

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) BG

(11) 60681 B1



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

5(51) C 07 D 487/06

A 61 K 31/55

C 07 D 243/14

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 96041

(22) Заявено на 12.03.92

(24) Начало на действие
на патента от: 06.09.90

Приоритетни данни

(31) 406625 (32) 13.09.89 (33) US

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 10А на 24.12.93

(45) Отпечатано на 29.03.96

(46) Публикувано в бюлетин № 12
на 29.12.95(56) Информационни източници:
Eur.J.Med.Chem. 1978, 13, 53-59;
EP 0336466

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприетател(и):

Janssen Pharmaceutica N.V.,
Beerse (BE)

(72) Изобретател(и):

Michael Joseph Kukla, Maple Glen, PA
Henry Joseph Breslin
Lansdale, PA (US)Alfons Herman Margaretha Raeymaekers
BeerseJosephus Ludovicus Hubertus Van Gelder
KasterleePaul Adriaan Jan Janssen
Vosselaar (BE)(74) Представител по индустриална
собственост:Георги Цветанов Перев, 1124 София,
ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на РСТ заявка:

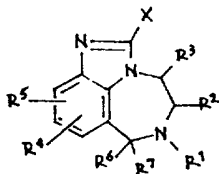
PCT/EP90/01546, 06.09.90

(87) № и дата на РСТ публикация:

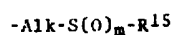
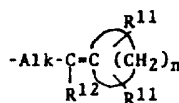
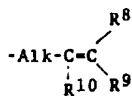
WO91/04255, 04.04.91

(54) АНТИВИРУСНИ ТЕТРАГИДРОИМИДАЗО [1,4] БЕНЗОДИАЗЕПИНИ

(57) Изобретението се отнася до тетрадридоимидазо [1,4] бензодиазепинови съединения с формула



в която R¹ е C₁₋₆ алкил, по желание заместен с арил, C₃₋₆ алкинил, C₃₋₆ циклоалкил или радикал с формула



BG 60681 B1

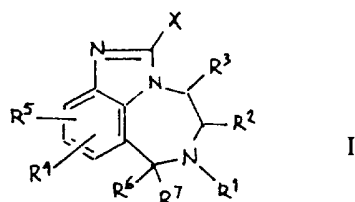
R^2 , R^3 и R^7 означават водород или C_{1-6} алкил, R^4 и R^5 са водород, C_{1-6} алкил, хало, циано, нитро, трифлуорометил, хидрокси, C_{1-6} алкилокси, amino, моно- или ди(C_{1-6} алкил) amino, (C_{1-6} алкил или арил) -карбониламино, R^6 е C_{1-6} алкил и X е OH, SH или $NR^{16}R^{17}$. Изобретението се отнася също до техните присъединителни с киселина соли и стереохимичните им изомерни форми, до фармацевтични състави, които ги включват като активни компоненти и до методите за получаването на съединенията и съставите. Съединенията имат антиретровирусна активност.

14 претенции

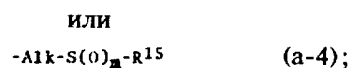
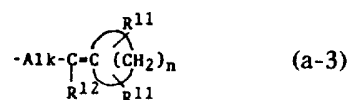
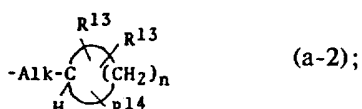
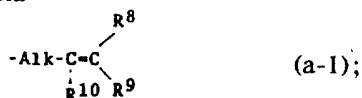
(54) АНТИВИРУСНИ ТЕТРАГИДРОИМИДАЗО [1,4]БЕНЗОДИАЗЕПИНИ

Известни са три тетрахидроимидазо- [4,5,1-jk] [1,4]бензодиазепинови състави, описани в /1/. Антивирусни тетрахидроимидазо [1,4]бензодиазепинонови съединения са представени и в /2/. В /3/ са описани същите тетрахидроимидазо [1,4]бензодиазепинонови съединения и няколко съответстващи им тиокетони. Съединенията съгласно изобретението се отличават с това, че в 7-ма позиция са постоянно заместени с поне една алкилна група и имат полезни фармакологични свойства.

Настоящото изобретение се отнася до тетрахидроимидазо [1,4]бензодиазепинови съединения с обща формула



техните фармацевтично приемливи при- съединителни с киселини соли и стереохимичните им изомерни форми, при които R¹ представлява C₁₋₆алкил, по желание, заместен с арил; C₃₋₆алкинил; C₃₋₆циклоалкил; или радикал с формула



където Alk представлява C₁₋₆алкандиил; R⁸ и R⁹, всеки поотделно, означават водород, хало, C₃₋₆циклоалкил, трифлуорометил, 2,2,2-трифлуороетил, C₁₋₄алкил, по желание заместени с C₁₋₄алкилокси; R¹⁰ е водород, хало или C₁₋₄алкил; всеки R¹¹ поотделно е водород или C₁₋₄алкил; или двата R¹¹ взети заедно, могат да образуват C₁₋₆алкандилов радикал; R¹² е водород, хало или C₁₋₄алкил; n означава 2,3,4,5

или 6; всеки R¹³ поотделно означава водород или C₁₋₄алкил; или двата R¹³, взети заедно, могат да образуват C₁₋₆алкандилов радикал; R¹⁴ е водород или C₂₋₆алкенил; m означава 0,1 или 2; R¹⁵ е C₁₋₆алкил, арил, арилметил, C₃₋₆циклоалкил или (C₃₋₆циклоалкил)C₁₋₄алкил; R² означава водород или C₁₋₆алкил; R³ е водород или C₁₋₆алкил; R⁴ и R⁵, всеки поотделно, означава водород, C₁₋₆алкил, хало, циано, нитро, трифлуорометил, хидрокси, C₁₋₆алкилокси, amino, моно- или ди-(C₁₋₆алкил)амино, C₁₋₆алкилкарбониламино или арилкарбониламино; R⁶ е C₁₋₆алкил; R⁷ е водород или C₁₋₆алкил; X е OH, SH или NR¹⁶R¹⁷, R¹⁶ означава водород, C₁₋₆алкил, арил, циано, хидрокси, amino, нитро, C₁₋₆алкилокси-карбонил, C₁₋₆алкилкарбонил, C₁₋₆алкилсулфонил или арилсулфонил; R¹⁷ е водород, C₁₋₆алкил или арил; и всеки арил представлява фенил, по избор заместен с от 1 до 3 заместителя, поотделно избрани от C₁₋₆алкил, хало, хидрокси, C₁₋₆алкилокси, amino, нитро и трифлуорометил.

Съединенията с формула (I) могат също така да съществуват в таутомерната им форма, която, макар че не е изрично посочено в горната формула, също се включва в обхвата на изобретението.

В предходните дефиниции терминът хало е общото наименование за флуоро, хлоро, бром и йодо; C₁₋₄алкил означава наситени въглеродни радикали с права и разклонена верига, които имат от 1 до 4 въглеродни атома като метил, етил, пропил, 1-метилетил, бутил, 1-метилпропил, 2-метилпропил, 1,1-диметилетил и други; C₁₋₆алкил означава C₁₋₄алкил радикали, посочени по-горе, и техните по-висши хомолози, които имат от 5 до 6 въглеродни атома; C₁₋₆алкандиил означава бивалентни въглеродни радикали с права или разклонена верига, съдържащи 1 до 6 въглеродни атома, например 1,2-етандиил, 1,3-пропандиил, 1,4-бутандиил, 1,5-пентандиил, 1,6-хександиил и техните разклонени изомери; C₂₋₆алкенил означава въглеродни радикали с права и разклонена верига, съдържащи една двойна връзка и от 2 до 6 въглеродни атома като етилен, 2-пропенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 2-метил-2-пропенил, пентенил, хексенил и др.; C₃₋₆алкинил означава въглеродни радикали с права и разклонена верига, съдържащи тройна връзка и от 3 до 6 въглеродни атома като 2-пропинил, 2-бутинил, 3-бутинил, пентинил, хек-

синил и др.; C_{3-6} циклоалкил означава циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклохексил.

Всеки от радикалите R^{11} , R^{13} и R^{14} с формула (а-2) и (а-3), както е дефиниран по горепосочения начин и е различен от водород, е предназначен да замести водороден атом от $-(CH_2)_n$ - или $-CH-$ частта в споменатите радикали.

В зависимост от характера на различните заместители, съединенията с формула (I) могат да имат и няколко асиметрични въглеродни атома. Освен ако не е посочено друго, химическото наименование на съединенията означава смес от всички възможни стереохимични изомерни форми, като тези смеси съдържат всички диастереомери и енантиомери на основната молекулна структура. Абсолютната конфигурация на всеки хирален център се посочва със стереохимичните означения R и S, които отговарят на правилата, описани в /4/. Стереохимичните изомерни форми на съединенията с формула (I) се включват в обхвата на изобретението.

Чрез прилагане на известните технологични методи се получават чисти стереохимични изомерни форми на съединенията с формула (I). Диастереоизомерите могат да се изолират чрез физически методи за разделяне като селективна кристализация и хроматографски метод, напр. в противоток, течна хроматография и др.; а енантиомерите могат да се отделят един от друг чрез селективна кристализация на техните диастереометрични соли с оптично активни киселини. Чисти стереохимични изомерни форми могат също да се получат от съответните чисти стереохимични изомерни форми на подходящи изходни вещества, при условие, че реакцията се провежда стереоспецифично.

Смесите с формула (I) са с алкални свойства и следователно, могат да се превърнат в терапевтично активни нетоксични присъединителни с кисели соли добавки след третиране с подходящи киселини като напр. неорганични киселини като солна, бромоводородна и други, сярна, азотна, фосфорна киселина и подобните им, или с органични киселини като оцетна, пропанова, хидроксиоцетна, 2-хидрокси-пропанова, 2-оксипропанова, етандионова, пропандионова, бутандионова, (Z)-2-бутендионова, (E)-2-бутендионова, 2-хидросибутандионова, 2,3-дихидросибутандионова,

2-хидрокси-1,2,3-пропантрикарбоксилна, метансулфонова, етансулфонова, бензолсулфонова, 4-метил-бензолсулфонова, циклохексансулфоаминова, 2-хидроксибензоена, 4-амино-2-хидроксибензоена и подобните им киселини. И обратно солта може да се превърне чрез третиране с основи в свободна база. Терминът фармацевтично приемлива сол с киселина също включва солватите, които съединенията с формула (I) могат да образуват, като тези солвати също се включват в обхвата на настоящото изобретение. Примери за такива солвати са хидрати, алкохолати и други. Друга група съединения с формула (I) представляват тези, при което R^1 означава C_{1-6} алкил, C_{3-6} алкенил, C_{3-6} циклоалкил или C_{1-6} алкил заместени с арил или C_{3-6} циклоалкил; R^4 и R^5 , всеки поотделно, означава водород, C_{1-6} алкил, хало, циано, нитро, трифлуорометил, хидрокси, C_{1-6} алкилокси, amino или моно- или ди(C_{1-6} алкил)амино; R^7 е водород; и R^2 , R^3 , X, R^{16} , R^{17} и арил са съгласно дефиницията по формула (I).

Особени съединения са тези с формула (I) или тези, включени в по-горната група, при които R^1 е C_{1-6} алкил, заместен по желание с арил, C_{3-6} алкинил или с радикал с формула (а-1), (а-2) или (а-3); и/или R^4 и R^5 - всеки поотделно означава водород, C_{1-6} алкил, хало, циано, нитро, трифлуорометил, хидрокси или C_{1-6} алкилокси.

По-особени съединения са тези, при които R^1 е C_{3-6} алкил или радикал с формула (а-1) или (а-3); и/или R^5 е водород; и/или R^6 представлява C_{1-4} алкил; и/или R^7 е водород.

Първата подгрупа включва тези съединения, при които R^2 и R^3 означават поотделно водород или метил; и/или X е OH или SH.

Втората подгрупа включва тези съединения, където R^2 и R^3 означават поотделно водород или метил; и/или X е $NR^{16}R^{17}$ а R^{17} е водород.

Интересни съединения в рамките на първата подгрупа са тези, при които R^1 е C_{3-6} алкил или радикал с формула (а-1), където R^8 и R^9 означават поотделно C_{3-6} циклоалкил, трифлуорометил или C_{1-4} алкил; или радикал с формула (а-2), където R^{12} е водород или C_{1-4} алкил; или радикал с формула (а-3), където n е 2 или 3.

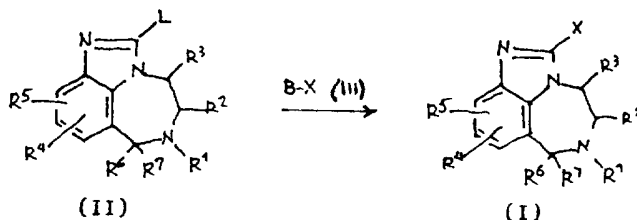
Особено интересни са съединенията, при които R^1 е пропил; метилциклопропил, по желание, заместен с една или две метилови групи и/или една 2-метилпропенилова група; метилциклобутил; 2-пропенил; 2-бутенил; 2-

метил-2-бутенил; 3-метил-2-бутенил, 2,3-диметил-2-бутенил или 3-етил-2-пентенил; и/или R^4 е водород, метил или хлоро; и/или R^6 е метил.

Най-интересното съединение е транс-4,5,6,7-тетрахидро-5,7-диметил-6-(3-метил-2-бутенил)имидазо[4,5,1-jk][1,4]бензодиазепин-

2(1H)-тион.

