

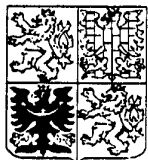
# PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

# 279 900

ČESKÁ  
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2065-91**

(22) Přihlášeno: 04. 07. 91

(30) Právo přednosti:  
06. 07. 90 US 90/549349

(40) Zveřejněno: 18. 03. 92

(47) Uděleno: 01. 06. 95

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 16. 08. 95

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>:

**C 07 D 487/04**

**A 61 K 31/55**

// (C 07 D 487/04,

C 07 D 243:14, C 07 D 235:26,

C 07 D 235:28)

(73) Majitel patentu:

Janssen Pharmaceutica N.V., Beerse, BE;

(72) Původce vynálezu:

Kukla Michael Joseph, Maple Glen, PA, US;

Breslin Henry Joseph, Lansdale, PA, US;

Raeymaekers Alfons Herman Margaretha,  
Beerse, BE;

Van Gelder Josephus Ludovicus Hubertus,  
Kasterlee, BE;

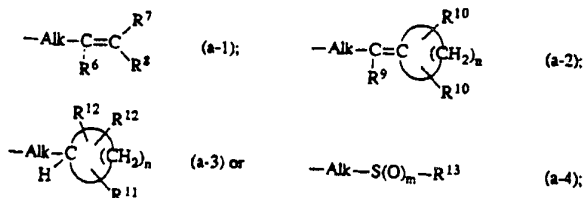
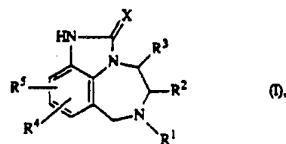
Janssen Paul Adriaan Jan, Vosselaar, BE;

(54) Název vynálezu:

**Tetrahydroimidazo/1,4/benzodiazepin-2-(thi)ony, způsob jejich výroby a antivirální přípravky na jejich bázi**

(57) Anotace:

Nové tetrahydroimidazo/1,4/benzodiazepin-2-(thi)ony obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami a stereochemicky isomerní formy, kde X představuje kyslík nebo síru, R<sup>1</sup> představuje zbytek vzorce a-1, a-2, a-3 nebo a-4, R<sup>2</sup> představuje vodík nebo C<sub>1</sub>-alkyl, R<sup>3</sup> představuje vodík nebo C<sub>1</sub>-alkyl, každý ze symbolů R<sup>4</sup> a R<sup>5</sup> nezávisle představuje vodík, C<sub>1</sub>-alkyl, halogen, kyano, nitro, trifluormethyl, hydroxy, C<sub>1</sub>-alkoxy, amino, mono- nebo di (C<sub>1</sub>-alkyl)amino, C<sub>1</sub>-alkylkarbonylamino nebo arylkarbonylamino, vykazují antivirální účinnost. Dále je popsáno několik alternativ způsobů jejich výroby a farmaceutické přípravky na jejich bázi.



Tetrahydroimidazo/1,4/benzodiazepin-2-(thi)ony, způsob jejich výroby a antivirální přípravky na jejich bázi

### Oblast techniky

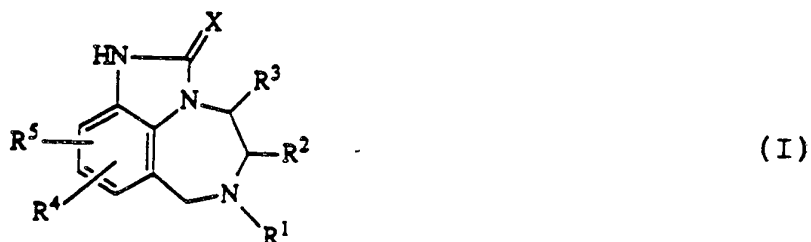
Vynález se týká tetrahydromidazo/1,4/benzodiazepin-2-(thi)onů, způsobu jejich výroby a antivirálních přípravků na jejich bázi.

### Dosavadní stav techniky

V J. Med. Chem. 1978, 13, 53-59 jsou popsány tři tetrahydroimidazo/4,5,1-jk//1,4/benzodiazepiny. V EP-A-0,336,466, publikované 11 října 1989, jsou popsány antivirální tetrahydroimidazo/1,4/benzodiazepinony. V Nature 1990, 343, 470 jsou popsány stejné tetrahydroimidazo/1,4/benzodiazepinony a několik odpovídajících thionů.

### Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou tetrahydromidazo/1,4/benzodiazepin-2-(thi)ony obecného vzorce I

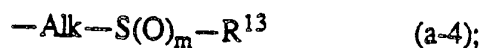
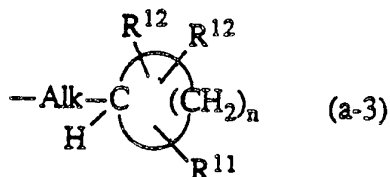
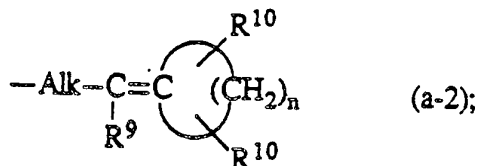
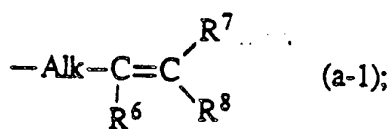


a jejich farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami a jejich stereochemicky izomerní formy,

kde

X představuje kyslík nebo síru,

R<sup>1</sup> představuje zbytek vzorce a-1, a-2, a-3 nebo a-4



Alk představuje alkandiylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

R<sup>6</sup> představuje vodík, halogen nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

- $R^7$  a  $R^8$  nezávisle představuje vždy vodík, halogen, cykloalkyl se 3 až 6 atomy uhlíku, trifluormetyl, 2,2,2-trifluormetyl, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, popřípadě substituovaný alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku;
- $R^9$  představuje vodík, halogen nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku;
- $R^{10}$  představuje vždy atom vodíku nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž jednotlivé zbytky  $R^{10}$  jsou na sobě nezávislé; nebo oba zbytky  $R^{10}$  mohou dohromady tvořit alkandiylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;
- $n$  znamená číslo 2, 3, 4, 5 nebo 6;
- $R^{11}$  představuje vodík nebo alkenyl se 2 až 6 atomy uhlíku;
- $R^{12}$  představuje vodík nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž jednotlivé zbytky  $R^{12}$  jsou na sobě nezávislé; nebo oba zbytky  $R^{12}$  mohou dohromady tvořit alkandiylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;
- $m$  znamená číslo 0, 1 nebo 2;
- $R^{13}$  představuje alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, aryl, arylmetyl, cykloalkyl se 3 až 6 atomy uhlíku nebo cykloalkylalkyl se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části;
- $R^2$  představuje vodík nebo alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku;
- $R^3$  představuje vodík nebo alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku;
- $R^4$  a  $R^5$  nezávisle představuje vždy vodík, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, halogen, kyano, nitro, trifluormetyl, hydroxy, alkoxy s 1 až 6 atomy uhlíku, amino, mono- nebo dialkylamino s 1 až 6 atomy uhlíku v každém z alkylových zbytků, alkylkarbonylamino s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části nebo arylkarbonylamino; a

pod pojmem aryl se rozumí fenyl, popřípadě substituovaný 1 až 3 substituenty, které jsou nezávisle zvoleny ze souboru, zahrnujícího alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, halogen, hydroxy, alkoxy s 1 až 6 atomy uhlíku, amino, nitro a trifluormetyl;

přičemž, když  $R^4$  a  $R^5$  jsou odlišné od alkylkarbonylaminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, nebo arylkarbonylaminoskupiny, pak  $R^1$  je odlišný od alkenylskupiny se 3 až 6 atomy uhlíku, a cykloalkylalkylskupiny se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou existovat v tautomerních formách. Tyto tautomerní formy sice nejsou explicitně uvedeny ve shora uvedeném vzorci, ale nicméně spadají do rozsahu tohoto vý-  
nálezu.

Ve shora uvedených definicích se pojmu halogen používá jako generického označení pro fluor, chlor, brom a jod; pod pojmem alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku se rozumějí nasycené uhlovodíkové zbytky s přímým nebo rozvětveným řetězcem, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, jako je například metyl, etyl, propyl, 1-metyletyl, butyl, 1-metylpropyl, 2-metylpropyl, 1,1-dimetyletyl apod.; pod pojmem alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku se rozumějí skupiny, uvedené jako příklady významu alkyly s 1 až 4 atomy uhlíku a jejich vyšší homology, obsahující 5 až 6 atomů uhlíku; pod pojmem alkandiylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku se rozumějí dvojmocné uhlovodíkové zbytky s přímým nebo rozvětveným řetězcem, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, jako je například 1,2-etandiyl, 1,3-propandiyl, 1,4-butandiyl, 1,5-pentandiyl, 1,6-hexandiyl a jejich rozvětvené izomery; pod pojmem alkenylskupiny se 2 až 6 atomy uhlíku se rozumějí uhlovodíkové zbytky s přímým nebo rozvětveným řetězcem, obsahující jednu dvojnou vazbu a 2 až 6 atomů uhlíku, jako je například etenyl, 2-propenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 2-metyl-2-propenyl, pentenyl, hexenyl apod.; pod pojmem alkenyl se 3 až 6 atomy uhlíku se rozumějí uhlovodíkové zbytky s přímým nebo rozvětveným řetězcem, obsahující jednu dvojnou vazbu a 3 až 6 atomů uhlíku, jako je například 2-propenyl, 2-metyl-2-propenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 2-metyl-2-butenyl, 3-metyl-2-butenyl, 4-pentenyl, 5-hexenyl apod.; pod pojmem alkinyl se 3 až 6 atomy uhlíku se rozumějí uhlovodíkové zbytky s přímým nebo rozvětveným řetězcem, obsahující trojnou vazbu a 3 až 6 atomů uhlíku, jako je například 2-propinyl, 2-butinyl, 3-butinyl, pentinyl, hexinyl apod.; pod pojmem cykloalkyl se 3 až 6 atomy uhlíku se rozumí cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl a cyklohexyl.

Pokud  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  a  $R^{12}$  ve zbytcích vzorce a-2 a a-3 představuje jiný zbytek než vodík, rozumí se tím, že je tímto zbytkem nahrazen atom vodíku seskupení  $-(CH_2)_n-$  nebo  $-CH-$ , obsažených v těchto zbytcích.

V závislosti na druhu různých substituentů mohou sloučeniny obecného vzorce I obsahovat několik asymetrických atomů uhlíku. Pokud není uvedeno nebo naznačeno jinak, rozumí se pod chemickými názvy jednotlivých sloučenin vždy směsí všech možných stereochemicky izomerních forem, přičemž tyto směsi obsahují všechny diastereomery a enantiomery základní molekulární struktury. Absolutní konfigurace každého chirálního centra může být popsána stereochemickými deskriptory R a S. Stereochemicky izomerní formy sloučenin obecného vzorce I přirozeně spadají do rozsahu tohoto vynálezu.

Čisté stereochemicky izomerní formy sloučenin obecného vzorce I je možno získávat postupy, které jsou v tomto oboru známé. Diastereoizomery je možno dělit fyzikálními separačními postupy, jako technikou selektivní krystalizace a chromatografie, například protiproudovou distribucí, kapalinovou chromatografií apod. Enantiomery je možno od sebe oddělovat selektivní krystalizací jejich diastereomerních solí s opticky aktivními kyselinami. Čisté stereochemicky izomerní formy je také možno získávat z odpovídajících čistých stereochemicky izomerních forem příslušných výchozích látek, za předpokladu, že reakce probíhá stereospecificky.

Sloučeniny obecného vzorce I mají bázičké vlastnosti a je proto možno je převádět na terapeuticky účinné netoxické adiční soli s kyselinami zpracováním s příslušnými kyselinami, jako například anorganickými kyselinami, jako je kyselina chlorovodíková, bromovodíková apod., kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina fosforečná apod.; nebo organickými kyselinami, jako je například kyselina octová, propanová, hydroxyoctová, 2-hydroxypropanová, 2-oxopropanová, etandiová, propandiová, butandiová, (Z)-2-butandiová, (E)-2-butandiová, 2-hydroxybutandiová, 2,3-dihydroxybutandiová, 2-hydroxy-1,2,3-propantrikarboxylová, metansulfonová, etansulfonová, benzensulfonová, 4-metylbenzensulfonová, cyklohexansulfamová, 2-hydroxybenzoová, 4-amino-3-hydroxybenzoová a podobnými kyselinami. Naopak sůl je možno převádět působením alkálie na volnou bázi. Pojem farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami zahrnuje také solváty sloučenin obecného vzorce I a i tyto solváty spadají do rozsahu tohoto vynálezu. Jako příklady takových solvátů je možno uvést hydráty, alkoholáty apod.

Zajímavými sloučeninami, které spadají do rozsahu tohoto vynálezu, jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde  $R^4$  a  $R^5$  nezávisle představuje vždy vodík, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, halogen, kyano, nitro, trifluormetyl, hydroxy, alkoxy s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo alkykarbonylamino s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části.

Z těchto sloučenin jsou ještě zajímavější sloučeniny, v nichž  $R^1$  představuje zbytek vzorce a-1 nebo a-3 a/nebo  $R^5$  představuje vodík.

Z těchto zajímavějších sloučenin jsou obzvláště zajímavé ty sloučeniny, v nichž  $R^1$  představuje zbytek vzorce a-1, kde  $R^6$  znamená vodík,  $R^7$  a  $R^8$  znamená vždy alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku a/nebo  $R^2$  a  $R^3$  představuje vodík nebo metyl a/nebo  $R^4$  představuje vodík, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, halogen, nebo alkykarbonylamino s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části.

První konkrétní podskupinu shora uvedených skupin sloučenin tvoří ty sloučeniny, v nichž X představuje kyslík.

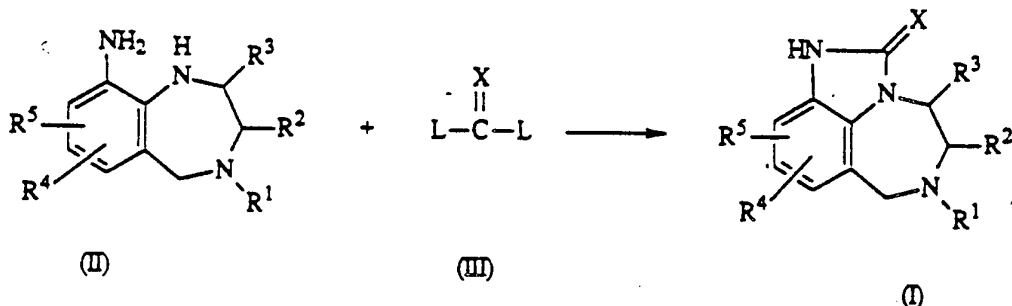
Druhou konkrétní podskupinu shora uvedených skupin sloučenin tvoří ty sloučeniny, v nichž X představuje síru.

Jako významné sloučeniny, spadající do shora uvedených podskupin, je možno uvést sloučeniny, v nichž  $R^1$  představuje zbytek vzorce a-1, kde  $R^7$  a  $R^8$  nezávisle představuje vždy cykloalkyl se 3 až 6 atomy uhlíku, trifluormetyl nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku; nebo  $R^1$  představuje zbytek vzorce a-3, kde n znamená číslo 2 nebo 3; a atom uhlíku nesoucí zbytek  $R^2$  má (S)-konfiguraci.

Z těchto významných sloučenin je možno jako ještě významnější sloučeniny, v nichž  $R^7$  a  $R^8$  nezávisle představuje vždy alkyl s 1 až 3 atomy uhlíku; a/nebo  $R^{11}$  a  $R^{12}$  představuje vždy

atom vodíku. Vůbec nejzajímavější sloučeninou je (+)-(S)-8-chlor-6-(3-etyl-2-pentenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-5-metylimidazo/4,5,1-jk//1,4/benzodiazepin-2(1H)-thion.

