeniny obecného vzorce I.

5

18. Sloučenina obecného vzorce V:



ve kterém znamená:

10 R atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, jako meziprojekt postupu přípravy sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 17.

15 19. Sloučenina podle nároku 18, ve kterém R znamená methylovou skupinu a Aryl znamená 4-nitrofenylovou skupinu nebo 4-aminofenylovou skupinu, jako meziprojekt postupu přípravy sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 17.

20 20. Sloučenina podle nároku 19, ve kterém Aryl znamená 4-nitrofenylovou skupinu, jako meziprojekt postupu přípravy sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 17.

Konec dokumentu