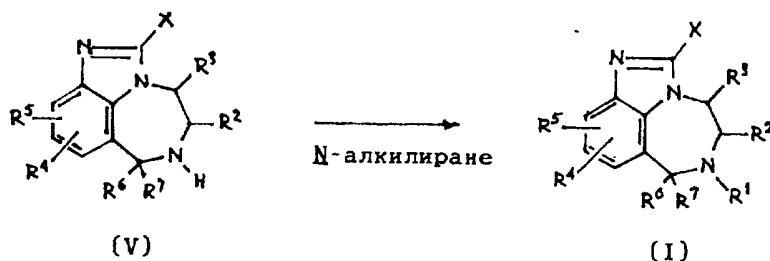
Съединенията с формула (I) могат обикновено да се получат чрез взаимодействие на 4,5,6,7-тетрахидроимидазо[4,5,1-jk][1,4]бензодиазепиново производно с формула (II) с реагент с формула B-X (III), където X има посочените по-горе значения.



Във формула (II) L е реакционноспособна халогрупа, например хлоро, бромо. Подходящи реагенти от формула B-X (III) са вода, тиокарбамид, тиосулфат на алкален метал като натриев тиосулфат, амоняк, моно- и ди(C_{1-6} алкил)амини, моно- и ди(арил)амини, (C_{1-6} алкил) (арил) амини, хидроксиламин, хидразин и други реагенти. Споменатата реакция може лесно да протече при разбъркване и по желание, нагряване на реагиращите вещества в реакционноинертен разтворител какъвто е водата, алканолът, например метанол, етанол, 1-пропанол, 2-пропанол, бутанол, 1,2-етандиол и подобни; или ароматен въглеродород като бензол, метилбензол, диметилбензол и др.; халогениран въглеродород като трихлорметан, тетрахлорметан, хлорбензол и др.; етер като тетраhydroфуран, 1,4-диоксан, 1,1'-оксибисбутан, 1,1'-оксибис(2-метоксиетан), 1,2-бис(2-метоксиетокси)етан и др.; биполярен апротонен разтворител, например N,N-диметилформамид, N,N-диметил-ацетамид, диметилсулфоксид, 1-метил-2-пиролидинон, пиридин,

метилпиридин, диметилпиридин, тетраhydroтиофен 1,1-диоксид и подобни; или смес от такива разтворители. В някои случаи може да е подходящо реакцията да протече в излишък от реагент с формула (III), по желание в присъствие на реакционноинертен разтворител като описаните по-горе. В отделни случаи реакцията може да протече при повишена температура, по-конкретно при кипене на обратен хладник на реакционната смес. Освен това, към реакционната смес може да се добави основа като амин, напр., N,N-диетилетанамин, N-етил-N-(1-метилетил)-2-пропанамин, 4-метилморфолин и други.

Съединенията с формула (I) могат да се получат също чрез N-алкилиране на междинен продукт с формула (V) с реагент с формула R^1-W (IV), в която W представлява подходяща реакционноспособна група -хало, например хлоро, бромо или йодо; или сулфонилокси група, например бензолсулфонилокси, 4-метилбензолсулфонилокси, метансулфонилокси и други.



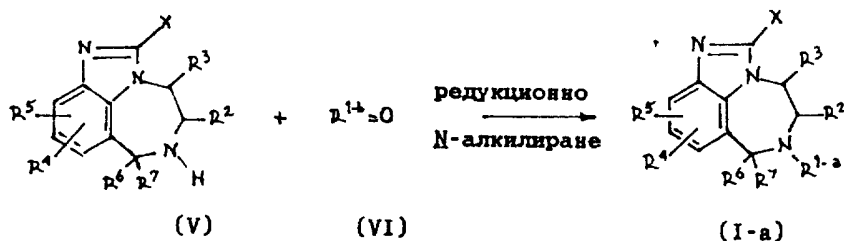
Споменатата N-алкилираща реакция може лесно да протече в реакционноинертен разтворител като ароматен въглеродород, напри-

мер бензол, метилбензол, диметилбензол и подобни; по-нисш алканол, например метанол, етанол, 1-бутанол и други кетон, например 2-

пропанон, 4-метил-2-пентанон и други; етер, например 1,4-диоксан, 1,1'-оксибисетан, тетрагидрофуран и други; биполярен апротонен разтворител като N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, нитробензол, диметил сулfoxид, 1-метил-2-пиролидинон и подобни или смес от такива разтворители. Добавянето на подходяща основа като карбонат на алкален метал или бикарбонат, например натриев карбонат, натриев бикарбонат; натриев хидрид или органична основа като N,N-диетилетанамин или N-(1-метилетил)-2-пропанамин и подобни, могат да се използват за да се акцептира киселината, която се освобождава в хода на реакцията. При някои обстоятелства е уместно добавянето на йодид, за предпочитане йодид на алкален метал, като калиев йодид. Слабо по-

вишена температура и разбъркване могат да увеличат скоростта на реакцията.

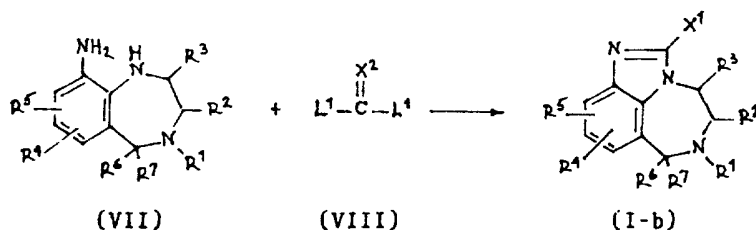
Съединенията с формула (I), в които R^1 е C_{1-6} алкил, по желание, заместен с арил; C_{3-6} циклоалкил или радикал с формула (a-3) и въглеродният атом на споменатия R^1 радикал, съседен на азотния атом, носещ посочения R^1 , съдържа поне един водороден атом, като радикалите са представени с R^{1-a} , и съединенията от формулата (I-a) също е възможно да се получат чрез редукиционно N-алкилиране на междинен продукт с формула (V) с кетон или алдехид с формула $R^{1-b}=O$ (VI). Във формула (VI) R^{1-b} означава бивалентен радикал, произхождащ от $R^{1-a}-H$, където два водородни атома са заместени с=O.



Реакцията на редукитивно N-алкилиране може лесно да се извърши чрез каталитично хидрогениране на реагиращите вещества в подходящ реакционноинертен органичен разтворител, съгласно познатите от техниката каталитични методи за хидрогениране. Реакционната смес може да се разбърка и/или загрее, за да се увеличи скоростта на реакцията. Подходящи разтворители са вода; C_{1-6} алканоли като метанол, етанол, 2-пропанол и други; етери като 1,4-диоксан и подобни; халогенирани въглеводороди като трихлорметан и др.; биполярни апротонни разтворители като N,N-диметилформамид, диметил сулfoxид и др.; естери, като етил ацетат и подобни; или смес от тези разтворители. Изразът "познати от нивото на техниката методи за хидрогениране" означава, че реакцията протича във водородна среда и в присъствието на подходящ катализатор като палладий-върху-въглен, платина-върху-въглен и други. За да се избегне по-нататъшно нежелано

хидрогениране на някои функционални групи в реагиращите вещества и реакционните продукти, може да бъде полезно прибавянето на подходящ инхибитор към реакционната смес, като тιοфен и други. Друг вариант за извършване на споменатото редукитивно N-алкилиране, съгласно познатите методи за редуциране е чрез третиране при желание, на загрятата смес от реагиращите вещества с редуциращото средство като натриев борохидрид, натриев цианоборохидрид, мравчена киселина или нейна сол, по-конкретно нейна амониева сол при разбъркване.

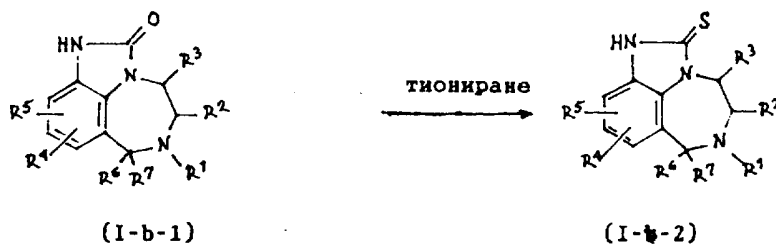
Съединенията с формула (I), при които X е OH, SH или NHR^{16} са представени с формула (I-b), а радикалът X - с X^1 , могат обикновено да се получат чрез кондензиране на 9-амино-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,4-бензодиазепин с формула (VII) с реагент с формула (VIII), където L^1 е подходяща реакционнопособна група, а X^2 е=O, =S или =NR¹⁶.



Подходящи средства с формула (VIII) са например карбамид, ди(C₁₋₆алкил)карбонат, тетра-
 10 хлоретилен (въглероден дихлорид), трихлорометил хлороформат, 1,1'-карбонилбис[1H-имидазол], алкален метал, алкалоземен метал или амони-
 15 еви изоцианати, фенил изоцианат, бензоил изоиоцианат, тиокарбамид, карбонотионов двухлорид, серовъглерод, 1,1'-карбоноти-
 20 оил-бис[1H-имидазол], ксантогенати, алкален метал, алкалоземен метал или амони-еви изотиоцианати, фенил изотиоцианат, бензоил изотиоцианат, 1,3-дителиолан-2-тиокетон, гуаниди-
 25 нова сол, например гуанидинов карбонат, хидрохлорид, нитрат и подобни соли на гуанидина, N-цианогуанидин, N-цианодифеноксиметани-
 30 мин и други. Тази кондензационна реакция може лесно да протече при разбъркване и, по желание, при нагряване на реагиращите веществ-
 35 та в реакционноинертен разтворител като ароматен въглеродород, например бензол, метилбензол, диметилбензол и др.; халогениран въглеродород като трихлорметан, тетра-
 40 хлорметан, хлорбензол и др.; етер като тетраhydroфуран, 1,4-диоксан, 1,1'-оксибисбутан, 1,1'-оксибис(2-метоксиетан), 1,2-бис(2-метоксиеток-
 си)етан и други биполярен апротонен разтво-
 рител като N,N-диметил-формамид, N,N-диметилацетамид, диметил сулфоксид, 1-метил-2-пиролидинон, пиридин, метилпиридин, диметилпиридин, тетрахидротиофен 1,1-диоксид и други; или смес от такива разтворители. В някои случаи обаче, може да е за предпочитане

рител. Освен това може да се добави към реак-
 ционната смес основа като третичен амин, на-
 пример N,N-диетил-етан-амин, N-етил-N-(1-ме-
 тилетил)-2-пропанамин, 4-метилморфолин и
 подобни амини. Когато реагентът с формула
 (VIII) е серовъглерод, реакцията може също да
 протече лесно в алканол, например метанол,
 етанол, пропанол и други, в присъствието на
 основа като натриев или калиев хидроокис и
 подобни или в серовъглерод като разтворител
 и в присъствието на подходяща основа като ал-
 кил магнезиев халогенид, например етил ма-
 гnezиев бромид, алкил литий, например бутил-
 литий, амин, напр. N,N-ди-етиленамин, карбо-
 диимид, напр. N,N-дициклохексилкарбодиимид
 и други. В друг вариант последната реакция
 може също да протече в основен разтворител
 като пиридин и подобни, в присъствието на фос-
 фит като дифенил-фосфит.

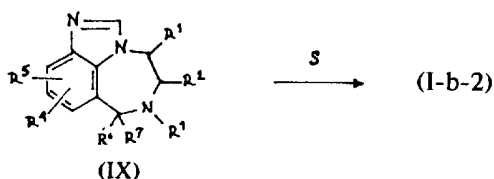
Съединенията с формула (I-b), където X¹
 е SH, които са представени по-долу в еквива-
 лентната им тавтомерна форма с формула (I-
 b-2), могат да се получат чрез тиониране на
 съединенията с формула (I-b), където X¹ е OH,
 като тези съединения са представени с форму-
 лата (I-b-1), с 2,4-бис(4-метоксифенил)-1,3-ди-
 35 тиа-2,4-дифосфетан-2,4-дисулфид (реагент
 Lawesson) в подходящ реакционноинертен раз-
 творител. Такива разтворители са например аро-
 матни въглеродороди като бензол, метилбензол,
 диметилбензол, биполярни апротонни разтво-
 40 рител като хексаметилфосфорен триамид
 (HMPA) и подобни разтворители.



Друга възможност за получаване на съ-
 единенията с формула (I-b-2) е чрез тионира-

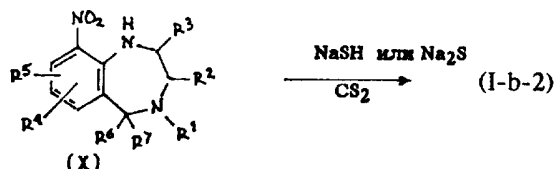
не на съединения с формула (I-b-1) с фосфо-
 рен пентасулфид.

Съединенията с формула (I-b-2) могат също да се получат чрез пряко взаимодействие на тетрахидроимидазо [4,5,1-jk] [1,4] бензодиазепин с формула (IX) с елементарна сяра при повишена температура.



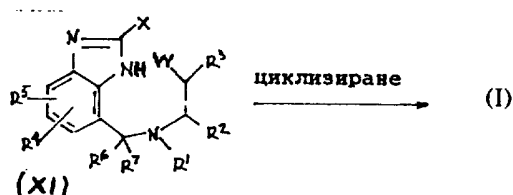
Посочената реакция може лесно да протече без разтворител при температура над 200°C, по-конкретно в интервала от 230 до 250°C.