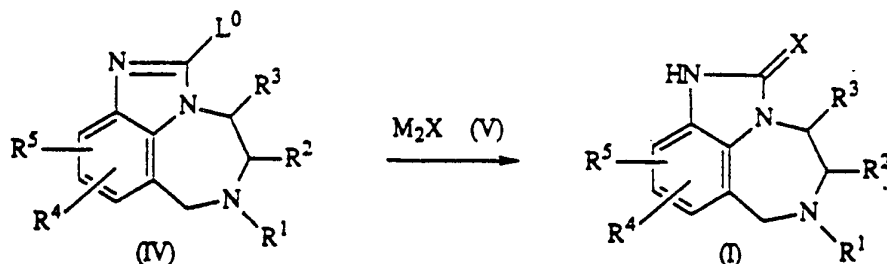
Sloučeniny obecného vzorce I je možno obecně připravovat kondenzací 9-amino-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepinu obecného vzorce II s reakčním činidlem obecného vzorce III, kde L představuje vhodnou odstupující skupinu, jako je například halogen, například chlor nebo brom.



Jako vhodná činidla obecného vzorce III je například možno uvést močovinu, dialkylkarbonát s 1 až 6 atomy uhlíku v každém z alkylových zbytků, fosgen, trichlormetyl chlorformiát, 1,1'-karbonylbis/1H-imidazol/, izokyanatany alkalických kovů, kovů alkalických zemin nebo amonia, fenyloizokyanát, benzoyloizokyanát, thiomčovinu, thiofosgen, sirouhlik, 1,1'-karbonothioyl-bis/1H-imidazol/, xanthogenáty, izothiokyanatany alkalických kovů, kovů alkalických zemin nebo amonia, fenyloizothiokyanát, benzoyloizothiokyanát, 1,3-dithiolan-2-thion apod. Tato kondenzace se může účelně provádět za míchání a případného zahřívání reakčních složek v rozpouštědle, které je inertní vůči reakci, jako jsou například aromatické uhlovodíky, například benzen, metylbenzen, dimethylbenzen apod.; halogenované uhlovodíky, například trichlormetan, tetrachlormetan, chlorbenzen apod.; étery, například tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, 1,1'-oxybisbutan, 1,1'-oxybis-(2-metoxyetan), 1,2-bis(2-metoxyetoxy)etan apod.; dipolární aprotická rozpouštědla, například N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, dimetylsulfoxid, 1-metyl-2-pyrrolidon, pyridin, metylpyridin, dimethylpyridin, tetrahydrothiofen-1,1-dioxid apod., nebo směsi takových rozpouštědel. V některých případech však může být vhodnější zahřívát reakční složky bez rozpouštědla. Také může být vhodné přidat k reakční směsi bázi, jako například terciární amin, například N,N-dietyletanamin, N-etyl-N-(1-metyletyl)-2-propanamin, 4-metylmorfolin a podobné aminy. Když se jako reakčního činidla obecného vzorce III použije sirouhlik, může se reakce také provádět s výhodou v alkanolu, jako je například metanol, etanol, propanol apod., v přítomnosti báze, jako je hydroxid sodný nebo draselný apod., nebo v sirouhliku jako rozpouštědle a v přítomnosti vhodné báze, jako je například alkylmagnézium-halogenid, například etylmagnéziumbromid, alkyllithium, například butyllithium, amin, například N,N-dietyletanamin, karbodiimid, například N,N-dicyklohexylkarbodiimid apod. Posledně uvedená reakce se alternativně může provádět také v bázeckém rozpouštědle, jako je například pyridin apod., v přítomnosti fosfitu, jako je například difenylfosfid.

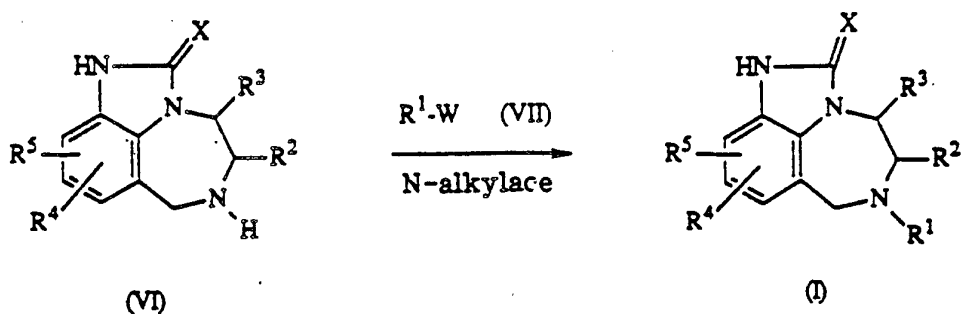
Sloučeniny obecného vzorce I je také možno připravovat reakcí 4,5,6,7-tetrahydroimidazo/4,5,1-jk//1,4/benzodiazepinového

derivátu obecného vzorce IV s reakčním činidlem obecného vzorce  $M_2X$  (V), kde X má shora uvedený význam.



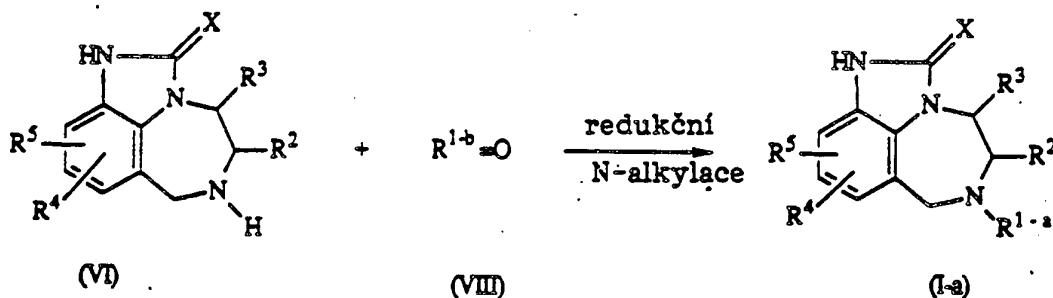
V obecném vzorci představuje  $L^0$  reaktivní odstupující skupinu, jako je například halogen, například chlor nebo brom. Jako vhodná reakční činidla obecného vzorce  $M_2X$  (V) je například možno uvést vodu, močovinu, thiomčovinu, thiosíran alkalického kovu, například thiosíran sodný a podobná reakční činidla. Reakce se může účelně provádět za míchání a případného zahřívání reakčních složek v rozpouštědle, které je inertní vůči reakci, jako je například voda, alkanol, například metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, butanol, 1,2-etandiol apod.; nebo aromatický uhlovodík, například benzen, metylbenzen, dimethylbenzen apod.; halogenovaný uhlovodík, například trichlometan, tetrachlormetan, chlorbenzen apod.; éter, například tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, 1,1'-oxybisbutan, 1,1'-oxybis(2-metoxymetan), 1,2-bis(2-metoxietoxy)etan apod.; dipolární aprotická rozpouštědla, například N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, dimetylsulfoxid, 1-metyl-2-pyrrolidon, pyridin, metylpyridin, dimethylpyridin, tetrahydrothiofen-1,1-dioxid apod., nebo směsi těchto rozpouštědel. V některých případech může být vhodné provádět tuto reakci v přebytku reakčního činidla obecného vzorce V, popřípadě v přítomnosti rozpouštědla, inertního vůči reakci, definovaného shora. Reakce se může obzvláště provádět při zvýšené teplotě, zejména při teplotě zpětného toku reakční směsi. Dále může být vhodné přidávat k reakční směsi bázi, jako je například N,N-dietyletanamin, N-etyl-N-(1-metyletyl)-2-propanamin, 4-metylmorfolin a podobné aminy.

Sloučeniny obecného vzorce I je také možno získávat N-alkylací meziprojektu obecného vzorce VI s reakčním činidlem obecného vzorce  $R^1-W$  (VII), kde W představuje vhodnou reaktivní odstupující skupinu, například halogen, například chlor, brom nebo jod; nebo sulfonyloxyskupinu, například benzensulfonyloxy, 4-methylbenzen-sulfonyloxy, metansulfonyloxyskupinu apod.



N-Alkylační reakce se může účelně provádět v rozpouštědle, které je inertní vůči reakci, jako je například aromatický uhlovodík, například benzen, metylbenzen, dimethylbenzen apod., nižší alkanol, například metanol, etanol, 1-butanol apod.; keton, například 2-propanon, 4-metyl-2-pentanon apod.; éter, například 1,4-dioxan, 1,1'-oxybisetan, tetrahydrofuran apod.; dipolární aprotická rozpouštědla, například N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, nitrobenzen, dimethylsulfoxid, 1-metyl-2-pyrrolidinon apod., nebo směsi takových rozpouštědel. Pro zachycení kyseliny, která se uvolňuje v průběhu reakce, je možno použít přísadku vhodné báze, jako je například uhličitán nebo hydrogenuhličitán alkalického kovu, například uhličitán sodný, hydrogenuhličitán sodný, natriumhydrid nebo organická báze, jako například N,N-dietyletanamin nebo N-(1-metyletyl)-2-propanamin apod. V některých případech může být vhodné přidávat do reakční směsi jodidovou sůl, přednostně jodid alkalického kovu, například jodid draselný. Rychlost reakce je možno zvýšit poněkud zvýšenou teplotou a mícháním.

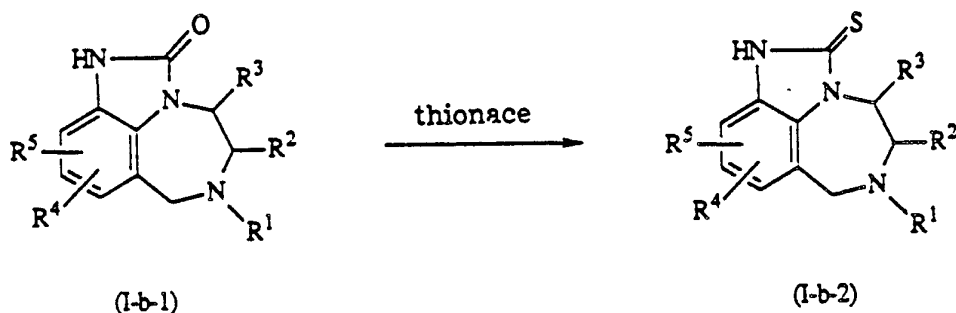
Sloučeniny obecného vzorce I, kde  $R^1$  představuje zbytek vzorce a-3, a uhlíkový atom tohoto zbytku  $R^1$ , přiléhající k atomu dusíku, nesoucímu tento zbytek  $R^1$ , nese alespoň jeden atom vodíku, kterýžto zbytek je dále označen symbolem  $R^{1-a}$ , přičemž příslušné sloučeniny jsou označeny vzorcem I-a, je také možno připravovat redukční N-alkylaci meziprojektu obecného vzorce VI pomocí ketonu nebo aldehydu obecného vzorce  $R^{1-b}=O$  (VIII). V obecném vzorci VIII představuje  $R^{1-b}$  geminální dvojmocný zbytek, odvozený od sloučeniny  $R^{1-a}-H$ , v níž jsou dva geminální atomy vodíku nahrazeny skupinou =O.



Tato redukční N-alkylace se může provádět katalytickou hydrogenací reakčních složek ve vhodném organickém rozpouštědle, které je inertní vůči reakci, o sobě známými postupy katalytické hydrogenace. Reakční směs se může míchat a/nebo zahřívát, aby se zvýšila reakční rychlost. Jako vhodná rozpouštědla je například možno uvést vodu, alkanoly s 1 až 6 atomy uhlíku, například metanol, etanol, 2-propanol apod.; étery, například 1,4-dioxan apod.; halogenované uhlovodíky, například trichlotmetan apod.; dipolární aprotická rozpouštědla, například N,N-dimethylformamid, dimethylsulfoxid apod.; estery, například etylacetát apod.; nebo směsi takových rozpouštědel. Pod označením "o sobě známý postup katalytické hydrogenace" se rozumí reakční postup, probíhající pod atmosférou vodíku, v přítomnosti vhodného katalyzátoru, jako je například palladium na aktivním uhlí, platina na aktivním uhlí

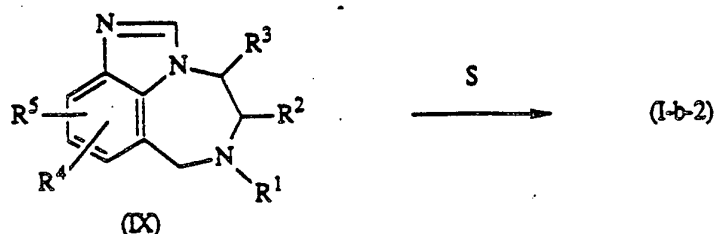
apod. Aby se zabránilo nežádoucí další hydrogenaci určitých funkčních skupin, přítomných v reakčních činidlech a reakčních produktech, může být výhodné přidávat k reakční směsi katalytický jed, například thiofen apod. Alternativně se tato redukční N-alkylace může provádět o sobě známými redukčními postupy tak, že se míchaná a popřípadě zahříváná směs reakčních činidel nechá reagovat s redukčním činidlem, jako například natriumborhydridem, natriumkyanoborhydridem, kyselinou mravenčí nebo její soli, zejména amonnou soli.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde X představuje síru, kteréžto sloučeniny jsou reprezentovány obecným vzorcem I-b-2, je možno připravovat thionací sloučenin obecného vzorce I, kde X představuje kyslík, kteréžto sloučeniny jsou reprezentovány obecným vzorcem I-b-1 za použití 2,4-bis(4-metoxyfenyl)-1,3-dithia-2,4-difosfetan-2,4-disulfidu (Lawessonovo reakční činidlo) ve vhodném rozpouštědle, které je inertní vůči reakci. Takovými rozpouštědly jsou například aromatické uhlovodíky, například benzen, metylbenzen, dimethylbenzen, dipolární aprotická rozpouštědla, například hexametylfosfortriamid (HMPA) a podobná rozpouštědla.



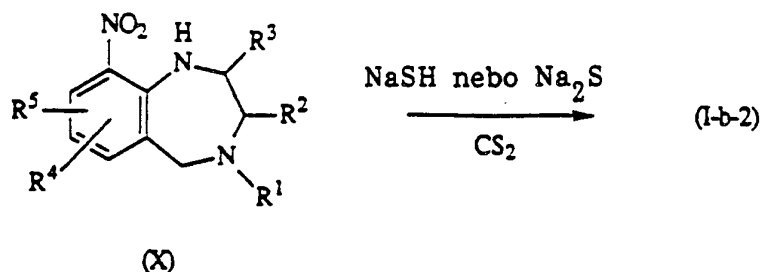
Sloučeniny obecného vzorce I-b-2 je alternativně možno připravovat thionací sloučenin obecného vzorce I-b-1 pentasulfidem fosforečným.

Sloučeniny obecného vzorce I-b-2 je také možno získat přímou thiací tetrahydroimidazo/4,5,1-jk//1,4/benzodiazepinu obecného vzorce IX elementární sírou za zvýšené teploty.



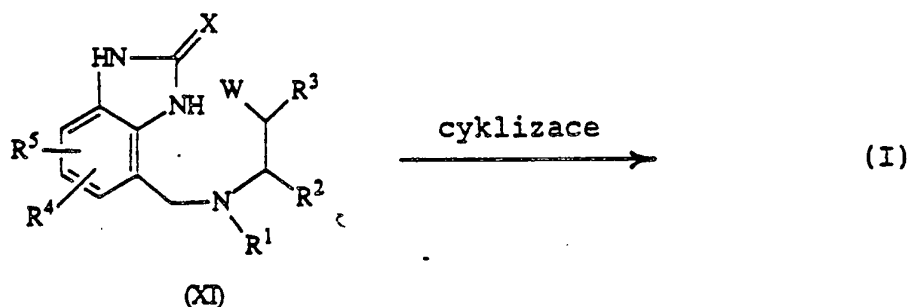
Tato reakce se účelně provádí bez rozpouštědla při teplotě nad 200 °C, s výhodou při teplotě v rozmezí od 230 do 250 °C.

Sloučeniny obecného vzorce I-b-2 je možno alternativně připravovat kombinovanou redukcí - thiokarbonylací 9-nitrobenzodiazepinu obecného vzorce X v přítomnosti sulfidu alkalického kovu nebo sirovodíku, a sirouhlíku.



Tato redukční - thiokarbonylační reakce se může účelně provádět mícháním reakčních složek v rozpouštědle, které je inertní vůči reakci, popřípadě za zvýšené teploty.

Sloučeniny obecného vzorce I je také možno připravovat cyklizací benzimidazolu obecného vzorce XI ve vhodném rozpouštědle, které je inertní vůči reakci, popřípadě za přítomnosti báze a popřípadě při zvýšené teplotě.

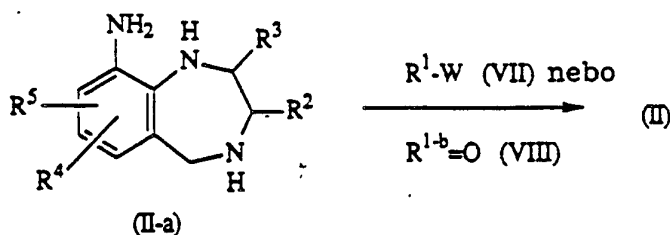


V obecném vzorci XI představuje W reaktivní odstupující skupinu, definovanou shora. Cyklizační reakce se může provádět mícháním a popřípadě zahříváním výchozí sloučeniny. Jako vhodná rozpouštědla je například možno uvést aromatické uhlovodíky, například benzen, metylbenzen, dimethylbenzen apod.; halogenované uhlovodíky, například trichlormetan, tetrachlormetan, chlorbenzen apod.; étery, například tetrahydrofuran, 1,4-dioxan apod.; dipolární aprotická rozpouštědla, například N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid, acetonitril, dimetylsulfoxid, pyridin apod. Jako bázi se při této cyklizační reakci může účelně použít například uhličitanů, hydrogenuhlíčanů, hydroxidů, oxidů, amidů, hydridů, alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin apod. V některých případech může být vhodné přidávat k reakční směsi jodidovou sůl, přednostně jodid alkalického kovu, například jodid draselný.

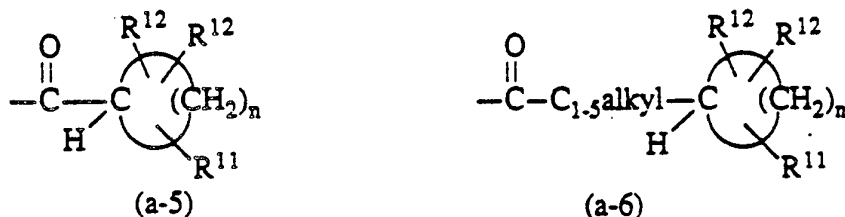
Ve všech shora uvedených i dále uvedených postupech se reakční produkty mohou izolovat z reakční směsi a popřípadě dále čistit metodami, které jsou v tomto oboru obvyklé.

Četné meziprodukty a výchozí látky pro shora uvedené preparační postupy jsou známé sloučeniny, které je možno připravovat v tomto oboru běžnými metodami přípravy těchto nebo podobných sloučenin. Některé meziprodukty jsou nové. Následuje podrobnější popis řady těchto metod.

Meziprodukty obecného vzorce II je možno obecně připravovat z 9-aminobenzodiazepinu obecného vzorce II-a N-alkylačními postupy, jako jsou postupy uvedené shora v souvislosti s přípravou sloučenin obecného vzorce I a I-a, z meziprodktu obecného vzorce VI, za použití alkylačního činidla obecného vzorce VII nebo aldehydu nebo ketonu obecného vzorce VIII.



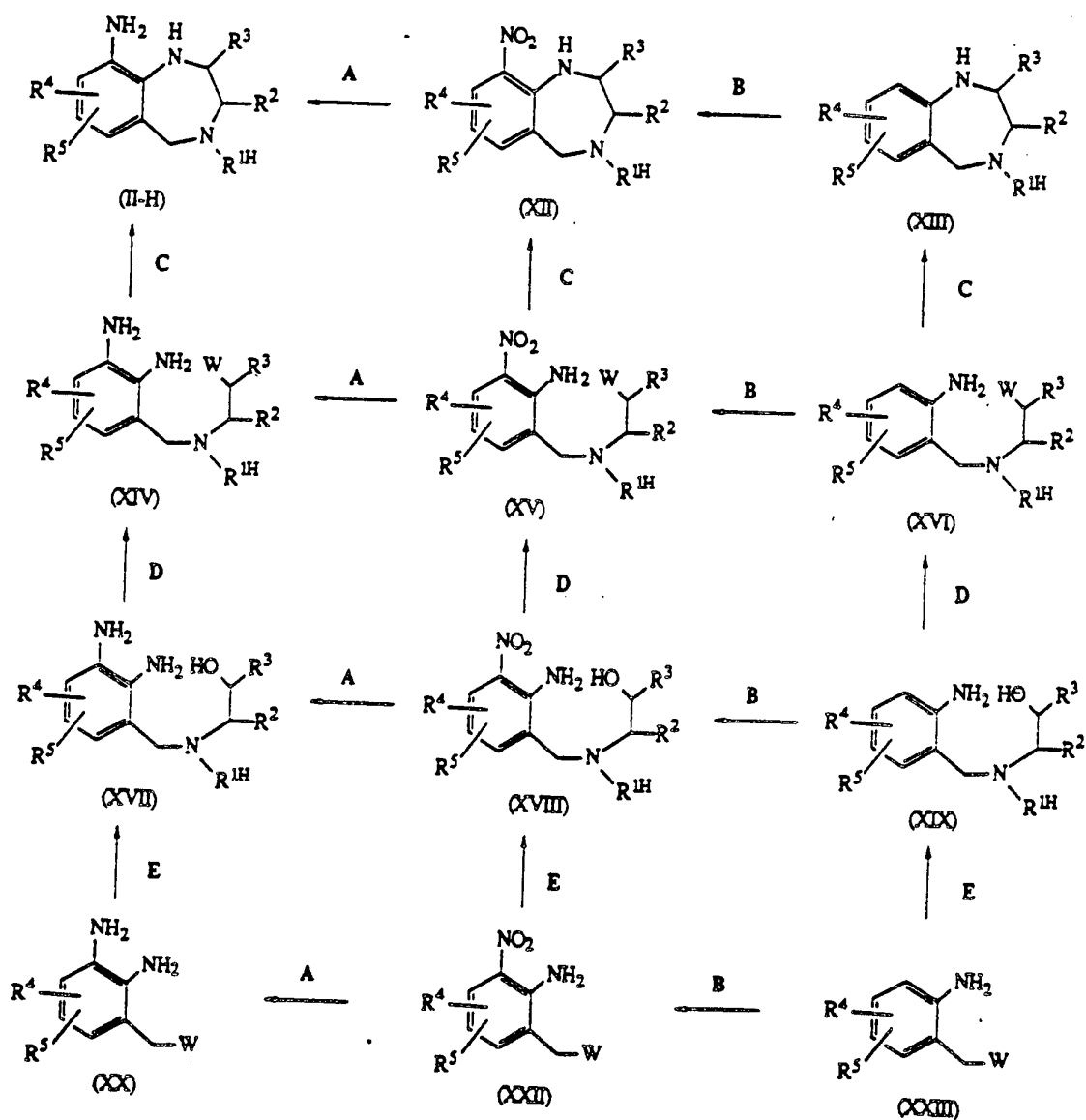
Za účelem zjednodušení následujících reakčních schemat jsou N-alkylované meziprodukty, v nichž  $R^1$  má význam uvedený u obecného vzorce I a  $N^4$ -nesubstituované meziprodukty (v nichž  $R^1$  je nahrazen vodítkem) reprezentovány vzorci, v nichž  $N^4$  je substituován zbytkem  $H^{1H}$ , kde  $R^{1M}$  představuje  $R^1$  nebo vodík. V meziproduktech obecného vzorce XII, XIII, XV, XVI, XVIII a XIX, uvedených ve schématu 1, znamená  $R^{1H}$  také zbytek obecného vzorce a-5 nebo a-6



Tyto amidové meziprodukty se účelně připravují o sobě známými N-acylačními postupy z odpovídajících meziproduktů, kde  $R^{1H}$  představuje vodík, a je možno je redukovat na odpovídající N-alkylované meziprodukty komplexními hydridy kovů nebo hydridy, jak je to popsáno v reakčním stupni A schématu 1. Ve všech následujících reakčních schématech je možno meziprodukty, v nichž  $R^{1H}$  představuje vodík, také převést na meziprodukty, v nichž  $R^{1H}$  představuje  $R^1$ , shora popsanými N-alkylačními postupy, za použití alkylačního činidla obecného vzorce  $R^1\text{-W}$  (VII) nebo aldehydu, nebo ketonu obecného vzorce  $R^{1-b}=\text{O}$  (VIII).

Meziprodukty obecného vzorce II-H, kteréžto meziprodukty zahrnují meziprodukty obecného vzorce II a II-a, je možno obecně připravovat reakčními stupni, znázorněnými v dále uvedeném reakčním schématu 1.

Schéma 1



- A: redukce nitrosloučeniny na aminosloučeninu (když  $R^{1H}$  znamená acyl, také redukce amidu na amin)  
 B: nitrace  
 C: cyklizace  
 D: aktivace -OH na -W  
 E: N-alkylace:  $R^{1H}NH-CH(R^2)-CH(R^3)OH$  (XXI)

Anilinové deriváty je podle shora uvedeného reakčního schématu možno získávat redukcí odpovídajících derivátů nitrobenzenu o sobě známými redukčními postupy, jimiž se z nitrosloučenin připravují aminy (reakční stupeň A). Tato reakce se může účelně provádět tak, že se na nitrobenzen působí redukčním činidlem, jako například komplexním hydridem kovu, například lithiualuminiumhydridem; hydridem, například diboranem, aluminiumhydridem apod. v rozpouštědle, které je inertní vůči reakci, například 1,1'-oxybisetanu, tetrahydrofuranu, 1,4-dioxanu, 1,2-dimetoxyetanu apod., popřípadě v přítomnosti pomocného rozpouštědla, jako aromatického uhlovodíku, například benzenu, metylbenzenu apod., popřípadě za zvýšené teploty. Tato redukce se alternativně může provádět tak, že se na nitrobenzenový derivát působí dithioničitanem sodným, sulfidem sodným, hydrogensulfidem sodným, chloridem titanitým a podobnými redukčními činidly, ve vhodném rozpouštědle, zejména vodě.

Tato redukce nitroderivátů na aminoderiváty se může také provádět o sobě známými postupy katalytické hydrogenace. Tak například se tato redukce může provádět tak, že se reakční složky míchají pod atmosférou vodíku a v přítomnosti vhodného katalyzátoru, jako například palladia na uhlí, platiny na uhlí, Raneyova niklu a podobných katalyzátorů. Jako vhodná rozpouštědla je například možno uvést vodu, alkanoly, například metanol, etanol apod., estery, například etylacetát apod. Pro zvýšení reakční rychlosti redukce může být výhodné zvýšit teplotu a/nebo tlak. Nežádoucí další hydrogenaci určitých funkčních skupin v reakčních složkách a reakčních produktech je možno zabránit přidávkou katalytického jedu, například thiofenu apod., k reakční směsi.

Nitrobenzenové deriváty ve shora uvedeném reakčním schématu 1 je možno připravovat z benzenaminových derivátů o sobě známými nitracími postupy (reakční stupeň B). Tak například je možno výchozí látky nitrovat působením koncentrované dýmavé kyseliny dusičné v přítomnosti koncentrované kyseliny sírové a popřípadě v přítomnosti pomocného rozpouštědla, jako jsou například halogenované uhlovodíky, například dichlormetan, trichlormetan, tetrachlormetan a podobná rozpouštědla. Nitraci je možno v některých případech provádět též tak, že se přidá sůl kyseliny dusičné s výchozí látkou ke koncentrované kyselině sírové.

Benzodiazepinové deriváty obecného vzorce II-H, XII a XIII je možno získat z odpovídajících anilinových derivátů obecného vzorce XIV, XV a XVI (reakční stupeň C) cyklizačními postupy, jako jsou ty, které jsou popsány shora v souvislosti s přípravou sloučenin obecného vzorce I z meziproduktů obecného vzorce XI. Tyto anilinové deriváty, v nichž W představuje reaktivní odstupující skupinu, definovanou shora, je možno připravovat z odpovídajících alkanolů působením halogenačního činidla, jako například thionylchloridu, fosforylchloridu, chloridu fosforitého apod.,

nebo působením sulfonylačního činidla, například metansulfonylchloridu, 4-metylbenzensulfonylchloridu apod. (reakční stupeň D). Tyto alkanoly je možno připravovat N-alkylací vhodně substituovaných benzenových derivátů obecného vzorce XX, XXII nebo XXIII derivátem aminoetanolu obecného vzorce  $R^{1H}NH-CH(R^2)-CH-(R^3)-OH$  (XXI) za použití o sobě známých N-alkylačních postupů, které jsou popsány shora (reakční stupeň E).

Meziprodukty obecného vzorce II-H je také možno získat reakčními stupni, znázorněnými v reakčním schématu 2. Reakční stupně, označené písmeny A až D, jsou analogické reakčním stupňům, popsaným v reakčním schématu 1.

Tak například meziprodukty obecného vzorce II-H je také možno připravovat z 9-amino- nebo 9-nitrobenzodiazepin-5-onu obecného vzorce XXIV nebo XXV redukcí komplexním hydridem kovu, například lithiualuminiumhydridem apod. ve vhodném inertním rozpouštědle, jako je například 1,2-dimetoxymetan, 1,1'-oxybis(2-metoxyetan), 2,5,8,11-tetraoxadodekan, metoxybenzen a podobný rozpouštědla (reakční stupně F a G). Pro urychlení redukce může být výhodné používat přebytku redukčního činidla a provádět reakci při zvýšené teplotě reakční směsi, zejména při teplotě zpětného toku.

Meziprodukty obecného vzorce XXV je možno alternativně připravovat z odpovídajícím způsobem substituovaných derivátů nitrobenzenu obecného vzorce XXXVI kondenzací (reakční stupeň H) za použití diamino-reakčního činidla vzorce  $R^{1H}NH-CH(R^2)-CH(R^3)-NH_2$  (XXXVII) v rozpouštědle, které je inertní vůči reakci, jako je například alkanol, například metanol, 2-propanol, 1-butanol apod.; aromatický uhlovodík, například benzen, metylbenzen, dimethylbenzen apod.; halogenovaný uhlovodík, například trichlormetan, tetrachlormetan apod.; éter, například tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, 1,1'-oxybisbutan, 1,1'-oxybis-(2-metoxyetan) apod.; keton, například 2-propanon, 4-metyl-2-pentanon apod.; dipolární aprotické rozpouštědlo, například N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid, dimetylsulfoxid apod.; nebo směs takových rozpouštědel. Může být výhodné přidat k reakční směsi bázi, jako uhličitán sodný, hydrogenuhličitán sodný apod. Kondenzace se účelně provádí při zvýšené teplotě, zejména při teplotě zpětného toku reakční směsi.