Съединенията с формула (I-b-2) могат също да се получат чрез комбинирано редуциране-тиокарбонилиране на 9-нитробензодиазепин с формула (X) в присъствието на сулфид на алкален метал или сероводород, и серовъглерод.



Редукиционното тиокарбонилиране може лесно да протече при разбъркване на реагиращите вещества в реакционноинертен разтворител, по желание при повишена температура.

Съединенията с формула (I) могат също да бъдат получени чрез циклизиране на бензимидазол с формула (XI) в подходящ реакционноинертен разтворител, по избор в присъствието на основа и по избор при повишена температура.



Във формула (XI) W представлява реакционностопособна група, съгласно предходните дефиниции. Тази реакция на циклизиране може лесно да протече при разбъркване, и при желание, загряване на изходния материал. Подходящи разтворители са напр. ароматни въглеводороди, като бензол, метилбензол, диметилбензол и други, халогенирани въглеводороди като трихлорметан, тетрахлорметан, хлоробензол и други, етери като тетрахидрофуран, 1,4-диок-

сан и др., биполярни апротонни разтворители като N,N-диметил-формаид, N,N-диметил-ацетамид, ацетонитрил, диметилсулфоксид, пиридин и други. Основи, които лесно могат да се използват в тази циклизационна реакция са алкален метал или карбонати на алкалоземни метали, водороден карбонат, хидроокиси, окиси, амиди, хидриди и други. В някои случаи може да е полезно добавянето на йодид към реакционната смес, за предпочитане йодид на алкален метал, например калиев йодид.

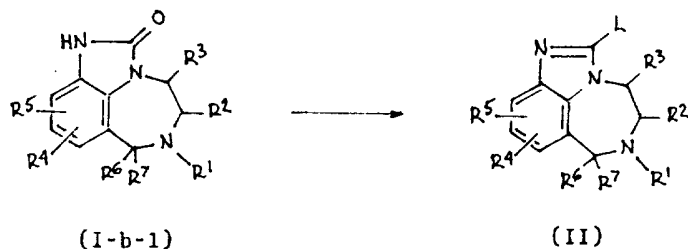
Съединенията с формула (I) могат също да се превръщат едно в друго, следвайки познатите от техниката реакции за трансформиране на функционални групи. Тези от тях, в които R¹⁶ и/или R¹⁷ представляват C₁₋₆ алкил, могат да се получат чрез N-алкилиране на съединенията с формула (I) където R¹⁶ и/или R¹⁷ са водород, с реактив (C₁₋₆ алкил)-W, където W е отцепваща се група както е дефинирано по-горе. Съединенията, в които R¹⁶ е C₁₋₆ алкилкарбонил или C₁₋₆ алкилоксикарбонил, могат да се получат чрез N-алкилиране на съединенията, в които R¹⁶ е водород с подходящ ацил халогенид, например ацетил хлорид, пропаноил хлорид и подобни, анхидрид на карбоксилната киселина като оцетен анхидрид, пропанов анхидрид и т.н., C₁₋₆ алкилкарбонилхлорид, като 1,1-диметилетиленкарбонилхлорид и подобни ацилиращи средства. По подобен начин съединенията, в които R¹⁶ е (C₁₋₆ алкил или арил)сулфонил могат да се получат чрез N-сулфониране на съединенията, в които R¹⁶ е водород, с подходящ (C₁₋₆ алкил или арил)сулфонил халогенид.

При всички предходни и следващи получавания, продуктите на реакцията могат да се изолират от реакционната смес и, ако е необходимо, допълнително се пречистват в съответствие с общоизвестните от техниката методики.

Редица от междинните съединения и изходни материали от горните получавания са известни съединения, получени по познати методи. Повечето междинни съединения обаче са нови и са специално синтезирани за получаване на съединенията с формула (I). Редица от методите за получаване, особено за споменатите нови междинни продукти, са описани по-нататък с повече подробности. Междинните съединения с формула (II) могат обикновено да се изготвят от съединение с формула (I-b-1) чрез взаимодействие с халогени-

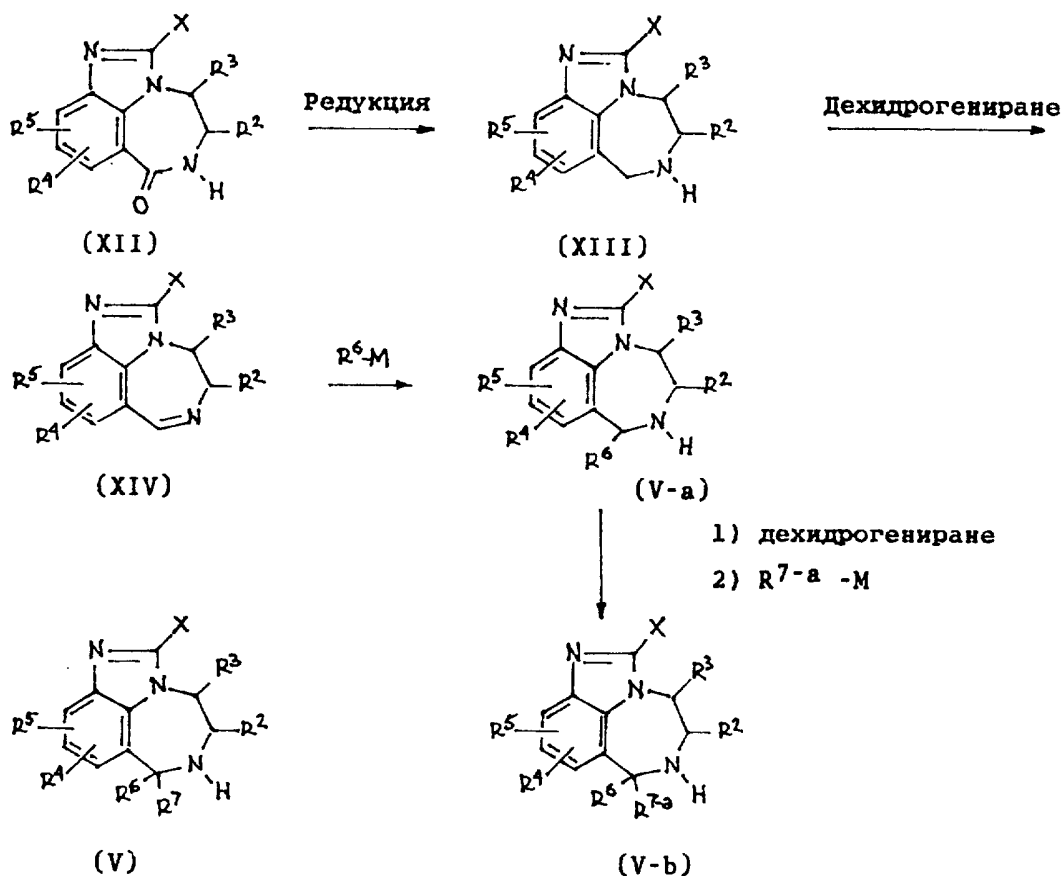
раш реагент като фосфорил хлорид, фосфорен трихлорид, тионил хлорид, оксалил хлорид и подобни реагенти, по желание при повишена температура, по-конкретно при кипене на обратен хладник на реакционната смес, и по

ев карбонат, натриев бикарбонат, калиев карбонат и т.н. Реакцията може да протече в излишък от халогениращ реагент като разтворител, по желание като добавка към реакционно-инертен разтворител, като ароматен въглерод



Междинните съединения с формула (V), в която R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 и X са както е определено за формула (I), са нови и могат да

се получат от бензодиазепин-7-ови производни с формула (XII), както е показано на реакционната схема по-долу:



Бензодиазепин-7-оните с формула (XII) могат да се редуцират до бензодиазепини с формула (XIII) с комплексен метален хидрид като литиево-алуминиев хидрид и други в подходящ реакционноинертен разтворител като 1,2-диметоксиетан, 1,1'-оксибис(2-метоксиетан), 2,5,8,11-тетраоксидодекан, метоксибензол и под. разтворители. За да се увеличи скоростта на редукиционната реакция, може да се използва излишък от редуциращото средство и да се извърши реакцията при повишена температура, по-специално при кипене под обратен хладник на реакционната смес.

Така получените бензодиазепини с формула (XIII) могат да се дехидрогенират до междинни продукти с формула (XIV) чрез окисляване на (XIII) с перманганат или с манганов (IV) окис. Реакцията на дехидрогениране може да протече в подходящ реакционноинертен разтворител като вода, алкохол като метанол, етанол и други, етер, напр. 1,1'-оксибисетан, тетраhydroфуран и подобни или смес от такива разтворители.

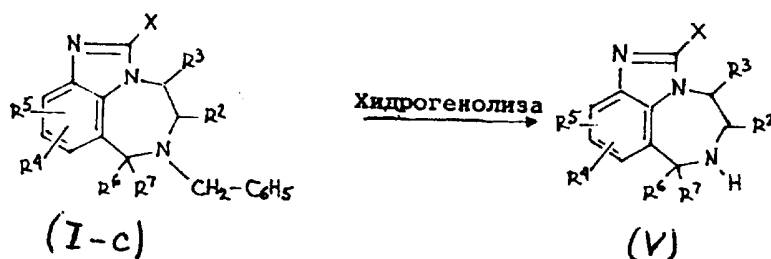
В друг вариант иминът (XIV) може да се получи чрез взаимодействие с никел-, платина- или хром-катализатори или в присъствието на лесно редуцируеми вещества каквито са сяра, амилдисулфид, селен или натриев амид

в течен амоняк.

Бензодиазепините с формула (V), в която R^7 е водород, като тези междинни продукти са представени с формула (V-a), могат да се получат от междинни продукти с формула (XIV) чрез взаимодействие с органометални съединения с формула R^6-M , където M представлява металсъдържаща група като литий, хало магнезий, меден литий и подобни, в реакционноинертен разтворител като етер, - тетраhydroфуран, 1,1'-оксибисетан, 1,2-диметоксиетан и др.; въглеродород - напр. хексан, бензол, метилбензол и подобни, или смес от тях.

Бензодиазепините с формула (V), където R^7 е C_{1-6} алкил, споменатите междинни съединения, представени с формула (V-b), и радикалът - с R^{7-a} , могат да се получат по подобен начин. Дехидрогенирането на (V-a) дава имин, който може да се превърне в 7-диалкил-бензодиазепин (V-b) с органометални съединения с формула $R^{7-a}-M$, следвайки същата последователност, както по-горе при получаване на (V-a) от (XIII).

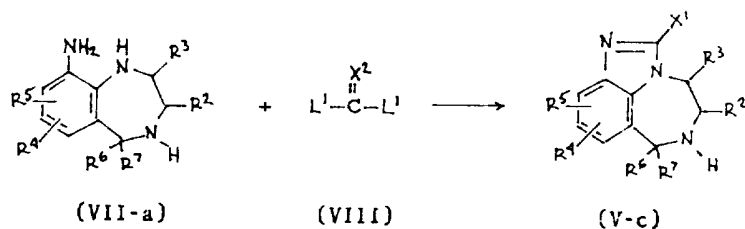
Междинните съединения с формула (V) могат също да се получат от бензилирано съединение с формула (I-c), следвайки познатите от техниката методи на хидрогенолиза.



Реакцията на дебензилиране може да се извърши чрез разбъркване на съединение с формула (I-c) в подходящ реакционноинертен разтворител в присъствието на подходящ метален катализатор и във водородна атмосфера. Подходящи разтворители са: алканоли като метанол, етанол и др.; карбоксилни естери като етилов ацетат; карбоксилни киселини като оцетна киселина, пропанова k-на и други. Като примери за подходящи метални катализатори могат да се споменат отново паладий-върху-въглен, платина-върху-въглен и други. За да се избегне

по-нататъшно хидрогениране на изходния материал и/или реакционния продукт към реакционната смес може да се добави тиофен.

Междинните съединения с формула (V), където X е OH , SH или NHR^{16} , представени с формула (V-c) и радикалът X - с X^1 , могат да се получат от междинни продукти с формула (VII-a) чрез кондензация с реагент с формула $L^1-C(=X^2)-L^1$ (VIII), както е описано по-горе за получаването на съединения с формула (I-b) от междинни продукти с формула (VII).

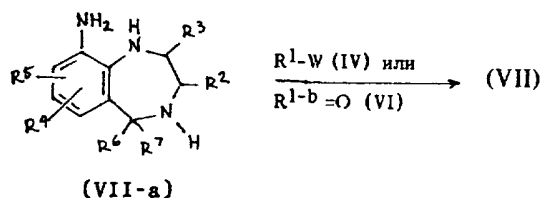


Междинните съединения с формула (V), където X е SH, и които са представени с формула (V-c-2), могат да се получат чрез тиониране на междинни продукти с формула (V-c-

1), следвайки последователността, описана по-горе за получаване на съединенията с формула (I-b-2) от съединения с формула (I-b-1).



Междинните съединения с формула (VII) могат обикновено да се получат от 9-аминобензодиазепин с формула (VII-a) чрез N-алкилиране, както е описано по-горе при получаването на съединения с формула (I) и (I-a) от междинен продукт с формула (V) с алкилиращо средство (IV) или с алдехид или кетон с формула (VI), както е дефинирано по-горе.



За да се опростят реакционните схеми по-долу, N-алкилираните междинни продукти, в които R¹ е както е дефиниран към формулата (I) и N⁴-незаместените междинни продукти (където R¹ означава водород) са представени по-нататък с формулите, където N⁴ е заместен с R¹ᵂ, като този R¹ᵂ представлява R¹, както е дефиниран във формула (I), и водород. В междинните съединения (XV), (XVI), (XVIII), (XIX) и (XXII) от схема 1 по-долу, R¹ᵂ означава също C₁-₃ алкилкарбонил, арил C₁-₃ алкилкарбонил или радикал с формула



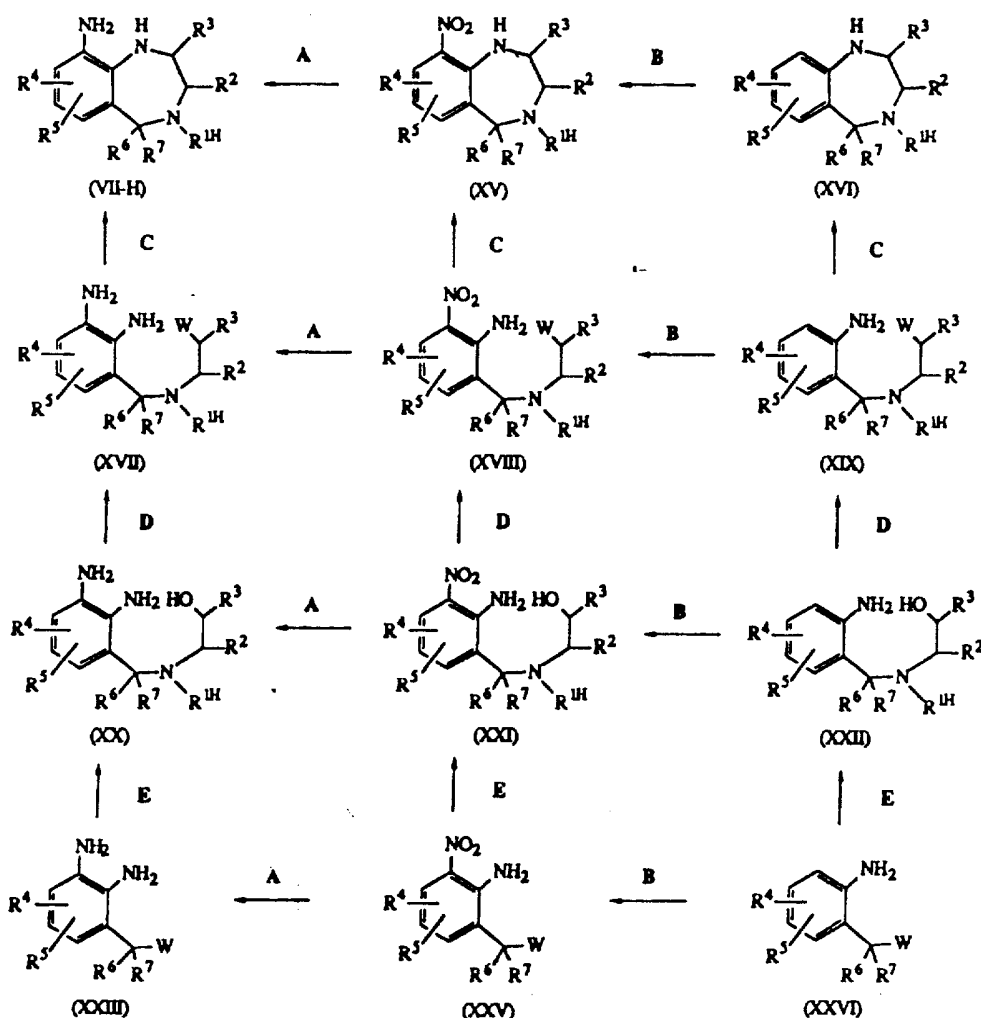
Последните amidни междинни съединения могат да се получат чрез познатите от техниката методи за N-ацилиране от съответните междинни продукти, при които R¹ᵂ е водород, и могат да се редуцират до съответните N-алкилирани междинни продукти с комплексни метални хидриди или хидриди, както е описано в стадий A от реакцията по схема 1. При всички следващи реакционни схеми, междинните съединения, в които R¹ᵂ е водород, могат също обикновено да се превърнат в междинни продукти, където R¹ᵂ е R¹, следвайки гореописаните методи на N-алкилиране с алкилиращо средство с формула R¹-W (IV) или с алдехид или кетон с формула R¹-b=O (VI).

Междинните продукти с формула (VII-H), в които R¹ᵂ представлява водород или радикал R¹, както е дефиниран към формулата (I), които продукти представляват междинни съединения с формули (VII) и (VII-a) където радикалите R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ и R⁷ са дефинирани към формулата (I), са нови и могат да се получат чрез стadiите на реакцията, показана в схема 1 по-долу.

A : редукция нитро-до-амин (ако R^{1H} е ацил; също редукция амид-до-амин)
 B : нитриране
 C : циклизация

D : -ОН-до- W активиране
 E : N-алкилиране : $R^{1H}NH-CH(R^2)-CH(R^3)OH$ (XXIV)

Схема 1



Анилиновите производни в реакционната схема могат да се получат чрез редукция на съответните нитробензолови производни, следвайки познатите от техниката методи за редукция нитро-до-амин (стадий А на реакцията). Тази редукция може лесно да протече чрез третиране на посочените нитробензоли с редуциращо средство като комплексен метален хидрид - напр. - литиево алуминиев хидрид, натрий бис(2-метоксиетокси)-алуминиев хидрид; хидрид, например диборан, алуминиев хидрид и подобни, в реакционноинертен разтворител ка-

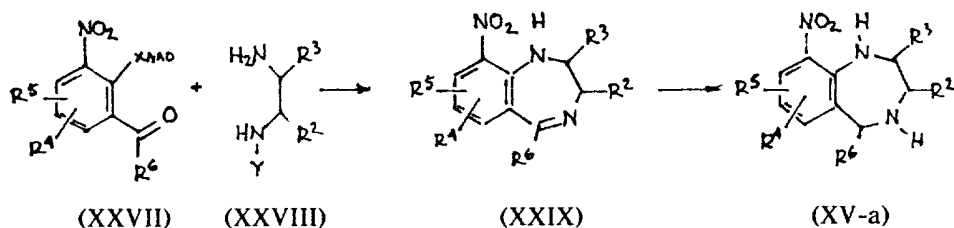
то 1,1'-оксибисетан, тетраhydroфуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиетан и под., по желание в присъствието на втори разтворител като ароматен въглеродород напр., - бензол, метилбензол и други и при желание, при повишена температура. Друг вариант за извършване на тази редукция е чрез третиране на споменатите нитробензолови производни с натриев дитионит, натриев сулфид, натриев хидросулфид, титан (III) хлорид и други редуциращи средства в подходящ разтворител, по-конкретно вода.

Редукция нитро-до-амин може лесно да

протече, следвайки познатите от техниката методи за каталитично хидрогениране, например чрез разбъркване на реагиращите вещества във водородна среда и в присъствието на подходящ катализатор като паладий-върху-въглен, платина-върху-въглен, Raney никел и подобни катализатори. Подходящи разтворители са: вода, алканоли, напр. метанол, етанол и други, естери, напр. етилов ацетат и др. Когато се използва Raney никел като катализатор, може към реакционната смес да се добави хидразин. За да се увеличи скоростта на реакцията, добре е да се повиши температурата и/или налягането на реакционната смес. Нежелателното по-нататъшно хидрогениране на някои функционални групи в изходните и реакционните продукти може да се предотврати чрез добавяне на инхибитори като например тιοфен и други към реакционната смес.

Нитробензоловите производни в горната реакционна схема 1 могат да се получат от бензоламинови производни, следвайки познатите от техниката методи за нитриране (стадий В на реакцията). Така например изходните материали могат да се нитрират чрез третиране с концентрирана или димяща азотна киселина в присъствие на концентрирана сярна киселина и, по избор, в присъствие на втори разтворител като напр. халогениран въглеводород - например дихлорметан, трихлорметан, тетрахлорметан и други разтворители. Вариант: нитрирането може в някои случаи да се извърши лесно чрез добавяне на нитратна сол на изходния материал към концентрирана сярна киселина.

Бензодиазепиновите производни (VII-H),



Посочената реакция може лесно да протече чрез кондензиране на диамин с формула (XXVIII) с нитробензол с формула (XXVII), по желание с отстраняване на защитната група чрез алкална или кисела хидролиза или чрез каталитично хидрогениране и редукция на така полученото междинно съединение (XXIX).

(XV) и (XVI) могат да се получат от съответни анилинови производни (XVII), (XVIII) и (XIX), следвайки процесите на циклизиране като описаните по-горе за получаване на състави с формула (I) от междинни съединения с формула (XI) (стадий С на реакцията).

Посочените анилинови производни на свой ред, когато W е реакционноспособна група, съгласно по-горните дефиниции, могат да се получат от съответните алканоли чрез третиране с халогениращо средство като тионил хлорид, фосфорил хлорид, фосфорен трихлорид и под.; или чрез третиране със сулфониращо средство като метансулфонил хлорид, 4-метилбензолсулфонил хлорид и подобни (стадий D на реакцията). Тези алканоли могат да се получат чрез N-алкилиране на подходящо заместени бензолови производни с формула (XXIII), (XXV) или (XXVI) с аминокетанолово производно с формула $R^{1H}NH-CH(R^2)-CH(R^3)OH$ (XXIV), следвайки познатите от техниката методи за N-алкилиране, като описаните по-горе (стадий E на реакцията).

Междинните продукти с формула (XV), където R^{1H} и R^7 са и двата водород, като тези междинни продукти са представени с формулата (XV-a), могат също да се получат чрез взаимодействие на подходящо замесен нитробензол (XXVII) диамин с формула (XXVIII). Тук Y е или водород или отцепваща се защитна група, например C_{1-6} алкилкарбонил, - ацетил, трихлороацетил и други, бензилгрупа, C_{1-6} алкилоксикарбонилгрупа, например 1,1-диметилетилоксикарбонил, и подобни групи, обикновено използвани за защита на аминогрупата.

Кондензационната реакция може лесно да протече в подходящ реакционноинертен разтворител като алканол, например метанол, етанол, 2-пропанол, 1-бутанол и подобни; ароматен въглеводород, например бензол, метилбензол, диметилбензол и подобни; халогениран въглеводород, например трихлорметан, тетрахлор-

метан и подобни; етер, например тетраhydro-фуран, 1,4-диоксан, 1,1'-оксибисбутан, 1,1'-окис(2-метоксиетан) и подобни; кетон, например 2-пропанон, 4-метил-2-пентанон и други; биполярен апротонен разтворител като N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, диметил сулфоокис и др.; или смес от такива разтворители. Може да се добави основа като карбонат на алкален метал или на алкалоземен метал като натриев карбонат, натриев хидроген карбонат и др. към реакционната смес. Реакцията на кондензация може лесно да протече при повишена температура, по-конкретно температура на кипене на реакционната смес на обратен хладник. Редукциите в горните процеси могат лесно да протекат чрез взаимодействие на междинните имини с подходящо редуциращо средство като натриев борохидрид, натриев цианоборохидрид и други редуциращи средства.

Междинните продукти с формула (VII-H), при които R^3 е водород и които са представени с формулата (VII-H- α), се получават съгласно следващата по-долу схема 2. Стадиите на реакцията, означени от А до D, са аналогични на описаните в схема 1. При всички следващи схеми тези съединения, при които R^3 е водород, са означени чрез прибавяне на суфикса - α към цифровия им индекс.

Междинните съединения с формула (VII-H- α) могат да се получат чрез редукция на бензодиазепинон с формула (XXX) или (XXXI) с комплексен метален хидрид, напр. литиево алуминиев хидрид; хидрид, например диборан, алуминиев хидрид и др.; в реакционноинертен разтворител като етер - 1,1'-оксибисетан, тетраhydroфуран, 1,4-диоксан, 1,4-диметоксиетан и др.; по желание в присъствие на втори разтворител като ароматен въглеродород, например бензол, метилбензол и подобни и, по избор при повишена температура (F и G стадии на реакцията). В зависимост от трудността на условията на реакцията, междинният продукт (XXXI) може да се редуцира незабавно до (VII-H- α) или да се получи междинно съединение (XXX).

Бензодиазепиноновите съединения в схема 2 могат да се получат чрез циклизиране (H стадий на реакцията) на съответните ациклически междинни продукти с формула (XXXIII), (XXXIV) и (XXXV), при които R представлява група като C_{1-6} алкил или арил,

а) чрез загряване без разтворител в инертна атмосфера, по желание при понижено налягане;

б) чрез третиране с дифункционален катализатор като оцетна киселина, 2-хидроксипиридин, пиразол, 1,2,4-триазол и други, в реакционноинертен разтворител като ароматен въглеродород, например метилбензол, диметилбензол и подобни; по желание при повишена температура; или

в) чрез хидролизиране на естера и последващо третиране на съответната карбоксилна киселина ($R = H$) с подходяща киселина като хидрохалова или солна; сярна, фосфорна и подобни киселини; или с халогениращо средство като тионилхлорид и подобни.