V následujícím reakčním schématu jsou písmeny F, G, H a I označeny tyto stupně:

F: redukce amidu na amin

G: redukce nitroderivátu na amin a amidu na amin

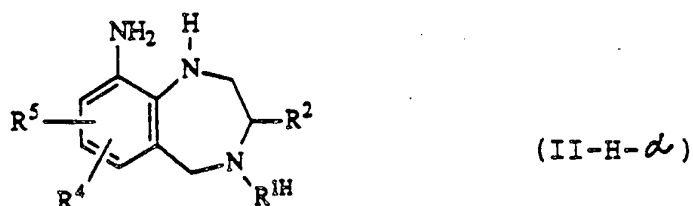
H: cyklizace;  $R^{1H}-NH-CH(R^2)-CH(R^3)-NH_2$  (XXXVII)

I: N-acylace,  $R^{1H}-NH-CH-(R^2)-CH(R^3)-OH$  (XXI)

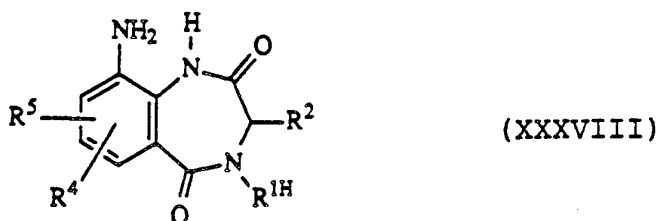


Amidové deriváty obecného vzorce XXX, XXXI a XXXII ve shora uvedeném reakčním schematu je možno účelně připravovat N-acylací etanolaminu obecného vzorce  $R^1H-NH-CH(R^2)-CH(R^3)-OH$  (XXI) vhodně substituovaným derivátem 2-aminobenzoové kyseliny obecného vzorce XXXIII, XXXIV nebo XXXV, kde  $L^1$  představuje hydroxyskupinu nebo odstupující skupinu, jako například halogen, například chlor nebo brom, alkylkarbonyloxyskupinu, například acetyl, alkoxykupinu, například metoxy, etoxy apod. nebo imidazolylskupinu a podobné odstupující skupiny. Tato N-acylační reakce (reakční stupeň I) se může provádět mícháním reakčních složek v rozpouštědle, které je inertní vůči reakci, popřípadě za zvýšené teploty. V těch případech, kdy  $L^1$  představuje hydroxyskupinu, se N-acylace může provádět tak, že se na reakční složky působí amidotvorným činidlem, jako je například N,N-dicyklohexylkarbodiimid (DCC), popřípadě v přítomnosti katalyzátoru, jako je hydroxybenzotriazol (HOBT), nebo 4-dimethylaminopyridin (DMAP); 2-chlor-1-metylpyridiniumjodid, 1,1'-karbonylbis/1H-imidazol/, 1,1'-sulfonylbis/1H-imidazol/ a podobná reakční činidla. Vhodnými rozpouštědly jsou halogenované uhlovodíky, například dichlormetan, trichlormetan apod.; étery, například tetrahydrofuran, 1,4-dioxan apod.; dipolární aprotická rozpouštědla, například N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid, pyridin apod.; nebo směsi těchto rozpouštědel.

Meziprodukty obecného vzorce II-H, kde  $R^3$  představuje atom vodíku, kteréžto meziprodukty je možno reprezentovat obecným vzorcem II-H-a



je také možno připravovat z benzodiazepindionu obecného vzorce XXXVIII



redukčními postupy, popsány shora, v souvislosti s převáděním meziproduktů obecného vzorce XXIV nebo XXV na meziprodukt obecného vzorce II-H. Meziprodukty obecného vzorce XXXVIII je obecně možno připravovat reakčními postupy, znázorněnými na dále uvedeném schematu 3.

Ve všech následujících reakčních schématech jsou sloučeniny, v nichž  $R^3$  představuje vodík, označeny příponou -a k jejich číselnému označení.



V mnohých derivátech, znázorněných na schematu 3, například v derivátech obecného vzorce XXXVIII, XXXIX, XL, XLI, XLII a XLIII je dále možno selektivně redukovat funkční skupiny, jako nitroskupinu, esterovou skupinu a/nebo alifatickou amidovou skupinu, v přítomnosti aromatické amidové skupiny (reakční stupeň J). Tato selektivní redukce se může provádět tak, že se na vhodnou výchozí látku působí komplexním hydridem kovu, jako například lithiualuminiumhydridem, v rozpouštědle, které je inertní vůči reakci, jako je například tetrahydrofuran, 1,4-dioxan apod. Alternativně se může selektivní redukce provádět též tak, že se na vhodnou výchozí látku působí natrium (bis-2-metoxyetoxy)-aluminiumhydridem nebo natriumborhydridem v přítomnosti vhodné soli kovu, například chloridu vápenatého, chloridu ceritého, chloridu hlinitého, chloridu zirkoničitého a podobných solí kovů, v rozpouštědle, které je inertní vůči reakci, zejména éteru.

Benzodiazepindiony ve schematu 3 je možno získat cyklizací, (reakční stupeň K) odpovídajících acyklických meziproduktů obecného vzorce XLI, XLII a XLIII, kde R představuje skupinu, jako alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo arylskupinu, která se provádí tak, že se

a) tyto deriváty zahřívají v nepřítomnosti rozpouštědla pod inertní atmosférou, popřípadě za sníženého tlaku;

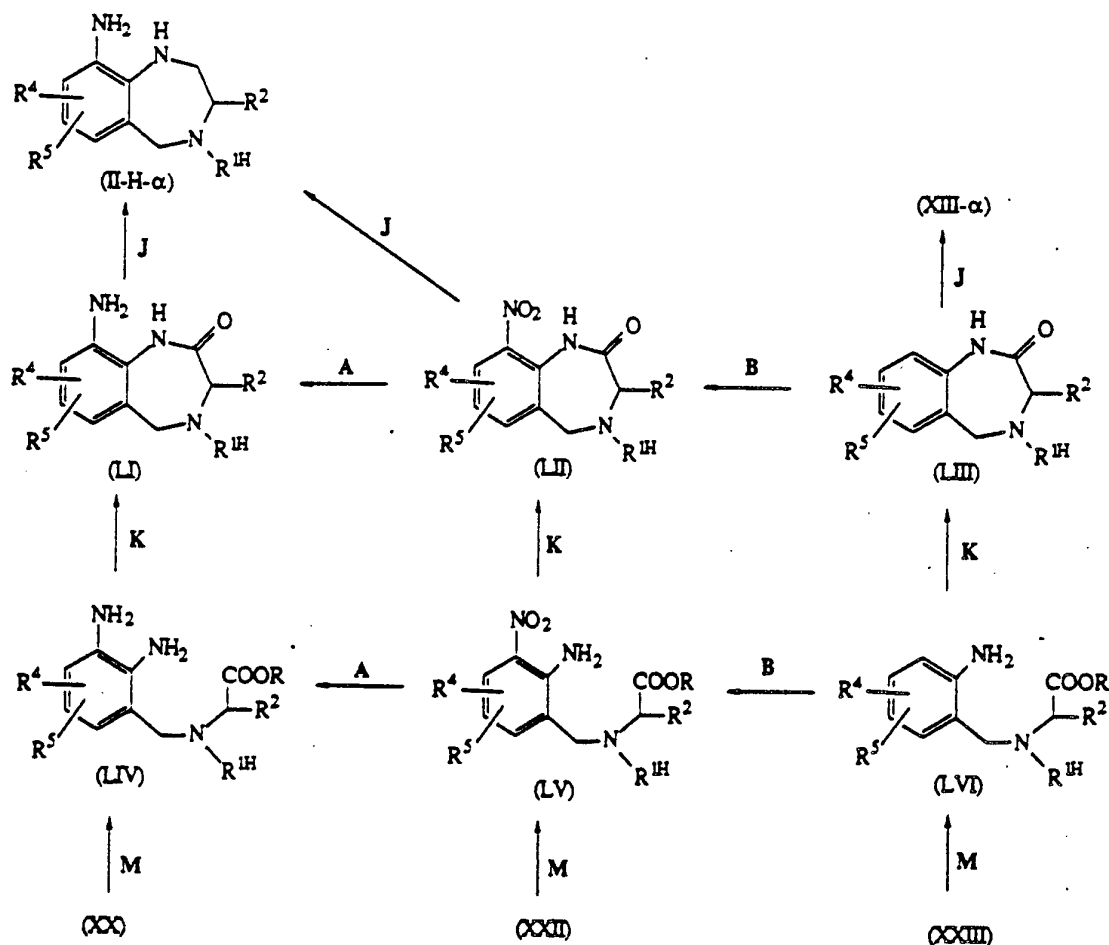
b) působí se na ně bifunkčním katalyzátorem, jako je například kyselina octová, 2-hydroxypyridin, pyrazol, 1,2,4-triazol apod., v reakčním rozpouštědle, které je inertní vůči reakci, jako je například aromatický uhlovodík, například metylbenzen, dimethylbenzen apod., popřípadě za zvýšené teploty; nebo

c) hydrolyzou esteru a následujícím působením vhodné kyseliny, jako například halogenovodíkové kyseliny, například kyseliny chlorovodíkové; kyseliny sírové, kyseliny fosforečné a podobných kyselin na odpovídající karboxylovou kyselinu ( $R=H$ ); nebo působením halogenačního činidla, jako je například thionylchlorid apod.

Tyto meziprodukty je možno připravovat vhodným způsobem ze substituovaných chráněných aminokyselin obecného vzorce  $R^1H-NH-CH(R^2)-COOR$  (XLVII), kde R představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo arylskupinu, N-acylační reakcí (reakční stupeň L), za použití vhodné substituovaného derivátu anhydridu kyseliny isatové nebo kyseliny 2-aminobenzoové. Reakční složky se míchají při teplotě zpětného toku v rozpouštědle, které je inertní vůči reakci, jako je například trichlormetan, pyridin a podobná rozpouštědla.

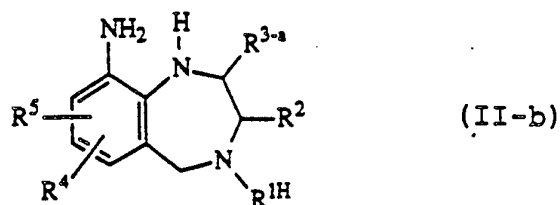
Meziprodukty obecného vzorce II-H-a je možno alternativně připravovat z derivátů benzodiazepin-2-onu postupy popsány ve schematu 4.

Schéma 4

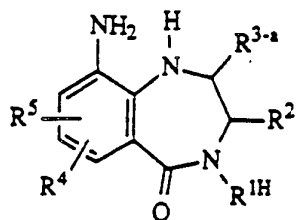


Podstatou stupně M ve schématu 4 je N-alkylace sloučeniny obecného vzorce  $R^{1H}NH-CH(R^2)-COOR$  (XLVI).

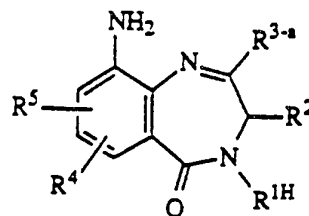
Meziprodukty obecného vzorce II-H, kde  $R^3$  představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, kterýžto zbytek je označen jako  $R^{3-a}$  a kteréžto meziprodukty jsou charakterizovány obecným vzorcem II-b



je možno připravovat redukcí aminu obecného vzorce XXIV-b nebo iminu obecného LVII redukčními postupy, popsányi shora v souvislosti s přípravou sloučenin obecného vzorce II-H ze sloučenin obecného vzorce XXIV nebo XXV.

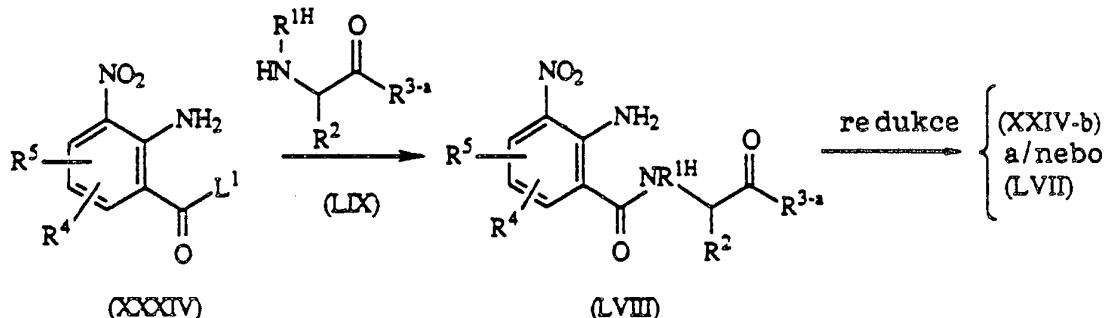


(XXIV-b)



(LVII)

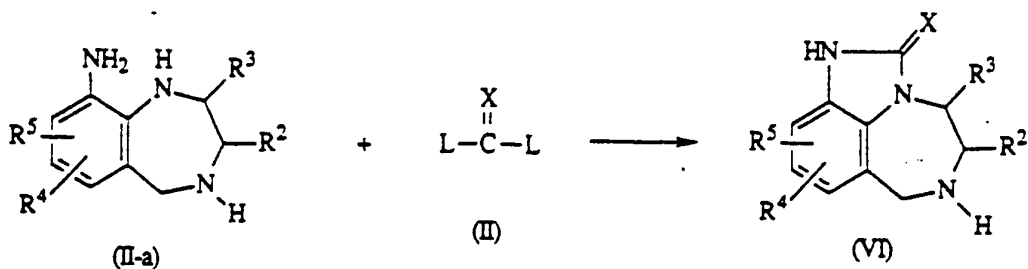
Imin obecného vzorce LVII je možno připravovat redukcí nitroderivátu obecného vzorce LVIII v přítomnosti vodíku a vhodného kovového katalyzátoru, jako je například palladium na uhlí, oxid platiny a jiné katalyzátory. Keton obecného vzorce LVIII je možno připravovat z 2-amino-3-nitrobenzoové kyseliny nebo jejího funkčního derivátu obecného vzorce XXXIV a alfa-aminoketonu obecného vzorce LIX o sobě známými N-acylačními postupy.



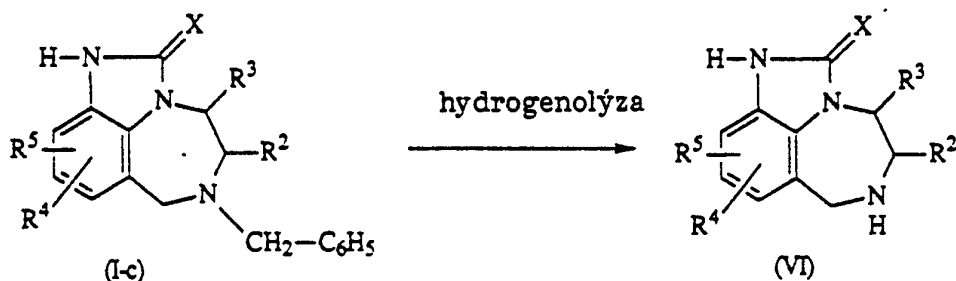
Meziprodukty obecného vzorce IV je obecně možno připravovat ze sloučenin obecného vzorce I-b-1 reakcí s halogenačním činidlem, jako je například fosforylchlorid, chlorid fosforitý, bromid fosforitý, thionylchlorid, oxalylchlorid a podobná reakční činidla, popřípadě za zvýšené teploty, zejména při teplotě zpětného toku reakční směsi, a popřípadě v přítomnosti báze, jako je například uhličitan sodný, hydrogenuhličitan sodný, uhličitan draselný apod. Reakce se může provádět v přebytku halogenačního reakčního činidla, jako rozpouštědla. Popřípadě se může rovněž používat rozpouštědla, které je inertní vůči reakci, jako aromtického uhlovodíku nebo éteru.



Meziprodukty obecného vzorce VI je možno připravovat z meziproduktu obecného vzorce II-a kondenzací s reakčním činidlem obecného vzorce L-C(=X)-L (II), způsobem popsáným shora pro přípravu sloučenin obecného vzorce I z meziproduktů obecného vzorce II.



Meziprodukty obecného vzorce VI je možno získat z benzylované sloučeniny obecného vzorce I-c o sobě známými hydrogenolytickými postupy.

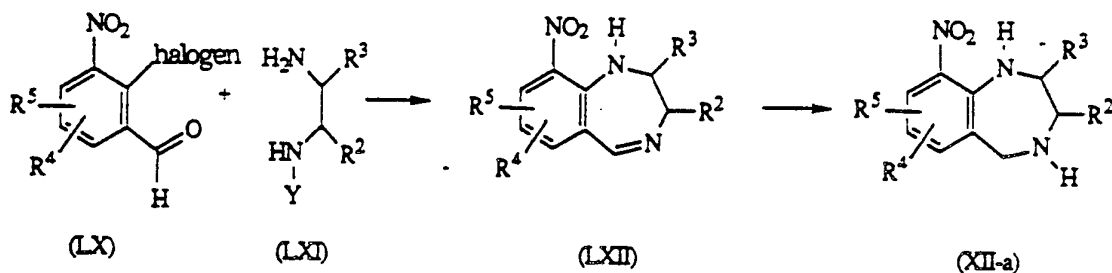


Debenzylační reakce se může provádět mícháním sloučeniny obecného vzorce I-c ve vhodném rozpouštědle, které je inertní vůči reakci, v přítomnosti vhodného kovového katalyzátoru a pod atmosférou vodíku. Jako vhodná rozpouštědla je například možno uvést alkanoly, například metanol, etanol apod.; estery karboxylových kyselin, například etylacetát; karboxylové kyseliny, například kyselinu octovou, kyselinu propanovou apod. Jako příklady vhodných kovových katalyzátorů je možno uvést palladium na uhlí, platinu na uhlí a podobné katalyzátory. Aby se zabránilo další hydrogenaci výchozí látky a/nebo reakčního produktu, může být vhodné přidávat k reakční směsi katalytický jed, například thiofen.

Meziprodukty obecného vzorce VI, kde X představuje síru, kteréžto meziprodukty jsou charakterizovány obecným vzorcem VI-b-2, je možno připravovat thionací meziproduktu obecného vzorce VI-b-1 postupy, uvedenými shora v souvislosti s přípravou sloučenin obecného vzorce I-b-2 ze sloučenin obecného vzorce I-b-1.



Meziprodukty obecného vzorce XII, kde  $R^{1H}$  představuje vodík, kteréžto meziprodukty jsou charakterizovány obecným vzorcem XII-a, je také možno získat reakcí vhodně substituovaného nitrobenzenu obecného vzorce LX a diamino-reakčního činidla obecného vzorce LXI. V tomto případě představuje Y buď atom vodíku, nebo odštěpitelnou chránicí skupinu, jako například alkylkarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, například acetyl, trichloracetyl apod., benzylovou skupinu, alkoxykarbonylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, například 1,1-dimyletoxykarbonyl a podobné skupiny, kterých se obvykle používá pro ochranu aminoskupiny.



Tato reakce se může účelně provádět kondenzací diamino-reakčního činidla obecného vzorce LXI s nitrobenzenem obecného vzorce LX, načež se popřípadě odštěpí chránicí skupina alkalickou nebo kyselou hydrolyzou nebo katalytickou hydrogenací, a takto získaný meziprodukt obecného vzorce LXII se redukuje. Kondenzační reakce se může provádět ve vhodném rozpouštědle, které je inertní vůči reakci, jako je například alkanol, například metanol, etanol, 2-propanol, 1-butanol apod.; aromatický uhlovodík, například benzen, metylbenzen, dimethylbenzen apod.; halogenovaný uhlovodík, například trichlormetan, tetrachlormetan apod.; éter, například tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, 1,1'-oxybisbutan, 1,1'-oxy(2-metoxyetan) apod.; keton, například 2-propanon, 4-metyl-2-pentanon apod.; dipolární aprotické rozpouštědlo, například N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, dimetylsulfoxid apod.; nebo směsi takových rozpouštědel. K reakční směsi může být výhodné přidávat bázi, jako uhličitán alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin, například uhličitán sodný, hydrogenuhličitán sodný apod. Kondenzační reakce se účelně může provádět při zvýšené teplotě, zejména při teplotě zpětného toku reakční směsi. Redukce při shora uvedeném postupu je možno provádět tak, že se intermediární iminy nechají reagovat s vhodným redukčním činidlem, například natriumborhydridem, natriumkyanoborhydridem a podobnými redukčními činidly.

Ve všech shora uvedených reakčních schématech se pod chemickými názvy meziproduktů rozumějí směsi všech možných stereochemicky izomerních forem, směsi určitého počtu možných stereochemicky izomerních forem, jako je například diastereomerní směsi, enantiomerní směsi, například racemáty a směsi, obohacené o určitý enantiomer, jakož i čisté izomerické formy se základní molekulární strukturou.

Stereochemicky izomerní formy meziproductů, popsaných ve shora uvedených reakčních schemech, a sloučenin obecného vzorce I je možno získat o sobě známými postupy. Tak například diastereoizomery je možno dělit fyzikálními separačními metodami, jako destilací, selektivní krystalizací, chromatografickými technikami, například protiproudovou distribucí, kapalinovou chromatografií a podobnými technikami.

Enantiomerně čisté meziproducty je možno získat z enantiomerními čistých izomerních forem příslušných výchozích látek za předpokladu, že následující reakce probíhají stereospecificky. Obzvláště zajímavými enantiomerně čistými výchozími látkami pro použití při reakcích, uvedených ve shora uvedených schemech jsou aminokyseliny a/nebo jejich substituované deriváty obecného vzorce  $R^1H-NH-CHR^2-COOR$  (XLVII), a odpovídající aminoalkoholy a/nebo jejich substituované deriváty obecného vzorce  $R^1H-NH-CH(R^2)-CH(R^3)OH$  (XXI).

Enantiomerně čisté meziproducty je také možno získat dělením odpovídajících racemátů, například selektivní krystalizací jejich diastereomerních solí s opticky aktivními štěpicími činidly, chromatografií diastereomerních derivátů, chromatografií racemátů na chirální stacionární fázi a podobnými technikami.

Sloučeniny obecného vzorce I vykazují antivirální a zejména antiretrovirální vlastnosti. Až do nedávna byly retroviry považovány za patogenní činidla, způsobující onemocnění četných teplokrevných živočichů s výjimkou lidí, na rozdíl od virů, o nichž je už poměrně dlouhou dobu známo, že způsobují velký počet chorob jak teplokrevných živočichů, tak lidí. Od té doby, co bylo zjištěno, že retrovirus HIV (Human Immunodeficiency Virus), který je také znám pod označením LAV, HTLV-III nebo ARV, je etiologickým činidlem získaného syndromu imunitní nedostatečnosti AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome), postihující lidi, se retroviróvým infekcím a léčením pacientů, kteří jimi trpí, dostává nejvyšší pozornosti. HIV virus přednostně infikuje lidské buňky T-4 a ničí nebo mění jejich normální funkci, zejména při koordinaci imunitního systému. V důsledku toho se u infikovaného pacienta stále snižuje počet buněk T-4, které se navíc chovají abnormálně. Imunologický obranný systém je proto neschopen potlačit infekce a neoplazmy a pacient, infikovaný HIV, obvykle umírá na příležitostné infekce, jako jsou zápal plic, nebo na různé druhy rakoviny spíše, než přímým následkem HIV infekce. Jiná onemocnění, spojená s HIV infekcí, zahrnují trombocytopoenii, Caposiho sarkom a infekce centrálního nervového systému, které jsou charakteristické progresivní demyelinací, která vede k demenci a k takovým symptomům, jako je progresivní dysarthrie, ataxie a dezorientace. HIV infekce je také spojována s periferní neuropatií, progresivní generalizovanou lymfadenopatií (PGL) a ARC (AIDS-related complex). Antivirální a zejména antiretrovirální vlastnosti, zvláště pak vlastnosti proti HIV, které sloučeniny obecného vzorce I vykazují, předurčují tyto sloučeniny pro použití jako užitečných antivirálních chemoterapeutik pro profylaxi nebo léčení teplokrevných živočichů, trpících virálními infekcemi, zejména pro léčení lidí, infikovaných virem HIV.

Díky antivirálním a zejména antiretrovirálním vlastnostem jsou sloučeniny obecného vzorce I, jejich farmaceuticky vhodné soli a stereochemicky izomerní formy užitečné při léčení teplokrevných živočichů, infikovaných viry, zejména retroviry, nebo pro jejich profylaxi. Sloučeniny podle vynálezu mohou být obecně užitečné při léčení teplokrevných živočichů, infikovaných viry, jejichž existence je zprostředkována nebo závisí na enzymu reverzní transkriptáza. Jako příklady humánních retrovirových infekcí je možno uvést HIV a HTLV-I (humánní T-lymfotropický virus typu I), který způsobuje leukémii a lymfom. Jako příklady ne-humánních zvířecích retrovirových infekcí je možno uvést FeLV (virus kočičí leukémie), který způsobuje leukémii a imunitní nedostatečnost. Jako choroby, kterým je možno předcházet nebo které je možno léčit pomocí sloučenin podle tohoto vynálezu, je možno uvést zejména choroby, spojené s HIV a jinými patogenními retroviry, které zahrnují AIDS, ARC (AIDS-related complex), progresivní generalizovanou lymfadenopatii (PGL) a chronické choroby CNS, způsobené retroviry, jako je například demence, zprostředkováná HIV, a roztroušená skleróza.

Sloučeniny podle vynálezu je možno zpracovávat na různé farmaceutické formy, vhodné pro podávání pacientům. Při přípravě farmaceutických přípravků podle tohoto vynálezu se účinné množství sloučeniny ve formě báze nebo ve formě adiční soli (účinná složka) dokonale smísí s farmaceuticky vhodným nosičem, kterýžto nosič může nabývat různých podob v závislosti na druhu přípravku a způsobu jeho podávání. Tyto farmaceutické přípravky mají účelně podobu jednotkových dávkovacích forem, zejména pro orální, rektální podávání nebo podávání ve formě parenterálních injekcí. Při přípravě přípravků pro orální podávání se může používat obvyklých farmaceutických médií, jako je například voda, glykoly, oleje, alkoholy apod., v případě kapalných přípravků pro orální podávání, jako jsou suspenze, sirupy, elixíry a roztoky; nebo pevné nosiče, jako jsou škroby, cukry, kaolin, mazadla, pojiva, dezintegrační činidla apod., v případě prášků, pilulí, kapslí a tablet. S ohledem na snadnost podávání představují tablety a kapsle nejvýhodnější orální jednotkovou dávkovací formu. V tomto případě se samozřejmě používá pevných farmaceutických nosičů. V přípravě parenterálních přípravků bude nosič obvykle zahrnovat sterilní vodu, alespoň jako hlavní součást, přestože je možno přidávat i další přísady, například pro zvýšení rozpustnosti. Injekční roztoky je například možno připravovat za použití solného roztoku, roztoku glukózy, nebo směsi roztoku soli a roztoku glukózy, jako nosiče. Rovněž se mohou připravovat injekční suspenze, v kterýchžto případech se používá vhodných kapalných nosičů, suspenzních činidel apod. V případě přípravků, vhodných pro perkutánní podávání, obsahuje nosič obvykle činidlo, zvyšující penetraci a/nebo vhodné smáčecí činidlo, popřípadě ve směsi s malými množstvími jakýchkoliv jiných vhodných přísad, které nemají podstatný škodlivý účinek na pokožku. Tyto přísady mohou usnadňovat podávání na pokožku a/nebo mohou usnadňovat přípravu těchto přípravků. Přípravky tohoto typu je možno podávat různými způsoby, například jako transdermální náplasti, místní nánosy nebo jako mazání. Vzhledem k vyšší rozpustnosti ve vodě se pro výrobu vodných přípravků hodí spíše adiční soli sloučenin obecného vzorce I, než příslušné volné báze.

Shora uvedené farmaceutické přípravky se s výhodou zpracovávají na jednotkové dávkovací formy, které usnadňují podávání a umožňují dosáhnout rovnoměrného dávkování. Pod pojmem jednotková dávkovací forma se v tomto popisu a nárocích rozumí oddělená jednotka, vhodná jako jednotka dávkování, která obsahuje vždy předem určené množství účinné přísady, které je vypočítáno tak, aby se s ním mohlo dosáhnout požadovaného terapeutického účinku. Kromě účinné přísady obsahuje jednotková dávkovací forma také farmaceutický nosič. Jako příklady jednotkových dávkovacích forem je možno uvést tablety (včetně rýhovaných a povlečených tablet), kapsle, pilule, prášky, oplatky, injekční roztoky a suspenze, čajové lžičky, polévkové lžice apod., a jejich násobky.

Předložený vynález se týká způsobu léčení virových chorob teplokrevných živočichů, který se vyznačuje tím, že se pacientům, kteří těmito chorobami trpí, podává protivirově účinné množství sloučeniny obecného vzorce I, její farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinou nebo stereoizomerní formy. Odborníci v oboru léčení virových chorob jsou schopni snadno určit protivirově účinné množství těchto sloučenin na základě výsledků zkoušek, které jsou uvedeny v tomto popisu. Obecně se za účinné množství považuje množství od 0,1 do 200 mg/kg a zejména od 1 do 50 mg/kg tělesné hmotnosti. Může být vhodné podávat požadovanou dávku ve formě dvou, tří, čtyř, nebo více dílčích dávek, rozložených ve vhodných intervalech v průběhu dne. Tyto dílčí dávky je možno zpracovat na jednotkové dávkovací formy, které například obsahují 1 až 1 000 mg a zejména 5 až 200 mg účinné složky.

Následující příklady blíže objasňují různé aspekty tohoto vynálezu. Mají pouze ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezují. Pokud není uvedeno jinak, rozumějí se pod všemi díly díly hmotnostní.