Междинните съединения (XXXIII), (XXXIV) и (XXXV) могат да се получат от подходящо защитена аминокиселина с формула $R^{1H}-NH-CH(R^2)-COOR$ (XXXIX), където R е C_{1-6} алкил или арил, чрез редукционна реакция на N-алкилиране (I стадий на реакцията: R^7 е H) или реакция на N-алкилиране (J стадий на реакцията: R^7 е H или C_{1-6} алкил) с подходящо заместено бензолово производно, чрез разбъркване на реагиращите вещества при температура на кипене на сместа под обратен хладник в реакционноинертен разтворител, например трихлорметан, пиридин и др.

Междинните съединения с формули (XII) и (XIII), в които X е X^1 , т.е. OH, SH или NHR^{16} , представени с (XII-b) и (XIII-b), могат да се получат, следвайки стадиите на реакцията, показана в схема 3. Стадиите на реакцията, означени с А до D и F, са аналогични на реакцията, описана в схема 1.

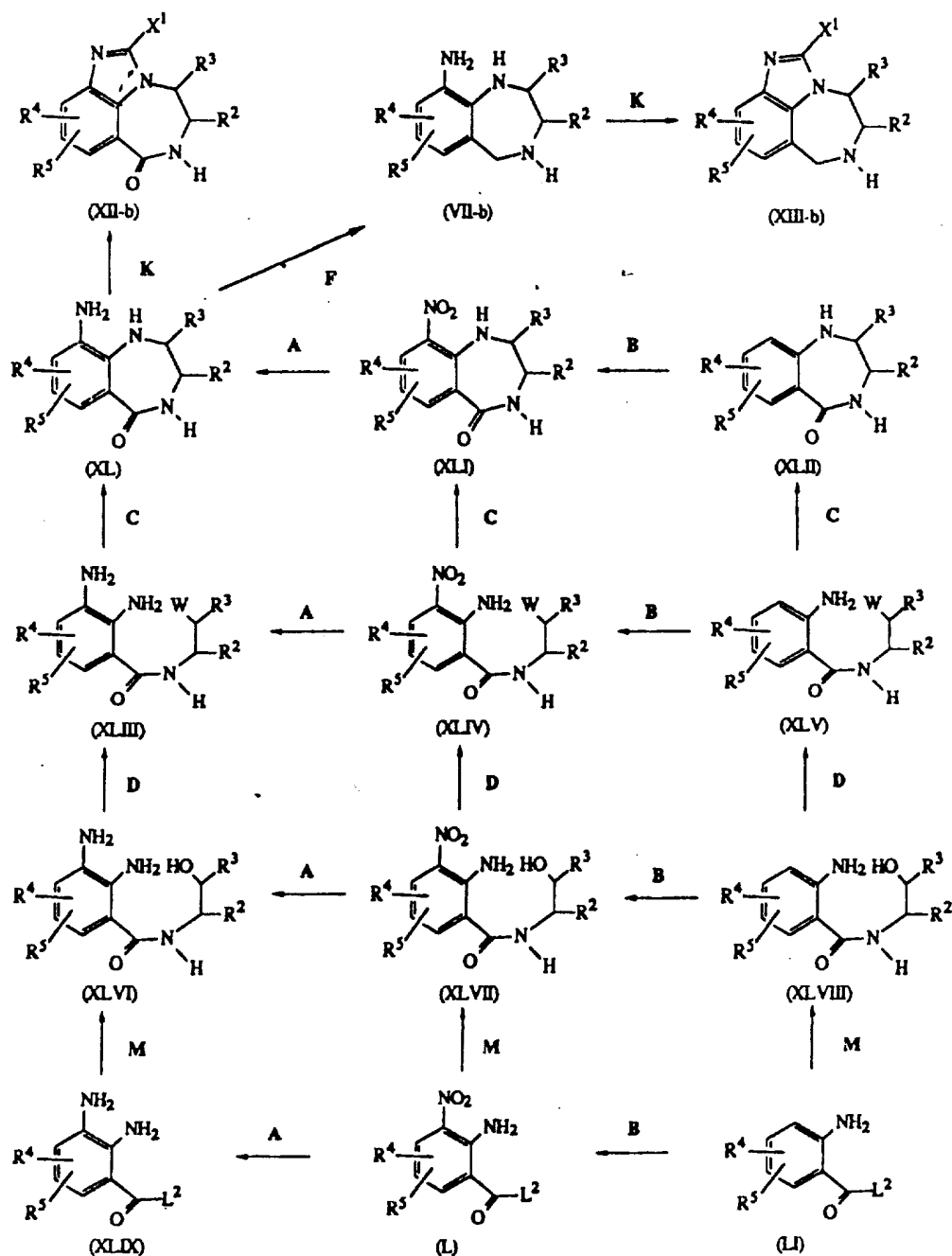
Междинните съединения с формули (XII-b) и (XIII-b) могат да се получат от 9-амино-бензодиазепин-5 с формула (XL), съответно 9-аминобензодиазепин (VII-b) чрез кондензация с $L^1-C(=X^2)-L^1$ (VIII) (VIII) (K стадий на реакция), както е описана за получаване на (I-b) от (VII) и (VIII).

Амидните производни (XLVI), (XLVII) и (XLVIII) в реакционна схема 3 могат лесно да се получат чрез N-ацилиране на етаноламин с формула (XXIV), където R^{1H} е H, и тази формула е представена чрез $NH_2-CH(R^2)-CH(R^3)-OH$ (XXIV-a) с подходящо заместено производно на 2-аминобензолна киселина с формула (XLIX), (L) или (LI), където L^2 представлява хидрокси или реакционноспособна група като халогрупа, например хлоро или бром;

F : редукция амид-до-амин
 G : редукция (нитро-до-амин) и амид-до-амин
 H : циклиране до бензодиазепинон

I : редукционно N-алкилиране на R^{1H} -NH-CH(R²)-COOR (XXIX)
 J : N-алкилиране на R^{1H} -NH-CH(R²)-COOR (XXXIX)

СХЕМА 3



K : кондензация; $L^1-C(=X^2)-L^1$ (VIII)
 M : Реакция на N-ацилиране на $H_2N-CH(R^2)-CH(R^3)OH$ (XXXIV-a)

Стереохимичните изомерни форми на

междинните продукти, описани в горните схеми на реакция, и съединенията с формула (I) могат да се получат чрез прилагане на познатите от техниката методики. Така напр. диас-

тереоизомерите могат да се разделят чрез физически методи като дестилация, селективна кристализация, хроматографски методи - напр. в противоток, течна хроматография и др.

Енантиомерно чисти междинни съединения могат лесно да се получат от енантиомерно чисти изомерни форми на подходящи изходни материали, при условие, че последващите реакции протичат стереоспецифично. Особено интересни енантиомерно чисти изходни материали, използвани в горните реакционни схеми, са аминокиселини и/или техните заместени производни с формула $R^{1H}NH-CH(R^2)-COOR$ (XXXIX), и съответните аминокиселини и/или техните заместени производни с формула $R^{1H}NH-CH(R^3)OH$ (XXIV) или (XXIV-a) (където R^{1H} е водород). Друга възможност за получаване на енантиомерно чисти междинни съединения е чрез разделяне на съответните рацемати, напр. чрез селективна кристализация на техните диастереомерни соли с оптично активни разтварящи агенти, хроматография на диастереомерните производни, хроматография на рацемата върху хирална стационарна фаза и др. методики.

Съединенията с формула (I) проявяват антивирусни, по-специално антиретровирусни свойства. Доскоро ретровирусите се считаха за патогенни агенти при редица заболявания само у топлокръвни животни (без човек), за разлика от други вируси, за които се знае, че са причина за голям брой заболявания както у топлокръвни животни, така и при човека. Установено е, че един ретровирус, Вирусът на имунната недостатъчност при човек (HIV), познат също като LAV, HTLV-III или ARV, е етиологичният агент на Синдрома на придобитата имунна недостатъчност (СПИН) при хора, така че ретровирусните инфекции и лечението на лица, страдащи от тях, са от изключителен интерес. HIV вирусът инфектира човешки Т-4 клетки и ги разрушава или изменя нормалната им функция, по-специално координацията на имунната система. В резултат инфектираният пациент има непрекъснато намаляващ брой на Т-4 клетките, които, освен това имат аномално поведение. Следователно, имунологичната защитна система става неспособна да се бори с инфекции и неоплазми и инфектираното с HIV лице обикновено умира в резултат на случайни инфекции като пневмонии или рак, а не пряко вследствие

на HIV инфектиране. Други условия, свързани с HIV инфекцията, са: тромбоцитопения, сарком на Капоши и инфекция на централната нервна система, характеризиращи се с прогресивна демиелинизация, водеща до деменция и симптоми като дисартрия, атаксия и дезориентация. HIV инфекцията освен това може да е съпроводена от периферна неуропатия, прогресираща обща лимфаденопатия (PGL) и комплекс свързан със СПИН (ARC). Анти-вирусните, и по-специално антиретровирусните и особено анти-HIV свойства на съединенията с формула (I) сочат, че тези съединения могат да бъдат полезни антивирусни хемотерапевтични средства за профилактика и лечение на топлокръвни животни, страдащи от вирусни инфекции и по-специално за лечение на хора, засегнати от HIV вируса.

Поради антивирусните им и особено поради антиретровирусните им свойства, съединенията с формула (I), техните фармацевтично приемливи соли и стереохимичните им изомерни форми, са полезни при лечението на топлокръвни животни, инфектирани с вируси, по-точно с ретровируси, или за профилактика на същите топлокръвни животни. Съединенията от настоящото изобретение могат да са от полза при лечение на инфектирани с вируси топлокръвни животни, чието съществуване е застрашено от или зависи от ензимно реверсивна транскриптаза. Примери за човешки ретровирусни инфекции включват HIV и HTLV-1 (човешки Т-лимфотропен вирус тип I), които причиняват левкемия и лимфома. Тук може да се спомене като пример за не-хуманоидна животинска ретровирусна инфекция FeLV (вирус на левкемия у семейство котки), който причинява левкемия и имунодефицит. Състояния, които могат да се предотвратят или третират със съединенията от настоящото изобретение, по-специално такива, свързани с HIV и други патогенни ретровируси, включват СПИН, свързания със СПИН комплекс (ARC), прогресираща обща лимфаденопатия (PGL), както и хронични заболявания на ЦНС, причинени от ретровируси, като напр. опосредствана от HIV деменция и мултиплетна склероза. С цел използване на антивирусната и особено антиретровирусната активност на съединенията, предмет на изобретението, те могат да бъдат формулирани в различни фармацевтични форми. За получаване на фармацевтичните

препарати, съгласно изобретението, ефективно количество от даденото съединение под формата на база или на присъединителна с киселина сол като активна съставка, се смесва до однородна смес с фармацевтично приемлив носител, който може да бъде най-различен в зависимост от предназначението на крайния продукт. Фармацевтичните състави са в единична дозировъчна форма подходяща за орално, ректално, перкутанно въвеждане или за парентерално инжектиране. Така например за получаване на състави за орално приложение, може да се използват обичайните фармацевтични носители като вода, гликоли, масла, алкохоли и подобни във вид на суспензии, сиропи, елексири и разтвори: или твърди носители като нишестета, захари, каолин, омасляващи, свързващи вещества, дезинтегриращи средства и други в случаите на прахове, хапчета, капсули и таблетки. Поради добрата поносимост, таблетките и капсулите са най-подходящата форма за орално приложение, при която се използват твърди фармацевтични носители. За парентералните състави носителът обикновено включва стерилна вода, поне в голяма степен, макар да е възможно да се включат други ингредиенты, напр. повишаващи разтворимостта. Могат да се получат разтвори за инжектиране, при които носителят включва солев, глюкозен разтвор или смес от тях. Могат да се получат суспензии за инжектиране, като се използват подходящи течни носители, суспендиращи средства и др. подобни. В съставите, подходящи да перкутанно въвеждане, носителят, по желание, включва средство, улесняващо проникването и/или подходящо омокрящо средство, по желание комбинирано с подходящи добавки от какъвто и да е характер в незначителни пропорции, които не причиняват вреда на кожата. Тези добавки могат да улеснят приемането от кожата и/или да са от полза при получаване на желаните състави, които могат да се въвеждат по различни начини, напр. трансдермална лепенка, точково петно, мазило. Присъединителните соли с киселини от формула (I) поради увеличената им водоразтворимост спрямо съответната база, очевидно са по-подходящи за получаване на водни състави. Особено подходящо е приготвянето на посочените по-горе фармацевтични състави да е в единична дозажна форма за лекота на въвеждане

и еднаквост при дозиране. Единична форма за дозиране, както е използвана в описанието и патентните претенции, се отнася до физически отделни единици, подходящи за въвеждане като единични дози, като всяка единица съдържа предварително определено количество от активния ingredient, изчислено да произведе желания терапевтичен ефект в комбинация с желания фармацевтичен носител. В единични форми за дозиране се приготвят таблетки (включително рифелни или таблетки с покритие), капсули, хапчета, пакетчета с прах, кашети, разтвори за инжектиране или суспензии.

Настоящото изобретение се отнася и до метод за третиране на вирусни заболявания при топлокръвни животни, чрез въвеждане на ефикасно антивирусно количество от съединения с формула (I), фармацевтично приемлива присъединителна с киселина сол или тяхна стереоизомерна форма. Специалистите от областта лесно могат да определят ефективното антивирусно количество по представените тук резултати от изпитанията. Като ефективно може да се разглежда количество от 0,1 до 200 mg/kg телесно тегло, и особено от 1 до 50 mg/kg телесно тегло. Подходящо е в някои случаи желаната доза да се дава на две, три, четири или повече части дневно на подходящи интервали. Единичните форми на дозиране например съдържат от 1 до 1000 mg, и по-специално 5 до 200 mg активен ingredient.