### Příklady provedení vynálezu

#### A. Příprava meziproductů

##### .Příklad 1

a) Roztok 2,6 dílu metyl 2-brom-3-nitrobenzoátu, 1,75 dílu N-/(2-amino-1-metyl)etyl)benzenmetanaminu a 1,06 dílu uhličitanu sodného v 8 dílech 1-butanolu se půl hodiny míchá při teplotě zpětného toku. Reakční směs se odpaří a zbytek se zředí 20 díly vody. Produkt se extrahuje trichlormetanem (2x 30 dílů) a spojené extrakty se vysuší, prefiltrují a odpaří. Zbytek se převede na hydrochlorid. Produkt se odfiltruje, promyje 2-propanolem a vysuší. Získá se 3,4 dílu (89,5 %) metyl 2-((2-metyl-2-((fenylmetyl)-amino)etyl)amino)-3-nitrobenzoáthydrochloridu o teplotě tání 204 °C (meziproduct 1).

b) Směs 3,8 dílu meziproductu 1, 15 dílů 2N hydroxidu sodného a 4 dílů 2-propanolu se 1 hodinu míchá při teplotě zpětného toku. Během refluxování se přidá roztok 3 dílů koncentrované kyseliny chlorovodíkové a 5 dílů vody. Po ochlazení se vysrážený produkt odfiltruje, promyje vodou a překrystaluje z kyseliny octové. Získají se 3 díly (82 %) 2-(((2-metyl-2-((fenylmetyl)-

amino)etyl)amino)-3-nitrobenzoové kyseliny o teplotě tání 227 °C (meziprodukt 2).

c) Směs 189,3 dílu meziproduktu 2, 400 dílů thionylchloridu a 400 dílů metylbenzenu se 2 hodiny míchá při teplotě zpětného toku. Reakční směs se odpaří a zbytek se vyjme do 600 dílů metylbenzenu. Směs se neutralizuje vodným hydrogenuhlíčanem sodným. Organická vrstva se oddělí, vysuší, přefiltruje a zkoncentruje. Zbytek se nechá stát při teplotě místnosti. Sraženina se odfiltruje, promyje 2-propanolem a 1,1'-oxybisetanem a vysuší. Získá se 123,5 dílu produktu. Matečný louh se odpaří a zbytek se překrystaluje z vroucího 2-propanolu. Produkt se odfiltruje při teplotě místnosti, promyje 2-propanolem a 1,1'-oxybisetanem a vysuší. Získá se dalších 28 dílů produktu. Získané podíly se spojí a překrystaluje z etanolu. Získá se 137 dílů (85 %) 2,3,4,5-tetrahydro-3-metyl-9-nitro-4-(fenylmetyl)-1H-1,4-benzodiazepin-5-onu o teplotě tání 125 °C (meziprodukt 3).

d) K míchané a refluxující suspenzi 14 dílů lithiualuminiuhydridu ve 40 dílech benzenu a 50 dílech tetrahydrofuranu se přidá 20,2 dílu meziproduktu 3 ve 200 dílech tetrahydrofuranu. V míchání při teplotě zpětného toku se pokračuje 2,5 hodiny. Potom se směs ochladí na ledu a přidá se postupně voda, 15% hydroxid sodný a znovu voda. Výsledná směs se přefiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se společně odpaří se 40 díly metylbenzenu, přičemž se získá 19,8 dílu (87,6 %) 9-amino-2,3,4,5-tetrahydro-3-metyl-4-(fenylmetyl)-1H-1,4-benzodiazepinu, kterého se bez dalšího čištění použije v následujícím reakčním stupni (meziprodukt 4).

e) Směs 19,8 dílu meziproduktu 4 a 7,2 dílu močoviny se zahřívá na teplotu 210 až 220 °C tak dlouho, dokud neustane pění a vývoj plynného amoniaku. Potom se směs ochladí na 100 °C a přidá se 120 dílů 1N kyseliny chlorovodíkové. Roztok se dekantuje od olejovitého zbytku, povaří s aktivním uhlím a přefiltruje. Po ochlazení se filtrát zalkalizuje hydroxidem amonným a extrahuje trichlormetanem (75 a 150 dílů). Spojené extrakty se vysuší, přefiltrují a odpaří. Zbytek se trituruje ve 2-propanolu a potom překrystaluje z etanolu a 4-metyl-2-pentanonu. Produkt se odfiltruje a vysuší. Získá se 2,5 dílu (11,5 %) 4,5,6,7-tetrahydro-5-metyl-6-(fenylmetyl)imidazo-/4,5,1-jk//1,4/benzodiazepin-2-(1H)-onu o teplotě tání 205 °C (meziprodukt 5).

f) Směs 8 dílů meziproduktu 5 v 80 dílech kyseliny octové se hydrogenuje na normálním tlaku a při teplotě 38 °C v přítomnosti 1 dílu palladia na aktivním uhlí (10 %). Po absorpci vypočteného množství vodíku se katalyzátor odfiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se vyjme do 75 dílů vody a směs se alkalizuje 30 díly koncentrovaného hydroxidu amonného. Výsledná směs se nechá vykřystalovat při teplotě místnosti. Produkt se odfiltruje a překrystaluje z 2-propanolu, přičemž se získá 3,7 dílu (66,8 %) 4,5,6,7-tetrahydro-5-metylimidazo-/4,5,1-jk//1,4/benzodiazepin-2-/1H/-onu o teplotě tání 190,5 °C (meziprodukt 6).

## Příklad 2

a) K míchané a chlazené (-12 °C) směsi 9,1 dílu 2-amino-3-nitrobenzoové kyseliny, 6,95 dílu metyl L-alfa-alaninmonohydrochloridu, 13,5 dílu 1-hydroxy-1H-1,2,4-benzotriazolmonohydrátu a 178 dílů tetrahydrofuranu se po částech přidá 5,05 dílu N-metylmorfolinu a po 5 minutách 10,3 dílu N,N'-metantetrayl-bis-(cyklohexanaminu). Přidávání se děje pod atmosférou argonu. V míchání se pokračuje 5,5 hodiny při -12 °C, potom se přefiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se rozdělí mezi etylacetát a nasycený roztok hydrogenuhlčitanu sodného. Organická vrstva se oddělí, promyje nasyceným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného, vysuší, přefiltruje a odpaří. Zbytek se trituruje s hexanem. Produkt se odfiltruje a vysuší. Získá se 13,08 dílu (97,9 %) (-)-metyl (S)-2-((2-amino-3-nitrobenzoyl)amino)propanoát o teplotě tání 132,9 °C (meziprodukt 7).

b) Směs 12,58 dílu meziproductu 7, 3,50 dílu 10 % palladiovaného uhlí a 158 dílů etanolu se hydrogenuje v Parrově autoklávu po dobu 4 hodin při teplotě místnosti a tlaku  $3,1 \times 10^5$  Pa. Katalyzátor se odfiltruje přes vrstvu křemelinu a filtrát se odpaří. Zbytek se míchá za sníženého tlaku ( $3,3 \times 10^3$  Pa) při 150 °C po dobu 10 minut a při 202 °C po dobu 40 minut. Po ochlazení se pevná látka trituruje s etanolem. Produkt se odfiltruje, promyje etanolem a 1,1'-oxybistetanem a vysuší. Získá se 5,58 dílu (57,7 %) (+)-(S)-9-amino-3,4-dihydro-3-metyl-1H-1,4-benzodiazepin-2,5-dionu (meziprodukt 8).

c) K suspenzi 5,55 dílu lithiualuminiumhydridu ve 154,5 dílu 1,4-dioxanu se přidá 5,00 dílů meziproductu 8 pod argonovou atmosférou. Směs se 5 hodin vaří pod zpětným chladičem, ochladí se na 10 °C a potom se k ní postupně přidá 5,55 dílu vody, 9,16 dílu 15 % hydroxidu sodného a 16,65 dílu vody. Výsledná směs se 2 hodiny míchá a potom přefiltruje. Sraženina se promyje 178 díly horkého tetrahydrofuranu a 133 díly horkého dichlormetanu. Spojené filtráty se vysuší, přefiltrují a odpaří. Zbytek se vlije do roztoku 7,36 dílu N-metylmorfolinu ve 133 dílech dichlormetanu. Celá směs se přikape k roztoku 4,82 dílu trichlormetyl chlorformiátu ve 160 dílech dichlormetanu při teplotě 0 °C a pod proudem argonu. V míchání při 0 °C se pokračuje 10 minut. Směs se ohřeje na teplotu místnosti a odpaří se a ke zbytku se přidá 70 dílů vodného 15% roztoku 1,4-dioxanu. Směs se zahřívá 45 minut na parní lázni v proudu dusíku, ochladí se a extrahuje dichlormetanem (2 x 66,5 dílu). Vodná vrstva se přefiltruje a zalkalizuje koncentrovaným roztokem hydroxidu amonného. Sraženina se odfiltruje, promyje chladnou vodou, vysuší a trituruje s 2-propanolem (2x). Získá se 1,59 dílu (32,1 %) (+)-(S)-4,5,6,7-tetrahydro-5-metylimidazo/4,5,1-jk//1,4/benzodiazepin-2-/1H/-onu o teplotě tání 206,5 °C (meziprodukt 9).

Podobným způsobem se také připraví (+)-(S)-4,5,6,7-tetrahydro-5,8-dimetylimidazo/4,5,1-jk//1,4/-benzodiazepin-2-/1H/-on o teplotě tání 207,8 °C (meziprodukt 10).

d) Směs 1,50 dílu meziproductu 9, 1,11 dílu brommetylcyklopropanu, 1,18 dílu uhlčitanu sodného, 1,22 dílu jodidu draselného a 28,2 dílu N,N-dimetylformamidu se 24 hodin zahřívá pod argo-

novou atmosférou na 85 °C. Reakční směs se odpaří a zbytek se rozdělí mezi vodu a dichlormetan. Organická vrstva se oddělí, promyje 3N hydroxidem sodným a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší, přefiltruje a odpaří. Ke zbývajícimu oleji se přidá 3,95 dílu acetonitrilu. Směs se 1 hodinu chladí na 0 °C, produkt se odfiltruje, promyje acetonitrem a dále čistí sloupcovou chromatografií (silikagel, metylenchlorid : etanol, 97:3). Z požadované frakce se odpaří eluční činidlo. Získá se 0,77 dílu (40,5 % (+)-(S)-6-(cyklopropylmetyl)-4,5,6,7-tetrahydro-5-metylimidazo-/4,5,1-jk//1,4/-benzodiazepin-2/1H/onu o teplotě tání 115,9 °C (meziprodukt 11).

e) K míchané a chlazené (-60 až -50 °C) koncentrované kyselině dusičné (45,3 dílu) se po částech přidá 2,75 dílu meziproduktu 11 pod atmosférou argonu. Po získání čirého roztoku se v míchání a chlazení pokračuje ještě půl hodiny. Reakční směs se pomalu vlije do 400 dílů ledové vody a výsledná směs se zalkalizuje uhličitanem sodným na pH 8. Vysrážený produkt se odfiltruje a 16 hodin suší za vakua při teplotě 50 °C. Získá se 0,5 dílu (15,6 %) směsi (S)-6-(cyklopropylmetyl)-4-5,6,7-tetrahydro-5-metyl-9-nitroimidazo/4,5,1-jk//1,4/benzodiazepin-2-/1H/onu a jeho 8-nitroizomeru (75:25) (meziprodukt 12).

f) K refluxující směsi 1,03 dílu hydrazinmonohydrátu, 23,7 dílu metanolu a 0,15 dílu Raneyova niklu se po částech přidá 0,5 dílu meziproduktu 12. Směs se 20 minut refluxuje, potom se ochladí, přefiltruje přes křemelinu a filtrát se odpaří. Zbytek se přečistí preparativní chromatografií na tenké vrstvě (eluční činidlo: dichlormetan: metanol, 90:10). Z čistých frakcí se odpaří eluční činidlo, zbytek se 16 hodin suší za vakua při 50 °C. Získá se 0,17 dílu (39,0 %) (+)-(S)-9-amino-6-(cyklopropylmetyl)-4,5,6,7-tetrahydro-5-metylimidazo/4,5,1-jk//1,4/benzodiazepin-2-/1H/onu o teplotě tání 188,7 °C,  $[\alpha]_D^{25} = +13,4^\circ$  (koncentrace = 0,50 % v trichlormetanu) (meziprodukt 13).

g) K refluxující směsi 1,6 dílu Raneyova niklu, 15,48 dílu hydrazinmonohydrátu a 158 dílů metanolu se po částech přidá 12,4 dílu meziproduktu 12. Směs se 20 minut refluxuje, ochladí se a přefiltruje přes křemelinu. Filtrát se odpaří. Zbytek se trituruje v acetonitrilu a potom vyjme do trichlormetanu. Roztok se promyje vodou, vysuší, přefiltruje a odpaří. Zbytek se překrystaluje z acetonitrilu. Matečný louh se přefiltruje a odpaří a vzniklý zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií (silikagel, dichlormetan : metanol s obsahem 10 % hydroxidu amonného, 99:1 až 97:3 až 95:5). Z požadovaných frakcí se odpaří eluční činidlo a zbytek se 16 hodin suší při 50 °C. Získá se 1,25 dílu (11,2 %) (+)-(S)-8-amino-6-(cyklopropylmetyl)-4,5,6,7-tetrahydro-5-metylimidazo/4,5,1-jk//1,4/-benzodiazepin-2/1H/onu o teplotě tání 206 °C,  $[\alpha]_D^{25} = +4,5^\circ$  (c = 0,44 % v metanolu) (meziprodukt 14).

### Příklad 3

a) Směs 41,49 dílu 6-chlor-1H-3,1-benzoxazin-2,4-dionu a 31,40 dílu metyl L-alfa-alaninmonohydrochloridu ve 108 dílech

pyridinu se 10 hodin refluxuje pod atmosférou argonu. Reakční směs se ochladí a potom 12 hodin míchá při teplotě místnosti. Sraženina se odfiltruje, promyje vodou a trituruje v etanolu. Produkt se odfiltruje, promyje etanolem a vysuší. Získá se 24,77 dílu (52,5 %) (S)-7-chlor-3,4-dihydro-3-metyl-1H-1,4-benzodiazepin-2,5-dionu (meziprodukt 15).

b) K ochlazené (0 °C) kyselině dusičné (142 dílů) se po částech přidá 24,55 dílu meziproduktu 15 pod atmosférou argonu. Směs se 3,5 hodiny chladí na 0 °C a potom se pomalu přidá za míchání ke 450 dílům ledu. Sraženina se odfiltruje, propláchne vodou a vysuší přes noc při teplotě místnosti. Získá se 27,84 dílu (93,9 %) (S)-7-chlor-3,4-dihydro-3-metyl-9-nitro-1H-1,4-benzodiazepin-2,5-dionu (meziprodukt 16).

c) K ochlazené (0 °C) suspenzi 18,2 dílu lithiualuminiumhydridu ve 261 dílech, 1,2-dimetoxyetanu se po částech přidá 16,14 dílu meziproduktu 16 pod atmosférou dusíku. Směs se míchá 2 hodiny při 0 °C a 40 hodin při teplotě zpětného toku. Potom se ochladí na 0 °C a přidá se ke směsi 18,2 dílu vody, 48,1 dílu tetrahydrofuranu, 21,1 dílu 15 % hydroxidu sodného a 54,6 dílu vody. Směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti a potom se přefiltruje. Sraženina se refluxuje 5 minut v tetrahydrofuranu a znovu se odfiltruje. Spojené filtráty se vysuší, přefiltrují a odpaří a zbytek se rozpustí ve 399 dílech dichlormetanu. Roztok se vysuší, přefiltruje a smíchá s 18,2 dílu N-metylmorfolinu. Výsledná směs se přikape ke směsi 11,9 dílu trichlormetylchlorformiátu a 665 dílů dichlormetanu při teplotě 0 °C a pod atmosférou argonu. Výsledná směs se odpaří a zbytek se vyjme do 150 ml směsi vody a 1,4-dioxanu 85:15. Směs se 2 hodiny zahřívá pod dusíkem na parní lázni. Po ochlazení se pevná látka odfiltruje a rozpustí v 80 dílech vody. Produkt se odfiltruje a překrystaluje postupně z acetonitrilu a 2-propanolu. Získá se 2,28 dílu (16 %) (+)-(S)-9-chlor-4,5,6,7-tetrahydro-5-metylimidazo/4,5,1-jk//1,4/benzodiazepin-2/1H/onu o teplotě tání 202,2 °C / $\alpha$  / $^{20}_D$  = + 72,6° (koncentrace = 0,98 % v metanolu) (meziprodukt 17).

Podobným způsobem se také připraví 4,5,6,7-tetrahydro-5,9-dimetylimidazo/4,5,1-jk//1,4/benzodiazepin-2/1H/on o teplotě tání 199,2 °C (meziprodukt 18).

#### Příklad 4

a) K homogennímu roztoku 8,42 dílu (S)-2-aminopropanamidmonohydrobromidu, 12,26 dílu octanu sodného a 79 dílů metanolu se přidá 10,96 dílu 2,6-dichlor-3-nitrobenzaldehydu a po půl hodině směs 3,77 dílu natriumkyanotrihydroborátu a 7,9 dílu metanolu. Výsledná směs se 45 minut míchá při teplotě místnosti. Po okyhlení na pH 1 3N kyselinou chlorovodíkovou se v míchání přes noc pokračuje. Reakční směs se odpaří a zbytek se zalkalizuje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Produkt se extrahuje dichlormetanem, extrakt se vysuší, přefiltruje a odpaří. Zbytek se překrystaluje z 2-propanolu. Získá se 10,29 dílu (70,7 %) (S)-2-(((2,6-dichlor-3-nitrofenyl)metyl)amino)propanamidu (meziprodukt 19).

b) Směs 10,03 dílu meziprojektu 19, 348 dílů 1,2-dimetoxyetanu a 92,5 dílu roztoku boranového komplexu s tetrahydrofuranem v tetrahydrofuranu o koncentraci 1 M se míchá po dobu 3 dnů při teplotě místnosti pod atmosférou argonu. Ke směsi se pomalu přidá 142 dílů metanolu a 180 ml 3N kyseliny chlorovodíkové a v míchání se pokračuje přes víkend. Reakční směs se zalkalizuje 200 ml 3N hydroxidu sodného a potom odpaří. Zbytek se extrahuje dichlormetanem, extrakt se vysuší, přefiltruje a odpaří. Zbytek se refluxuje ve směsi 3,0 dílu octanu sodného a 81 dílů 1-butanolu po dobu 3 dnů pod atmosférou argonu. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se rozpustí v dichlormetanu. Roztok se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného, vysuší, přefiltruje a odpaří. Zbytek se dvakrát přečistí sloupcovou chromatografií typu flash (silikagel, dichlormetan : metanol, 99:1). Z požadované frakce se odpaří eluční činidlo a zbytek se převede v metanolu na (E)-2-butendioátovou sůl. Sůl se odfiltruje (první frakce) a matečný louh se odpaří. Zbytek se chromatografuje a také převede na sůl (druhá frakce). Na spojené frakce se působí směsí dichlormetanu a 3N hydroxidu sodného, aby se uvolnila báze. Získá se 3,73 dílu (45,0 %) (S)-6-chlor-2,3,4,5-tetrahydro-3-metyl-9-nitro-1H-1,4-benzodiazepinu (meziprojekt 20).

c) K 1,89 dílu meziprojektu 20 se pod argonem přidá 1,24 dílu uhličitanu sodného, 1,30 dílu jodidu draselného a roztok 1,46 dílu 1-brom-3-etyl-2-pentenu v 17,86 dílu N,N-dimetylformamidu. Směs se míchá přes noc a zbytek se vyjme do 1,1'-oxybisetanu. Výsledná směs se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší, přefiltruje a odpaří. Získá se 2,67 dílu (100 %) (S)-6-chlor-4-(3-etyl-2-pentenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-3-metyl-9-nitro-1H-1,4-benzodiazepinu (meziprojekt 21).

Podobným způsobem se také připraví (S)-6-chlor-4-(2-cyklopentylidenetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-3-metyl-9-nitro-1H-1,4-benzodiazepin (meziprojekt 22).

d) K ochlazené (0 °C) směsi 1,16 dílu lithialuminiumhydridu a 26,7 dílu tetrahydrofuranu se pod argonem přikape roztok 2,57 dílu meziprojektu 21 ve 40,05 dílu tetrahydrofuranu. Výsledná směs se půl hodiny míchá při 0 °C, jednu hodinu při teplotě místnosti a 8 hodin při teplotě zpětného toku. Potom se pomalu přidá 1,16 dílu vody, 1,16 ml 3N hydroxidu sodného, 3,48 dílu vody a 35,6 dílu tetrahydrofuranu. Směs se půl hodiny míchá, sraženina se odfiltruje a promyje horkým tetrahydrofuranem. Spojené filtráty se odpaří a zbytek se rozpustí v dichlormetanu. Vzniklý roztok se vysuší, přefiltruje a odpaří. Získá se 2,41 dílu (100 %) (S)-6-chlor-4-(3-etyl-2-pentenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-3-metyl-1H-1,4-benzodiazepin-9-aminu (meziprojekt 23).

e) K refluxující směsi 0,31 dílu Raneyova niklu, 2,3 dílu meziprojektu 22 a 71,1 dílu metanolu se pod argonem přikape 2,12 dílu hydrazinmonohydrátu. Směs se půl hodiny refluxuje, potom se odpaří a zbytek se rozpustí v 1,1'-oxybisetanu. Roztok se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší, přefiltruje a odpaří. Získá se 2,04 dílu (97,2 %) (S)-6-chlor-4-(2-cyklopentylidenetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-3-metyl-1H-1,4-benzodiazepin-9-aminu (meziprojekt 24).

## Příklad 5

Směs 4,0 dílu sloučeniny 2, 46,2 dílu fosforylchloridu a 1,30 dílu uhličitanu sodného se 18 hodin zahřívá na 85 °C, přičemž v průběhu této doby se jí probublává dusík. Přebytek fosforylchloridu se odstraní a ke zbytku se postupně přidá 100 dílů vody, 100 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 266 dílů dichlormetanem. Vodná vrstva se oddělí a reextrahuje dichlormetanem. Spojené organické vrstvy se vysuší, přefiltrují a odpaří. Získá se 1,90 dílu (44,9 %) (S)-2,9-dichlor-6-(3-ethyl-2-pentenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-5-metylimidazo/4,5,1-jk//1,4/-benzodiazepinu (meziprodukt 25).

Podobným způsobem se sloučenina 20 převede na (+)-(S)-2,9-dichlor-6-(2-cyklopentylidenetyl)-4,5,6,7-tetrahydro-5-metylimidazo/4,5,1-jk//1,4/-benzodiazepin (meziprodukt 26).

## Příklad 6

K ochlazenému (-78 °C) roztoku 1,23 dílu sloučeniny 18 v 93,1 dílu dichlormetanu se pod argonem postupně přidá 1,38 dílu anhydridu kyseliny trifluoroctové, po 10 minutách 0,79 dílu 2,6-dimethylpyridinu a po 15 minutách 23,1 ml roztoku kyseliny chlorovodíkové v 1,1'-oxybisetanu o koncentraci 0,8N. Výsledná směs se nechá 15 minut stát a potom se nalije do nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva se oddělí, vysuší, přefiltruje a odpaří. Získá se 1,61 dílu (100 %) (S)-2,8-dichlor-6-(3-ethyl-2-pentenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-5-metylimidazo-/4,5,1-jk//1,4/-benzodiazepinu (meziprodukt 27).

## B. Přípava finálních sloučenin

## Příklad 7

Ke směsi 1,00 dílu meziprodukt 6, 0,782 dílu uhličitanu sodného, 0,816 dílu jodidu draselného a 94 dílů N,N-dimethylformamidu se přidá 1,18 dílu 2,3-dibrompropenu pod atmosférou argonu. Výsledná směs se 5 hodin zahřívá na 65 až 70 °C, stále pod argonem, a potom se odpaří. Zbytek se rozdělí mezi dichlormetan a vodu. Organická vrstva se oddělí a promyje vodou. Spojené vodné vrstvy se reextrahují dichlormetanem. Spojené organické vrstvy se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší, přefiltrují a odpaří. Zbytek se rozpustí v refluxujícím acetonitrilu a po ochlazení dvakrát překrystaluje. Produkt se odfiltruje, promyje chladným acetonitrilem a za vakua vysuší při 82 °C. Získá se 0,762 dílu (48,1 %) 6-(2-brom-2-propenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-5-metylimidazo/4,5,1-jk//1,4/-benzodiazepin-2/1H/onu o teplotě tání 150,0 °C (sloučenina 1).

## Příklad 8

Ke směsi 1,50 dílu meziproduktu 10, 0,77 dílu uhličitanu sodného a 9,4 dílu N,N-dimethylformamidu se přidá 1,47 dílu 1-brom-3-ethyl-2-pentenu. Směs se 1,5 hodiny zahřívá na 60 °C a po ochlazení se rozdělí mezi vodu a dichlormetan. Organická vrstva se oddělí, vysuší, přefiltruje a odpaří. Zbytek se překrystaluje

z acetonitrilu. Produkt se odfiltruje, promyje chladným acetonitrilem a odpaří. Získá se 0,93 dílu (43,0 %) (+)-(S)-6-(3-etyl-2-pentenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-5,8-dimetylimidazo/4,5,1-jk//1,4/benzodiazepin-2/1H/onu o teplotě tání 117,3 °C,  $[\alpha]_D^{25} = + 4,9^\circ$  (koncentrace = 1,0 % v metanolu) (sloučenina 5).

## Příklad 9

K míchanému roztoku 0,32 dílu meziprojektu 13 ve 26,7 dílu tetrahydrofuranu se přidá 0,093 dílu acetylchloridu. V míchání se 16 hodin pokračuje při teplotě místnosti. Reakční směs se odpaří a zbytek se zalkalizuje nasyceným roztokem uhličitánu sodného. Produkt se extrahuje trichlormetanem a extrakt se vysuší, přefiltruje a odpaří. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií typu flash (silikagel, dichlormetan : metanol, 100:0 až 97:3). Z požadované frakce se odpaří eluční činidlo a zbytek se 16 hodin suší za vakua při 50 °C. Získá se 0,18 dílu (47,7 %) (+)-(S)-N-(6-(cyklopropylmetyl)-1,2,4,5,6,7-hexahydro-5-metyl-2-oxoimidazo/4,5,1-jk//1,4/benzodiazepin-9-yl)acetamidu o teplotě tání 243,9 °C  $[\alpha]_D^{25} = + 15,1^\circ$  (koncentrace = 0,43 % v metanolu) (sloučenina 8).

## Příklad 10

Směs 1,90 dílu meziprojektu 25, 1,50 dílu thiomocoviny a 39,5 dílu etanolu se refluxuje po dobu 16 hodin. Reakční směs se odpaří a zbytek se vyjme do směsi 180 dílu etylacetátu, 50 dílu vody a 50 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitánu sodného. Organická vrstva se oddělí, promyje vodou, vysuší, přefiltruje a odpaří. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií flash (silikagel, hexan : etylacetát, 8:1 až 4:1). Z požadované frakce se odpaří eluční činidlo a zbytek se v etanolu převede na hydrochlorid. Získá se 1,74 dílu (83,4 %) (-)-(S)-9-chlor-6-(3-etyl-2-pentenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-5-metyl-imidazo/4,5,1-jk//1,4/benzodiazepin-2/1H/thionmonohydrochloridu o teplotě tání nad 280 °C (za rozkladu),  $[\alpha]_D^{25} = - 32,7^\circ$  (koncentrace = 1,0 % v metanolu) (sloučenina 7).

## Příklad 11

K ochlazené (0 °C) směsi 0,75 dílu trichlormetyl chlorformiátu a 33,2 dílu dichlormetanu se pod argonovou atmosférou pomalu přidá roztok 2,39 dílu meziprojektu 23 ve 33,2 dílu dichlormetanu. Směs se půl hodiny míchá při 0 °C a potom se přidá nasycený roztok hydrogenuhličitánu sodného. Organická vrstva se oddělí, vysuší, přefiltruje a odpaří. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií (silikagel, dichlormetan : metanol, 98,5 : 1,5). Z požadované frakce se odpaří eluční činidlo a zbytek se překrystaluje z acetonitrilu. Produkt se odfiltruje a vysuší. Získá se 1,12 dílu (44,1 %) (+)-(S)-8-chlor-6-(3-etyl-2-pentenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-5-metylimidazo/4,5,1-jk//1,4/benzodiazepin-2/1H/onu o teplotě tání 156,8 °C  $[\alpha]_D^{20} = +7,15^\circ$  (koncentrace = 0,1 % v me-

tanolu) sloučenina 18).

#### Příklad 12

1,60 dílu meziprojektu 27, 31,6 dílu etanolu a 3,37 dílu thiomocoviny se smíchá pod argonem a refluxuje přes noc. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se rozpustí v 1,1'-oxybisetanu. Roztok se promyje vodou, vysuší, přefiltruje a odpaří. Zbytek se dvakrát přečistí sloupcovou chromatografií flash (silikagel, dichlormetan : metanol, 99:1). S požadované frakce se odpaří eluční činidlo a zbytek se překrystaluje z acetonitrilu. Produkt se odfiltruje a vysuší. Získá se 0,55 dílu (42,6 %) (+)-(S)-8-chlor-6-(3-etyl-2-pentenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-5-metylimidazo/4,5,1-jk//1,4/benzodiazepin-2/1H/thionu o teplotě tání 113,5 °C,  $[\alpha]_D^{20} = + 0,907^\circ$  (koncentrace = 0,1 % v metanolu) (sloučenina 19).

#### Příklad 13

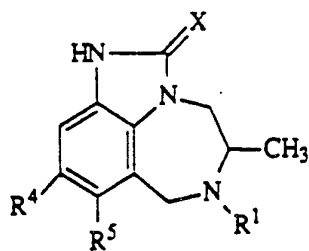
1,0 dílu meziprojektu 24, 17,8 dílu tetrahydrofuranu a 0,71 dílu 1,1'-karbonothionylbis(1H-imidazolu) se pod argonem smíchá a refluxuje po dobu půl hodiny. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se rozpustí v dichlormetanu. Vzniklý roztok se promyje vodou, vysuší, přefiltruje a odpaří. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií flash (silikagel, dichlormetan : metanol, 95:5). Z požadované frakce se odpaří eluční činidlo a zbytek se překrystaluje z metanolu. Produkt se odfiltruje a vysuší. Získá se 0,50 dílu (43,9 %) (+)-(S)-8-chlor-6-(2-cyklopentylidenetyl)-4,5,6,7-tetrahydro-5-metylimidazo/4,5,1-jk//1,4/benzodiazepin-2/1H/thionu o teplotě tání 203,4 °C,  $[\alpha]_D^{20} = + 15,44^\circ$  (koncentrace = 1 % v DMF) (sloučenina 22).

#### Příklad 14

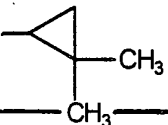
Ke směsi 0,33 dílu trichlormetyl chlorformiátu a 20 dílů dichlormetanu se pod argonem přidá 1,0 dílu meziprojektu 24 a přikape se roztok 0,66 dílu N-metylmorfolinu ve 20 dílech dichlormetanu. Směs se míchá půl hodiny při 0 °C, potom se přidá nasycený roztok hydrogenuhlčitanu sodného a vzniklá směs se hodinu míchá při teplotě místnosti. Organická vrstva se oddělí, vysuší, přefiltruje a odpaří. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií flash (silikagel, dichlormetan : metanol, 98:2). Z požadované frakce se odpaří eluční činidlo a zbytek se ve 2-propanolu převede na hydrochlorid přidávkem 1,1'-oxybisetanu, nasyceného chlorovodíkem. Po ochlazení se sůl odfiltruje a vysuší. Získá se 0,31 dílu (25,7 %) (-)-(S)-8-chlor-6-(2-cyklopentylidenetyl)-4,5,6,7-tetrahydro-5-metylimidazo/4,5,1-jk//1,4/benzodiazepin-2/1H/onmonohydrochloridu o teplotě tání 220,0 °C,  $[\alpha]_D^{20} = -23,91^\circ$  (koncentrace = 0,1 % v metanolu) (sloučenina 23).

Všechny sloučeniny, uvedené v následující tabulce 1, se připraví způsoby, popsány v příkladech 7 až 14, jak je to uvedeno ve sloupci Př.č.