Следващите примери на изпълнение илюстрират изобретението без да го ограничават.

Пример 1

а) Към смес от 1,99 тегл.ч. 1-(2-хлор-3-нитрофенил)-1-етанон, 0,84 тегл.ч. натриев хидроген карбонат и 39,5 тегл.ч. метанол се добавят 0,60 тегл.ч. 1,2-етандиамин в аргонова атмосфера. След нагряване с обратен хладник в продължение на 23 h и последващо охлаждане до стайна температура се добавят 1,26 тегл.ч. натриев цианотрихидроборат. Сместа се разбърква 7 h при стайна температура и след това се неутрализира с метанол, наситен със солна киселина. Разбъркването продължава 15 h. Сместа се подкислява с HCl 3N, разбърква се 1/2 h и се концентрира. Остатъкът се разделя между натриев хидроокис 3N и дихлорометан. Органичният слой след това се суши, филтрува и изпарява, като се получава 1,85 тегл.ч. (89,3%) 2,3,4,5-тетрахидро-5-метил-9-нитро-1H-1,4-бензодиазепин (межд.1).

б) При разбъркване към смес от 2,10 тегл.ч. междинно съединение 1, 1,60 тегл.ч. натриев карбонат и 18,8 тегл.ч. N,N-диметилформамид се добавя 1,74 тегл.ч. 1-йодопропан в аргонова атмосфера. Сместа се загрява до 83-89°C за 1 h и се държи при тази температура в продължение на 2 h. След това се изпарява и остатъкът се разпределя между 1,1'-оксибисетан и вода. Органичният слой се суши, филтрува и изпарява до получаване на 2,49 тегл.ч. (99,9%) 2,3,4,5-тетрахидро-5-метил-9-нитро-4-пропил-1H-1,4-бензодиазепин (межд.2).

в) Към охладена (0°C) суспензия от 1,52 тегл.ч. литиево алуминиев хидрид в 44,5 тегл.ч. тетраhydroфуран се добавя на капки разтвор от 2,49 тегл.ч. от междинно съединение 2 в 35,6 тегл.ч. тетраhydroфуран в азотна атмосфера. Сместа се разбърква при 0°C в продължение на 10 min, при стайна температура за 15 min и при кипене на обратен хладник в продължение на 1/2 h. След охлаждане до 0°C, се добавя 1,52 тегл.ч. вода, 1,76 тегл.ч. NaOH 15% и 4,56 тегл.ч. вода. Всичко се разбърква за 2 h при стайна температура и след това се филтрува. Твърдото вещество се нагрива на обратен хладник в тетраhydroфуран за 5 min и отново се филтрува. Събраните филтрати се изпаряват и остатъчното масло се разтваря в дихлорметан. Разтворът се суши, филтрува и изпарява до получаване на 1,86 тегл.ч. (84,8%) 2,3,4,5-тетрахидро-5-метил-4-пропил-1H-1,4-бензодиазепин-9-амин (межд. 3).

Пример 2

а) При разбъркване към суспензия от 414 тегл.ч. 2-бромо-3-нитробензолна киселина в 653 тегл.ч. метилбензол се добавят 440 тегл.ч. тионил хлорид. Всичко се нагрива на обратен хладник за 6 h, охлажда се и се оставя да престои през нощта. Реакционната смес се третира с активен въглен, филтрува се над кизелгур и се изпарява. Остатъчното масло се филтрува и се измива с хексан до получаване на 363 тегл.ч. (81,7%) 2-бромо-3-нитробензоил хлорид (межд 4).

б) Към слабо загрята смес от 37,3 тегл.ч. от междинно съединение 4 и 142 тегл.ч. от 1,1'-оксибисетан се добавя разтвор от 35,0 тегл.ч. $C_2H_5O-Mg-CN(COOC_2H_5)_2$ в 92,3 тегл.ч. 1,1'-оксибисетан в аргонова атмосфера. Загряването продължава 1,5 h. След това се добавя разтвор от 19 тегл.ч. концентрирана сярна киселина в 150 тегл.ч. вода. Органичният слой се отделя,

измива се с NaCl (нас.), изсушава се, филтрува се и се изпарява. Остатъкът се нагрива на обратен хладник за 6 h в смес от 28 тегл.ч. вода, 4,41 тегл.ч. оцетна киселина и 9,75 тегл.ч. концентрирана сярна киселина. След охлаждане, се превръща в база с NaON (3N) и се екстрахира с 1,1'-оксибисетан. Екстрактът се суши, филтрува и изпарява до получаване на 29,9 тегл.ч. (86,9%) 1-(2-бромо-3-нитрофенил)етанон (межд. 5).

в) Към 29,6 тегл.ч. от междинно съединение 5 се добавят 12,9 тегл.ч. натриев карбонат и 486 тегл.ч. 1-бутанол в аргонова атмосфера. Всичко се загрява, докато разтворът стане хомогенен и след това се добавят 9,0 тегл.ч. 1,2-пропан-диамин. След нагриване на обратен хладник за 4 h, реакционната смес се изпарява. Остатъкът се разпределя между дихлорметан и вода. Органичният слой се отделя и филтрува и изпарява. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография (HPLC; силикагел; CH_3COCH_3 /хексан 20:80). Елюиращото средство на желаната фракция се изпарява до получаване на 11,4 тегл.ч. (43,0%) 2,3-дихидро-3,5-диметил-9-нитро-1H-1,4-бензодиазепин (межд. 6).

г) Смес от 11,35 тегл.ч. от междинно съединение 6; 79 тегл.ч. метанол и 3,9 тегл.ч. натриев цианотрихидроборат се разбъркват през цялата нощ на стайна температура в аргонова атмосфера. Добавят се допълнително 0,2 тегл.ч. натриев цианотрихидроборат и малко метанол, наситен със солна киселина. Реакционната смес се подкислява до pH 1 със солна киселина (3N). Разтворителят се изпарява и остатъкът се разтваря в дихлорметан. Този разтвор се мие с 10% K_2CO_3 (акв.), суши се, филтрува се и се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез колонна хроматография (HPLC; силикагел; CH_3COCH_3 /хексан 1:1). Елюиращото средство на желаната фракция се изпарява до получаване на 2,3 тегл.ч. (20,1%) цис-2,3,4,5-тетрахидро-3,5-диметил-9-нитро-1H-1,4-бензодиазепин; т.т. 62,0°C (межд. 7).

д) Към 2,18 тегл.ч. от междинно съединение 7 се добавят последователно 1,6 тегл.ч. натриев карбонат, 1,64 тегл.ч. калиев йодид, 23,5 тегл.ч. N,N-диметилформамид и разтвор от 1,81 тегл.ч. 1-бромо-3-метил-2-бутен в 23,5 части N,N-диметилформамид. След разбъркване през цялата нощ при стайна температура,

реакционната смес се изпарява. Остатъкът се разпределя между дихлорметан и разреден калиево-карбонатен разтвор. Органичният слой се отделя, суши, филтрува се и се изпарява. Остатъкът се превръща в (Е)-2-бутендиоатна (2:1) сол в 2-пропанол. Продуктът се филтрува и суши до получаване на 2,82 тегл.ч. (82,4%) от цис-2,3,4,5-тетрахидро-3,5-диметил-4-(3-метил-2-бутенил)-9-нитро-1Н-1,4-бензо-дiazепин (Е)-2-бутендиоат (2:1); т.т. 128,0°C (межд. 8).

е) Към охладена (ледна баня) смес от 1,73 тегл.ч. литиево-алуминиев хидрид и 44,5 тегл.ч. тетраhydroфуран се добавя бавно разтвор от 3,28 тегл.ч. междинно съединение 8 в 35,6 тегл.ч. тетраhydroфуран в аргонова атмосфера. Всичко се разбърква при 0°C за 1/2 h, при стайна температура за 3 h и при температура на кипене на обратен хладник за 7 h. След охлаждане се добавят бавно 1,7 тегл.ч. вода, 1,7 ml NaOH (3N), 5,1 тегл.ч. вода и 89 тегл.ч. тетраhydroфуран. Сместа се филтрува и утаява със 178 тегл.ч. горещ тетраhydroфуран. Събраните филтрати се изпаряват до получаване на 2,82 тегл.ч. (96,2%) цис-2,3,4,5-тетрахидро-3,5-диметил-1-4-(3-метил-2-бутенил)-1Н-1,4-бензодiazепин-9-амин (межд. 9).

По подобен начин се получават също съединенията:

2,3,4,5-тетрахидро-5-метил-4-(3-метил-2-бутенил)-1Н-1,4-бензодiazепин-9-амин (межд. 10),

транс-2,3,4,5-тетрахидро-3,5-диметил-4-(3-метил-2-бутенил)-1Н-1,4-бензодiazепин-9-амин (межд. 11),

(2,5-транс-2,3,4,5-тетрахидро-2,5-диметил-4-(3-метил-2-бутенил)-1Н-1,4-бензодiazепин-9-амин (межд. 12),

(2,5-цис)-2,3,4,5-тетрахидро-2,5-диметил-4-(3-метил-2-бутенил)-1Н-1,4-бензодiazепин-9-амин (межд. 13).

Пример 3

Към разтвор от 1,34 тегл.ч. 7-хлоро-2,3,4,5-тетрахидро-5-метил-4-(3-метил-2-бутенил)-9-нитро-1Н-1,4-бензодiazепин, получен по начин подобен като междинно съединение 8, в метанол се добавят 0,49 тегл.ч. Raney никел. Към получената суспензия се добавя на капки разтвор на 1,09 тегл.ч. хидразин в малко количество метанол, при температура на кипене на обратен хладник и в аргонова атмосфера. Нагряването на обратен хладник продължава

1,5 h. След охлаждане, катализаторът се филтрува и филтратът се изпарява до получаване на 1,3 тегл.ч. (100%) 7-хлоро-2,3,4,5-тетрахидро-5-метил-4-(3-метил-2-бутенил)-1Н-1,4-бензодiazепин-9-амин (межд. 14).

Пример 4

Към охладена (0°C) суспензия от 1,77 тегл.ч. литиево-алуминиев хидрид в 40,1 тегл.ч. тетраhydroфуран се добавя на капки разтвор на 1,55 тегл.ч. междинно съединение 1 в 44,5 тегл.ч. тетраhydroфуран. Сместа се разбърква за 20 min на стайна температура и за 1 h при температура на кипене на обратен хладник. След охлаждане до 0°C, се добавят 1,8 тегл.ч. вода в 5,34 тегл.ч. тетраhydroфуран, 2,09 тегл.ч. NaOH 15% и 5,4 тегл.ч. вода. Всичко се разбърква за 1 h и след това се филтрува. Твърдото вещество се нагрява на обратен хладник в тетраhydroфуран за 5 min и отново се филтрува. Събраните филтрати се сушат, филтруват и изпаряват. Остатъчното масло се разтваря в 120 тегл.ч. дихлорметан и разтворът се суши, филтрува и смесва с 2,36 тегл.ч. 4-метилморфолин. Всичко се добавя на капки към разтвор от 1,54 тегл.ч. трихлорометил хлороформат в 120 тегл.ч. дихлорметан при 0°C. Сместа се концентрира и, след добавяне на 50 тегл.ч. смес от вода и 1,4-диоксан (85:15), се нагрява на парна баня за 1 h в аргон. Охлажда се до стайна температура, превръща се в база с NH_4OH и се екстрахира с дихлорметан. Екстрактът се суши, филтрува и изпарява. Остатъкът се пречиства чрез хроматография с изпарителна колона (силикагел; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 8:1). Елюиращото средство на желаната фракция се изпарява и остатъкът кристализира из ацетонитрил до получаване на 0,058 тегл.ч. (3,66%) 4,5,6,7-тетрахидро-7-метил-имидазо[4,5,1-j,k][1,4]бензодiazепин-2(1Н) съединение (межд. 15); т.т. 158,7°C.

Пример 5.

Към охладена (0°C) смес от 0,93 тегл.ч. междинно съединение 3; 0,86 тегл.ч. от 4-метил-морфолин и 40 тегл.ч. дихлорметан се добавя на капки разтвор на 0,43 тегл.ч. трихлорометил хлороформат в 20 тегл.ч. дихлорметан в аргонова среда. След разбъркване в продължение на 0,5 h при 0°C, продуктът се екстрахира с разтвор на натриев хидрогенкарбонат. Екстрактът се суши, филтрува и изпарява. Остатъкът се пречиства чрез хроматография с изпарителна колона (силикагел; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 15:1). Елюиращото средство на желаната фрак-

ция се изпарява и остатъкът се разбърква с ацетонитрил до получаване на 0,32 тегл.ч. (61,5%) 4,5,6,7-тетрахидро-7-метил-6-пропилимидазо[4,5,1-jk] [1,4]бензодиазепин-2(1H) съединение (съединение 1); т.т. 124,0°C.

Пример 6.

Към разтвор от 0,93 тегл.ч. от междинно съединение 3; 3,95 тегл.ч. етанол и 1 тегл.ч. вода се добавят 0,32 тегл.ч. калиев хидроокис и, след 8 min, 0,43 тегл.ч. серовъглерод. Сместа се разбърква 10 min на стайна температура и се загрява 1 h при 90°C. След охлаждане до стайна температура, се добавят 5,6 тегл.ч. вода и 0,49 тегл.ч. оцетна киселина. Твърдата част се филтрува и разпределя между разреден амониев хидроокис и дихлорметан. Органичният слой се суши, филтрува и изпарява. Остатъкът се стрива на прах в ацетонитрил и прекристализира из етанол до получаване на 0,28 тегл.ч. (25,2%) 4,5,6,7-тетрахидро-7-метил-6-пропилимидазо[4,5,1-jk] [1,4]бензодиазепин-2(1H)-тион (съединение 2); т.т. 179,1°C.

Пример 7.

Смес от 2,8 тегл.ч. междинно съединение 9; 2,55 тегл.ч. 1,1'-карбонотиобис[1H-имидазол] и 44,5 тегл.ч. тетрахидрофуран се нагряват на обратен хладник с парна баня за 0,5 h в аргонова среда. Реакционната смес се изпарява и остатъкът се разпределя между дихлорметан и вода. Органичният слой се отделя, суши, филтрува и изпарява. Остатъкът се пречиства чрез хроматография с изпарителна ко-

лона (силикагел; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99:1). Елюиращото средство на желаната фракция се изпарява и остатъкът кристализира из етанол. Продуктът се филтрува и суши до получаване на 1,08 тегл.ч. (33,2%) цис-4,5,6,7-тетрахидро-5,7-диметил-6-(3-метил-2-бутенил)имидазо[4,5,1-jk] [1,4]бензодиазепин-2(1H)тион; т.т. 138,3°C (съед. 5).

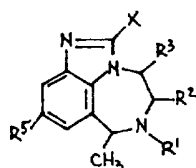
Пример 8.

Разтвор от 0,71 тегл.ч. от междинно съединение 14; 0,45 тегл.ч. 1,1'-карбонилбис-1[1H-имидазол] и 22,3 тегл.ч. тетрахидрофуран се разбъркват в продължение на 1,5 h при температура на кипене на обратен хладник и през нощта при стайна температура. Реакционната смес се изпарява и остатъкът се разтваря в етилацетат. Разтворът се измива последователно с вода (2x), разредена оцетна киселина, вода (2x) и NaCl (нас.) и след това се суши, филтрува и изпарява. Остатъкът се пречиства чрез хроматография с изпарителна колона (силикагел; хексан/ $\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$ 3:1). Елюиращо средство на желаната фракция се изпарява и остатъкът кристализира из ацетонитрил. Продуктът се филтрува и суши до получаване на 0,36 тегл.ч. (47,1%) 9-хлоро-4,5,6,7-тетрахидро-7-метил-6-(3-метил-2-бутенил)имидазо[4,5,1-jk] [1,4]бензодиазепин-2(1H) съединение; т.т. 138,7°C (съед. 9).

Всички останали съединения, изброени в таблица 1, се получават съгласно методиката, описана в примера, посочен в колоната с Пр. №.

Пример 9.

Таблица 1



Съед. №	Пр. №	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	Физически данни
1	5	OH	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	H	H	H	т.т. 124°C
2	6	SH	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	H	H	H	т.т. 179,1°C
3	6	SH	-CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	H	H	H	т.т. 192,4°C
4	5	OH	-CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	H	H	H	т.т. 108,8°C
5	7	SH	-CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	т.т. 138,3°C/цис
6	7	SH	-CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	т.т. 138,8°C/транс
7	7	SH	-CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	H	CH ₃	H	т.т. 191,4°C/транс

8	7	SH	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$	H	CH_3	H	т.т. 185,2°C/цис
9	8	OH	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$	H	H	Cl	т.т. 138,7°C
10	7	SH	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$	H	H	Cl	т.т. 197,4°C
11	8	OH	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$	CH_3	H	H	цис
12	8	OH	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$	CH_3	H	H	транс
13	5	NHCH_3	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$	CH_3	H	H	
14	5	NHOH	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$	CH_3	H	H	

За *in vitro* оценка на анти-HIV-агентите се използва бърз, чувствителен автоматизиран метод за анализ. Една HIV-1 линия на трансформирани Т4-клетки, посочена по-горе /5/ като силно възприемчива и податлива на HIV-инфекция, служи за клетъчна линия - мишена. Потискането на индуцирания от HIV цитопатичен ефект се използва като еквивалентна точка. Жизнеността на HIV- и макетно-инфектираните клетки се преценява спектрофотометрично посредством *in situ* редукция на 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолов бромид (MTT). 50%-ната цитотоксична доза (CD_{50} в $\mu\text{g/ml}$) се определя като концентрация на съединението, което намалява поглъщането на моделно-инфектираната контролна проба с 50%. Постигнатата процентна защита чрез съединението в инфектирани с HIV клетки се изчислява по следната формула:

$$\frac{(\text{OD}_{\text{T}})_{\text{HIV}} - (\text{OD}_{\text{C}})_{\text{HIV}}}{(\text{OD}_{\text{C}})_{\text{MOD}} - (\text{OD}_{\text{C}})_{\text{HIV}}} \quad \text{изразено в \%},$$

в която $(\text{OD}_{\text{T}})_{\text{HIV}}$ представлява оптичската плътност, измерена при дадена концентрация от изпитваното съединение при инфектирани с HIV-клетки; $(\text{OD}_{\text{C}})_{\text{HIV}}$ е оптичската плътност, измерена за контролните нетретиранни инфектирани с HIV-клетки; $(\text{OD}_{\text{C}})_{\text{MOD}}$ е оптичската плътност, измерена за контролните нетретиранни моделно-инфектирани клетки; всички стойности на оптическа плътност се определят при 540 nm. Дозата, постигаща 50% защита, съгласно горната формула, се дефинира като 50% ефективна доза (ED_{50} в $\mu\text{g/ml}$). Съотношението на CD_{50} към ED_{50} се определя като индекс за селективност (SI).

Таблица 2.

50% цитотоксична (CD_{50}), 50% ефективна доза (ED_{50}) и индекс за селективност (SI).

Съед. №	CD_{50} ($\mu\text{g/ml}$)	ED_{50} ($\mu\text{g/ml}$)	SI
2	129	0,5	258
3	177	0,1	1770
5	23	0,24	96
6	23	0,0048	4838

Пример 10. Капки за орално приложение

500 g от А.І. се разтварят в 0,5 l 2-хидроксипропанова киселина и 1,5 l полиетиленгликол при 60 ~ 80°C. След охлаждане до 30 ~ 40°C се добавят 35 l полиетиленгликол и сместа се разбърква добре. След това се добавя разтвор на 1750 g натриев захарин в 2,5 l пречистена вода и, докато се разбърква, се добавят 2,5 l кокосова подправка и полиетиленгликол q.s. до обем от 50 l, при условие, че разтворът за орално приложение съдържа 10 mg/ml А.І. Полученият разтвор се пълни в подходящи съдове. (А.І.=активна съставка).

Пример 11. Разтвор за орално приложение

9 g метил 4-хидроксибензоат и 1 g пропилен 4-хидроксибензоат се разтварят в 4 l кипяща пречистена вода. В 3 l от този разтвор се разтварят най-напред 10 g 2,3-дихидроксипропандионова киселина и след това 20 g А.І. Последният разтвор се комбинира с останалата част от първия разтвор и 12 l 1,2,3-пропантриол и се добавят 3 l сорбитол 70%-ен разтвор. 40 g натриев захарин се разтварят в 0,5 l вода

и се добавят 2 ml есенция от малина и 2 ml от цариградско грозде. Последният разтвор се комбинира с първия, добавя се q.s. вода до обем от 20 l, при условие, че разтворът за орално приложение включва 5 mg от активния компонент на чаена лъжичка (5 ml). Полученият разтвор се пълни в подходящи съдове.

Пример 12. Капсули

20 g A.I., 6 g натриев лаурилсулфат, 56 g нишесте, 56 g лактоза, 0,8 g колоиден силициев двуокис, и 1,2 g магнезиев стеарат се разбъркват енергично. Получената смес след това се пълни в 1000 подходящо втвърдени желатинови капсули, съдържащи всяка 20 mg от активния компонент.

Пример 13. Таблетки с покритие

Приготовление на сърцевината на таблетката

Смес от 100 g A.I., 570 g лактоза и 200 g нишесте се смесват добре и след това се овлажняват с разтвор от 5 g натриев додецилсулфат и 10 g поливинилпиролidon (Kollidon-K 90[®]) в около 200 ml вода. Мократа прахова смес се пресява, суши и пресява отново. След това се добавят 100 g микрокристална целулоза (Avicel[®]) и 15 g хидрогенирано растително масло (Sterotex[®]). Всичко се смесва добре и се пресува в таблетки, при което се получават 10.000 таблетки, всяка от които съдържа 10 mg от активната съставка.

Покритие

Към разтвор от 10 g метилцелулоза (Methocel 60 HG[®]) в 75 ml денатуриран етанол се добавя разтвор от 5 g етилцелулоза (Ethocel 22 cps (=цикли в сек.)[®]) в 150 ml дихлорметан. След това се добавят 75 ml дихлорметан и 2,5 ml 1,2,3-пропантриол. 10 g полиетиленгликол се стопяват и разтварят в 75 ml дихлорметан. Последният разтвор се добавя към първия и след това се добавят 2,5 g магнезиев октадеканоат, 5 g поливинилпиролidon и 30 ml концентрирана цветна суспензия (Opaspray K-1-2109[®]) и сместа се хомогенизира. Сърцевината на таблетката се покрива с така получената смес в апарат за нанасяне на покритие.

Пример 14. Разтвор за инжектиране

1,8 g метил 4-хидроксибензоат и 0,2 g пропил 4-хидроксибензоат се разтварят в около 0,5 l кипяща вода за инжекции. След охлаждане до около 50°C се добавят с разбъркване 4 g млечна киселина, 0,05 g пропиленг-

ликол и 4 g A.I. Разтворът се охлажда до стайна температура и се допълва с вода за q.s. ad инжектиране 1 l, което дава разтвор, включващ 4 mg/ml A.I. Разтворът се стерилизира чрез филтруване (U.S.P. XVII p.811) и се пълни в стерилни съдове.

Пример 15. Супозитории

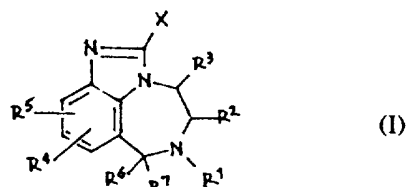
3 g A.I. се разтварят в разтвор от 3 g 2,3-дихидроксипутандионова киселина в 25 ml полиетиленгликол 400. 12 g повърхностно активно вещество (SPAN[®]) и триглицериди (Witepsol 555[®]) q.s, ad 300 g се стопяват. Последната смес се смесва добре с първия разтвор. така получената смес се излива в калъпи при температура от 37-38°C за образуване на 100 свещички, всяка от които съдържа 30 mg/ml A.I.

Пример 16. Разтвор за инжектиране

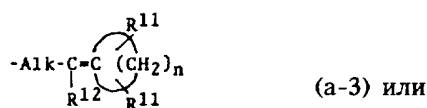
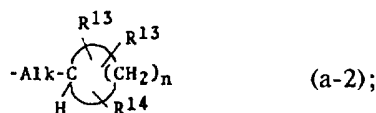
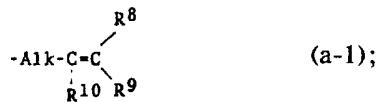
60 g от активната съставка и 12 g бензилалкохол се смесват добре и се добавя q.s. ad 1 l сусамово масло. Получава се разтвор, съдържащ 60 mg/ml активен компонент. Разтворът се стерилизира и пълни в стерилни съдове.

Патентни претенции

1. Съединение с обща формула



негова фармацевтично приемлива присъединителна с киселина сол или нейна стереохимична изомерна форма, където R¹ е C₁₋₆ алкил по желание заместен с арил; C₃₋₆ алкилинил; C₃₋₆ циклоалкил; или радикал с формула:



Alk е C_{1-6} алкандиил; R^8 и R^9 , независимо един от друг означават водород, хало, C_{3-6} циклоалкил, трифлуорометил, 2,2,2-трифлуороетил, C_{1-4} алкил, по желание, заместени с C_{1-4} алкилокси; R^{10} е водород, хало или C_{1-4} алкил; всеки R^{11} означава самостоятелно водород или C_{1-4} алкил; или двата R^{11} , взети заедно, могат да образуват C_{1-6} алкандилов радикал; R^{12} е водород, хало или C_{1-4} алкил; n е 2, 3, 4, 5 или 6; всеки R^{13} е самостоятелно водород или C_{1-4} алкил; или двата R^{13} , взети заедно, могат да образуват C_{1-6} алкандилов радикал; R^{14} е водород или C_{2-6} алкенил; m е 0, 1 или 2; R^{15} е C_{1-6} алкил, арил, арилметил, C_{3-6} циклоалкил или (C_{3-6} циклоалкил) C_{1-4} алкил; R^2 е водород или C_{1-6} алкил; R^3 е водород или C_{1-6} алкил; R^4 и R^5 независимо един от друг, означават водород, C_{1-6} алкил, хало, циано, нитро, трифлуорометил, хидрокси, C_{1-6} алкилокси, amino, моно- или ди(C_{1-6} алкил) amino, C_{1-6} алкилкарбониламино или арилкарбониламино; R^6 е C_{1-6} алкил; R^7 е водород или C_{1-6} алкил; X е OH, SH или $NR^{16}R^{17}$; R^{16} е водород, C_{1-6} алкил, арил, циано, хидрокси, amino, нитро, C_{1-6} алкилоксикарбонил, C_{1-6} алкилкарбонил, C_{1-6} алкилсулфонил или арилсулфонил; R^{17} е водород, C_{1-6} алкил или арил; и всеки арил е фенил, по желание, заместен с 1 до 3 заместителя, независимо избрани от C_{1-6} алкил, хало, хидрокси, C_{1-6} алкилокси, amino, нитро и трифлуорометил.

2. Съединение съгласно претенция 1, при което R^1 е C_{1-6} алкил, C_{3-6} алкенил, C_{3-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил или C_{1-6} алкил, заместен с арил, или C_{3-6} циклоалкил; R^4 и R^5 , всеки поотделно, са водород, C_{1-6} алкил, хало, циано, нитро, трифлуорометил, хидрокси, C_{1-6} алкилокси, amino или моно- или ди(C_{1-6} алкил) amino и R^7 е водород.

3. Съединение съгласно претенция 1, при което R^1 е C_{1-6} алкил, по желание, заместен с арил; C_{3-6} алкинил или радикал с формула (a-1), (a-2) или (a-3); R^4 и R^5 , всеки поотделно, са водород, C_{1-6} алкил, хало, циано, нитро, трифлуорометил, хидрокси или C_{1-6} алкилокси.

4. Съединение съгласно претенция 3, при което R^1 е C_{3-6} алкил или радикал с формула (a-1) или (a-3); R^5 е водород; R^6 е C_{1-4} алкил; R^7 е водород.

5. Съединение съгласно претенция 4, при което R^2 и R^3 са поотделно водород или метил; X е OH, SH; или X е $NR^{16}R^{17}$ и R^{17} е водород.

6. Съединение съгласно претенция 5, при което X е OH или SH; R^1 е C_{3-6} алкил или радикал с формула (a-1), като R^8 и R^9 , всеки поотделно означават C_{3-6} циклоалкил, трифлуороме-

тил или C_{1-4} алкил; или радикал с формула (a-2); R^{12} е водород или C_{1-4} алкил; или радикал с формула (a-3) и n е 2 или 3.

7. Съединение съгласно претенция 6, при което R^1 е пропил; метилциклопропил, по избор, заместен с една или две метилни групи и/или 2-метилпропенилгрупа; метилциклобутил; 2-пропенил; 2-бутенил; 2-метил-2-бутенил; 3-метил-2-бутенил, 2,3-диметил-2-бутенил или 3-етил-2-пентенил; R^4 е водород, метил или хлор; R^6 е метил.

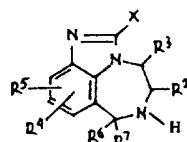
8. Съединение съгласно претенция 1, при което съединението е транс-4,5,6,7-тетрахидро-5,7-диметил-6-(3-метил-2-бутенил)имидазо[4,5,1-jk][1,4]бензодиазепин-2(1H)-тион.

9. Фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че включва фармацевтично приемлив носител и като активна съставка терапевтично ефективно количество от съединение, съгласно коя и да е от претенции 1 до 8.

10. Метод за получаване на фармацевтичен състав съгласно претенция 9, характеризиращ се с това, че терапевтично ефективно количество от съединение съгласно коя да е от претенции 1 до 8 се хомогенизира с фармацевтичния носител.

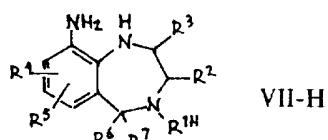
11. Използване на съединение съгласно коя да е от претенции 1 до 8 като лекарствено средство.

12. Съединение с обща формула:

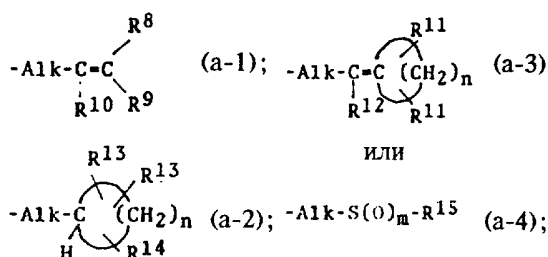


негова фармацевтично приемлива присъединителна с киселина сол или нейна стереохимична изомерна форма, в която R^2 е водород или C_{1-6} алкил; R^3 е водород или C_{1-6} алкил; R^4 и R^5 всеки поотделно е водород, C_{1-6} алкил, хало, циано, нитро, трифлуорометил, хидрокси, C_{1-6} алкилокси, amino, моно- или ди(C_{1-6} алкил) amino, C_{1-6} алкилкарбониламино или арилкарбониламино; R^6 е C_{1-6} алкил; R^7 е водород или C_{1-6} алкил; X е OH, SH или $NR^{16}R^{17}$; R^{16} е водород, C_{1-6} алкил, арил, циано, хидрокси, amino, нитро, C_{1-6} алкилоксикарбонил, C_{1-6} алкилкарбонил, C_{1-6} алкилсулфонил или арилсулфонил; R^{17} е водород, C_{1-6} алкил или арил; и всеки арил е фенил, по желание, заместен с 1 до 3 заместителя, независимо избрани от C_{1-6} алкил, хало, хидрокси, C_{1-6} алкилокси, amino, нитро и трифлуорометил.

13. Съединение с формула:



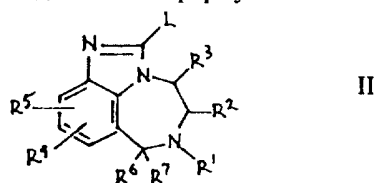
негова присъединителна с киселина сол или нейна стереохимична изомерна форма, в която R^{1H} е водород, C_{1-6} алкил, по избор, заместен с арил; C_{3-6} алкинил; C_{3-6} циклоалкил; или радикал с формула:



Alk е C_{1-6} алкандиил; R^8 и R^9 са поотделно водород, хало, C_{3-6} циклоалкил, трифлуоро-метил, 2,2,2-трифлуороетил, C_{1-4} алкил по избор заместени с C_{1-4} алкилокси; R^{10} е водород, хало или C_{1-4} алкил; всеки R^{11} е самостоятелно водород или C_{1-4} алкил; или двата R^{11} взети заедно, могат да образуват C_{1-6} алкандилов радикал; R^{12} е водород, хало или C_{1-4} алкил; n е 2,3,4,5 или 6; всеки R^{13} поотделно означава водород или C_{1-4} алкил; или двата R^{13} взети заедно, могат да образуват C_{1-6} алкандилов радикал; R^{14} е водород или C_{2-6} алкенил; m е 0, 1 или 2; R^{15} е C_{1-6} алкил, арил, арилметил, C_{3-6} циклоалкил или (C_{3-6} циклоалкил) C_{1-4} алкил; R^2 е водород или C_{1-6} алкил; R^3 е водород или C_{1-6} алкил; R^4 и R^5 всеки поотделно е водород, C_{1-6} алкил, хало, циано, нитро, трифлуорометил, хидрокси, C_{1-6} алкилокси, amino, моно- или ди(C_{1-6} алкил)амино, C_{1-6} алкилкарбониламино или арилкарбониламино; R^6 е C_{1-6} алкил; R^7 е водород или C_{1-6} алкил; всеки арил е фенил, по желание, заместен с 1 до 3 заместителя, независимо избрани от C_{1-6} алкил, хало, хидрокси, C_{1-6} алкилокси, amino, нитро и трифлуорометил.

14. Метод за получаване на съединение съгласно коя да е от претенции 1 до 8, характеризиращ се с това, че:

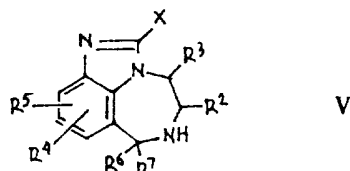
а) 4,5,6,7-тетрахидроимидазо [4,5,1-jk] [1,4] бензодиазепин с формула:



в която R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^7 са определени при формула (I), а L е реакционноспо-

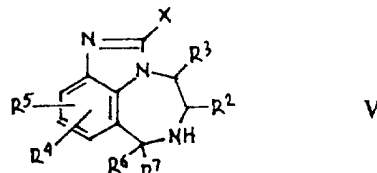
собна група, взаимодейства с реактив с формула B-X (III), където X е както е дефиниран във формула (I), в реакционноинертен разтворител или в присъствие на излишък от реактива с формула (III), по желание, в реакционноинертен разтворител;

б) междинно съединение с формула

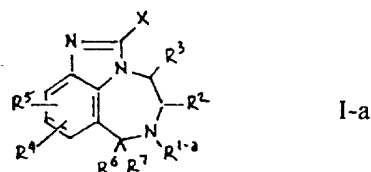


където R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 и X са както са дефинирани във формула (I) се подлага на N-алкилиране с реактив с формула R^1 -W (IV), в която W-представява реакционноспособна група, а R^1 е както е дефиниран във формула (I), в реакционноинертен разтворител;

в) междинно съединение с формула:

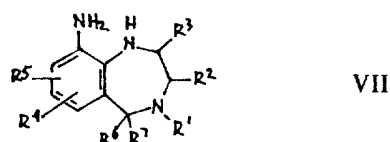


в която R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 и X са както са дефинирани във формула (I), се подлага на редуктивно N-алкилиране с кетон или алдехид с формула $R^{1-b}=O$ (IV), в която R^{1-b} представлява бивалентен радикал, произхождащ от R^{1-a} -H, където два водородни атома се заместват с $=O$, а R^{1-a} представлява C_{1-6} алкил, по желание, заместен с арил; C_{3-6} циклоалкил или радикал с формула (a-3); в реакционноинертен разтворител, като се получава съединение с формула:

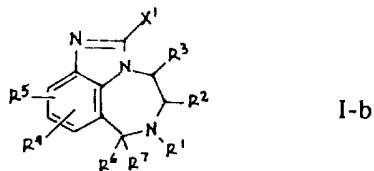


в която R^{1-a} е C_{1-6} алкил, по желание, заместен с арил; C_{3-6} циклоалкил или радикал с формула (a-3) както е дефиниран във формула (I), а въглеродният атом на R^{1-a} в съседство с азотния атом, носещ R^{1-a} съдържа поне един водороден атом;

г) 9-амино-2,3,4,5-тетрахидро-1H-1,4-бензодиазепин с формула:

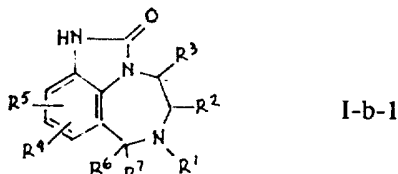


в която R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^7 , са както са определени във формула (I), се кондензира с реактив с формула $L^1-C(=X^2)-L^1$ в която L^1 е реакционна група, а X^2 е $=O$, $=S$ или $=NR^{16}$, а R^{16} е както е дефиниран във формула (I), в реакционноинертен разтворител, като се получава съединение с формула:

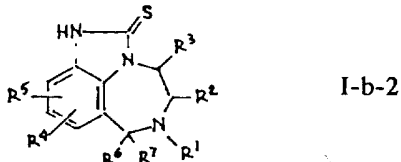


в която X^1 е OH , SH или NHR^{16} ;

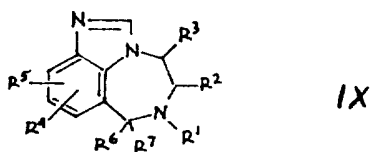
д) съединение с формула:



в която R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^7 , са както са определени във формула (I), се подлага на тиониране с 2,4-бис(4-метокси-фенил)-1,3-дитио-2,4-дифосфетан-2,4-дисулфид или фосфорен пентасулфид в реакционноинертен разтворител, като се получава съединение с формула:



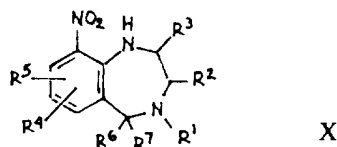
е) тетрахидроимидазо [4,5,1-jk] [1,4] бензодиазепин с формула:



в която R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^7 , са както са определени във формула (I), взаимо-

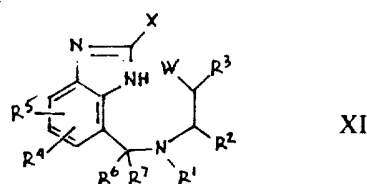
действа с елементарна сяра при повишена температура, което дава съединение с формула (I-b-2);

ж) 9-нитробензодиазепин с формула:



в която R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^7 , са както са определени във формула (I), се редуцира и тиокарбонира в присъствие на сулфид на алкален метал или сероводород, и серовъглерод, което дава съединение с формула (I-b-2);

з) бензимидазол с формула



в която R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 и X , са както са определени във формула (I) се циклизира, а W представлява реакционна група, в реакционноинертен разтворител, и, по желание, съединенията с формула (I) се превръщат в терапевтично активна форма на нетоксична присъединителна с киселина сол чрез третиране с киселина; или обратно, киселина сол се превръща в свободна база с основа; и/или се получават техните стереохимични изомерни форми.

Литература

1. Eur.J.Med.Chem. 1978, 13, 53-59.
2. EP-A-0,336,466.
3. Nature, 343, 470 (1990).
4. Pure Appl. Chem. 1976, 45, 11-30.
5. Koyanagi et al., Int.J.Cancer, 36, 445-451, 1985.

Издание на Патентното ведомство на Република България
1113 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: Р.Йовович

Редактор: Е.Синкова

Пор. 37724

Тираж: 40 ЗС