Tabulka 1



Sl. č.	Př. č.	X	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Fyzikální vlastnosti
1	7	O	-CH <sub>2</sub> -C(Br)=CH <sub>2</sub>	H	H	t.t.150,0 °C
2	8	O	-CH <sub>2</sub> -CH=C(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	H	t.t.239,4 °C/(-)(S)/HCl [α] <sup>25</sup> <sub>D</sub> 1%CH <sub>3</sub> OH= -7,9°
3	8	O	-CH <sub>2</sub> -CH=CHCl	Cl	H	t.t.145,7 °C/(-)[S(E)] [α] <sup>25</sup> <sub>D</sub> 0,5%CHCl <sub>3</sub> = -17,0°
4	8	O	-CH <sub>2</sub> -CH=CHCl-	Cl	H	t.t.141,2 °C/(+)[S(Z)] [α] <sup>25</sup> <sub>D</sub> 0,5%CHCl <sub>3</sub> = +35,6°
5	8	O	-CH <sub>2</sub> -CH=C(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	t.t.117,3 °C/(+)(S) [α] <sup>25</sup> <sub>D</sub> 1%CH <sub>3</sub> OH = +4,9°
6	7	O	-CH <sub>2</sub> -CH=C(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	t.t.103,0 °C/(±)
7	10	S	-CH <sub>2</sub> -CH=C(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	H	t.t.>280 °C/(-)(S)/HCl [α] <sup>25</sup> <sub>D</sub> 1%CH <sub>3</sub> OH = -32,7°C
8	9	O	-CH <sub>2</sub> -c.C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub> CONH-	H	t.t.243,9 °C/(+)(S) [α] <sup>25</sup> <sub>D</sub> 0,43%CH <sub>3</sub> OH=+15,1°
9	7	O	-CH <sub>2</sub> -CH=C(Cl) <sub>2</sub>	Cl	H	t.t.151,7 °C/(+)(S) [α] <sup>25</sup> <sub>D</sub> 1%CH <sub>3</sub> OH = +12,8°
10	8	O	-CH <sub>2</sub> -CH=C(C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	H	t.t.200,5 °C/(-)(S)/HCl [α] <sup>25</sup> <sub>D</sub> 1%CH <sub>3</sub> OH = -8,2°
11	9	O	-CH <sub>2</sub> -c.C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub> CONH-	t.t.227,6 °C/(-)-(S) [α] <sup>25</sup> <sub>D</sub> 0,44%CH <sub>3</sub> OH=-1,8°
12	7	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -S-CH <sub>2</sub> - -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	H	t.t.130,6 °C/(-)-(S) [α] <sup>25</sup> <sub>D</sub> 0,81%CH <sub>3</sub> OH = -4,7°

Sl. č.	Př. č.	X	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Fyzikální vlastnosti
13	8	O	-CH <sub>2</sub> -CH=c.C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	Cl	H	t.t.216,6 °C/(-)-(S)/HCl [α] <sup>25</sup> <sub>D</sub> 1%CH <sub>3</sub> OH = -7,4°
14	7	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -S(O)-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H	t.t.208,0 °C/(+)-(S)/HCl [α] <sup>20</sup> <sub>D</sub> 0,1%CH <sub>3</sub> OH = +26,5°
15	8	O	-CH <sub>2</sub> -CH=C[CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	Cl	H	t.t.205,8 °C/(-)-(S)/HCl [α] <sup>25</sup> <sub>D</sub> 1%CH <sub>3</sub> OH = -4,0°
16	7	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -S-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	H	t.t.193,0 °C/(+)-(S)/HCl [α] <sup>20</sup> <sub>D</sub> 0,1%CH <sub>3</sub> OH = +3,99°
17	7	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -S-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	C	H	t.t.202,0 °C/(+)-(S)/HCl .1/2CH <sub>3</sub> CH(OH)CH <sub>3</sub> [α] <sup>25</sup> <sub>D</sub> 0,98%CH <sub>3</sub> OH = +6,4°
18	11	O	-CH <sub>2</sub> -CH=C(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	H	Cl	t.t.156,8 °C/(+)-(S) [α] <sup>20</sup> <sub>D</sub> 0,1%CH <sub>3</sub> OH = +7,15°
19	12	S	-CH <sub>2</sub> -CH=C(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	H	Cl	t.t.113,5 °C/(+)-(S) [α] <sup>20</sup> <sub>D</sub> 0,1%CH <sub>3</sub> OH = +0,91°
20	8	O	-CH <sub>2</sub> -CH=c.C <sub>5</sub> H <sub>8</sub>	Cl	H	t.t.109,3 °C/(+)-(S) [α] <sup>25</sup> <sub>D*</sub> = +7,4°
21	10	S	-CH <sub>2</sub> -CH=c.C <sub>5</sub> H <sub>8</sub>	Cl	H	t.t.145,0 °C/(+)-(S) [α] <sup>25</sup> <sub>D</sub> 0,69%CH <sub>3</sub> OH = +9,56°
22	13	S	-CH <sub>2</sub> -CH=c.C <sub>5</sub> H <sub>8</sub>	H	Cl	t.t.203,4 °C/(+)-(S) [α] <sup>20</sup> <sub>D</sub> 1%DMF = +15,44°
23	14	O	-CH <sub>2</sub> -CH=c.C <sub>5</sub> H <sub>8</sub>	H	Cl	t.t.220,0 °C/(-)-(S).HCl [α] <sup>20</sup> <sub>D</sub> 0,1%CH <sub>3</sub> OH = -23,9°
24	13	S	-CH <sub>2</sub> - 	H	Cl	t.t.151,9 °C/(+)-(S) [α] <sup>25</sup> <sub>D</sub> 0,96%CHCl <sub>3</sub> = +9,17°

\*:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH (100:5:0,5)

### C. Farmakologický příklad

#### Příklad 15

Pro "in vitro" hodnocení činidel, působících proti HIV, se používá rychlého, citlivého a automatizovaného zkušebního postu-

pu. Jako cílové buněčné linie se používá linie T-4 buněk, transformovaných HIV-1 (MT-4), o níž je známo z dřívější doby (Koyanagi a další, Ing. J. Cancer, 36, 445-451, 1985), že je vysoce susceptibilní a permissivní vůči HIV infekci. Jako konečného bodu se používá inhibice cytopatického efektu, vyvolaného HIV. Prostřednictvím redukce 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-difenyl-tetrazoliumbromidu (MTT) "in situ" se měří životaschopnost jak buněk infikovaných HIV, tak kontrolních neinfikovaných buněk. Tato redukce se sleduje spektrofotometricky. 50% cytotoxická dávka ( $CD_{50}$  v  $\mu\text{g/ml}$ ) je definována jako koncentrace sloučeniny, která sníží absorpenci neinfikovaného kontrolního vzorku o 50%. Procentická ochrana, dosažená zkoušenou sloučeninou z buněk infikovaných HIV, se vypočítá z následujícího vzorce.

$$\frac{(OD_T)_{HIV} - (OD_C)_{HIV}}{(OD_C)_{MOCK} - (OD_C)_{HIV}} \quad (\%)$$

kde

$(OD_T)_{HIV}$  představuje optickou hustotu, naměřenou při dané koncentraci zkoušené sloučeniny v buňkách, infikovaných HIV,

$(OD_C)_{HIV}$  představuje optickou hustotu, naměřenou u kontrolních neošetřených buněk, infikovaných HIV,

$(OD_C)_{MOCK}$  představuje optickou hustotu, naměřenou u kontrolních neošetřených a neinfikovaných buněk.

Všechny hodnoty optické hustoty se stanovují při 540 nm. Dávka, se kterou se dosáhne 50% ochrany podle shora uvedeného vzorce, je definována jako 50% účinná dávka ( $ED_{50}$  v  $\mu\text{g/ml}$ ). Poměr  $CD_{50}$  ku  $ED_{50}$  definuje index selektivity (SI).

Tabulka 2

50% cytotoxická dávka ( $CD_{50}$ ), 50% účinná dávka ( $ED_{50}$ ) a index selektivity (SI)

Sloučenina číslo	$CD_{50}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$ED_{50}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	SI
2	nad 10	0,032	nad 312
5	14,3	0,038	370
7	5,2	0,006	850

## D. Příklady přípravků

## Příklad 16

## Orální roztok

9 g metyl 4-hydroxybenzoátu a 1 g propyl 4-hydroxybenzoátu se rozpustí ve 4 l vroucí přečištěné vody. Ve 3 l tohoto roztoku se rozpustí nejprve 10 g 2,3-dihydroxybutandiové kyseliny a potom 20 g účinné složky. Vzniklý roztok se smíchá se zbývající částí prvního roztoku a ke směsi se přidá 12 l 1,2,3-propantriolu a 31 70% roztoku sorbitolu. V 0,5 l vody se rozpustí 40 g sodné soli sacharinu a k roztoku se přidá 2 ml malinové a 2 ml angreštové esence. Výsledný roztok se smíchá s prvním roztokem a přidá se voda do objemu 20 litrů. Získá se orální roztok, obsahující 5 mg účinné složky v čajové lžičce (5 ml). Výsledný roztok se naplní do vhodných nádob.

## Příklad 17

## Kapsle

20 g účinné složky, 6 g natriumalurysulfátu, 56 g škrobu, 56 g laktózy, 0,8 g koloidního oxidu křemičitého a 1,2 g stearanu hořečnatého se spolu intenzivně promíchá. Výslednou směsí se naplní 1 000 vhodných kapslí z tvrzené želatiny, z nichž každá obsahuje 20 mg účinné složky.

## Příklad 18

## Povlečené tablety

## Příprava jader tablet

Směs 100 g účinné složky, 570 g laktózy a 200 g škrobu se spolu dobře promísí a potom zvlhčí roztokem 5 g natriumdodecylsulfátu a 10 g polyvinylpyrrolidonu (Kollidon - K 90<sup>(R)</sup>) v asi 200 ml vody. Navlhčená prášková směs se prosije, vysuší a znovu prosije. Potom se přidá 100 g mikrokrystalické celulózy Avicel<sup>(R)</sup> a 15 g hydrogenovaného rostlinného oleje (Sterotex<sup>(R)</sup>). Výsledná směs se dobře promísí a lisováním zpracuje na tablety. Získá se 10 000 tablet, z nichž každá obsahuje 10 mg účinné složky.

## Povlékání

K roztoku 10 g metylcelulózy (Methocel 60 HG<sup>(R)</sup>), 75 ml denaturovaného etanolu se přidá roztok 5 g etylcelulózy (Ethocel 22 cps<sup>(R)</sup>) ve 150 dichlormetanu. Potom se přidá 75 ml dichlormetanu a 2,5 ml 1,2,3-propantriolu. Roztaví se 10 g polyetylen-glykolu a tavenina se rozpustí v 75 ml dichlormetanu. Druhý roztok se přidá k prvnímu a potom se ke směsi přidá 2,5 oktadekanoátu hořečnatého, 5 g polyvinylpyrrolidonu a 30 ml koncentrované

barvivové suspenze (Opaspray K-1-2109<sup>(R)</sup>) a výsledná směs se homogenizuje. Jádra tablet se v povlékacím zařízení povlečou vzniklou směsí.

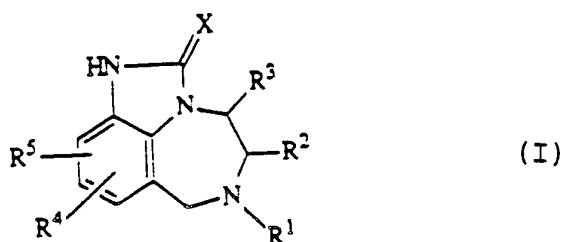
Příklad 19

Injekční roztok

1,8 g metyl 4-hydroxybenzoátu a 0,2 g propyl 4-hydroxybenzoátu se rozpustí v asi 0,5 l vroucí vody pro injekce. Po ochlazení na asi 50 °C se za míchání přidají 4 g kyseliny mléčné, 0,05 g propylenglykolu a 4 g účinné složky. Roztok se ochladí na teplotu místnosti a přidá se k němu voda pro injekce do objemu 1 litru. Získá se roztok, obsahující 4 mg účinné složky v ml. Roztok se sterilizuje filtrací (USP XVII str. 811) a naplní do sterilních zásobníků.

## P A T E N T O V É N Á R O K Y

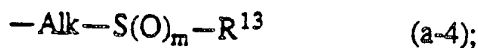
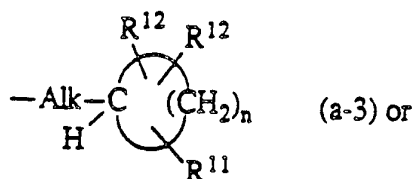
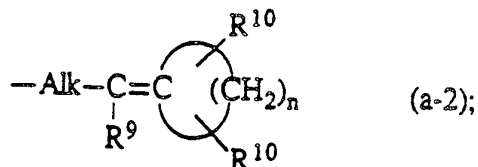
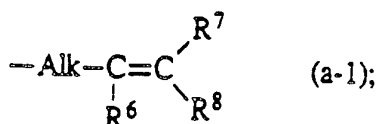
1. Tetrahydroimidazo/1,4/benzodiazepin-2-(thi)ony obecného vzorce I



a jejich farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami nebo stereochemicky izomerní formy, kde

X představuje kyslík nebo síru;

R<sup>1</sup> představuje zbytek vzorce a-1, a-2, a-3 nebo a-4



- Alk představuje alkandiylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;
- R<sup>6</sup> představuje vodík, halogen nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;
- R<sup>7</sup> a R<sup>8</sup> nezávisle představuje vždy vodík, halogen, cykloalkyl se 3 až 6 atomy uhlíku, trifluormetyl, 2,2,2-trifluoretyl, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, popřípadě substituovaný alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku;
- R<sup>9</sup> představuje vodík, halogen nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku;
- R<sup>10</sup> představuje vždy atom vodíku nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž jednotlivé zbytky R<sup>10</sup> jsou na sobě nezávislé; nebo oba zbytky R<sup>10</sup> mohou dohromady tvořit alkandiylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;
- n znamená číslo 2, 3, 4, 5 nebo 6;
- R<sup>11</sup> představuje vodík nebo alkenyl se 2 až 6 atomy uhlíku;
- R<sup>12</sup> představuje vodík nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž jednotlivé zbytky R<sup>12</sup> jsou na sobě nezávislé; nebo oba zbytky R<sup>12</sup> mohou dohromady tvořit alkandiylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;
- m znamená číslo 0, 1 nebo 2;
- R<sup>13</sup> představuje alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, aryl, arylmetyl, cykloalkyl se 3 až 6 atomy uhlíku nebo cykloalkylalkyl se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části;
- R<sup>2</sup> představuje vodík nebo alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku;
- R<sup>3</sup> představuje vodík nebo alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku;
- R<sup>4</sup> a R<sup>5</sup> nezávisle představuje vždy vodík, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, halogen, kyano, nitro, trifluormetyl, hydroxy, alkoxy s 1 až 6 atomy uhlíku, amino, mono- nebo dialkylamino s 1 až 6 atomy uhlíku v každém z alkylových zbytků, alkylkarbonylamino s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, nebo arylkarbonylamino; a

pod pojmem aryl se rozumí fenyl, popřípadě substituovaný 1 až 3 substituenty, které jsou nezávisle zvoleny ze souboru, zahrnujícího alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, halogen, hydroxy, alkoxy s 1 až 6 atomy uhlíku, amino, nitro a trifluormetyl;

přičemž, když R<sup>4</sup> a R<sup>5</sup> jsou odlišné od alkylkarbonylamino skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části nebo arylkarbo-

nylaminoskupiny, pak  $R^1$  je odlišný od alkenylskupiny se 3 až 6 atomy uhlíku a cykloalkylalkylskupiny se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části.

2. Tetrahydroimidazo/1,4/benzodiazepin-2-(thi)ony podle nároku 1, kde každý ze symbolů  $R^4$  a  $R^5$  nezávisle představuje vodík, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, halogen, kyano, nitro, trifluormetyl, hydroxy, alkoxy s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo alkylkarbo-nylamino s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části a ostatní symboly mají shora uvedený význam.
3. Tetrahydroimidazo/1,4/benzodiazepin-2-(thi)ony podle nároku 1, kde X představuje kyslík a ostatní symboly mají shora uvedený význam.
4. Tetrahydroimidazo/1,4/benzodiazepin-2-(thi)ony podle nároku 1, kde X představuje síru a ostatní symboly mají shora uvedený význam.
5. Tetrahydroimidazo/1,4/benzodiazepin-2-(thi)ony podle nároku 3 nebo 4, kde  $R^1$  představuje zbytek vzorce a-1, kde každý ze symbolů  $R^7$  a  $R^8$  nezávisle představuje cykloalkyl se 3 až 6 atomy uhlíku, trifluormetyl nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku; nebo  $R^1$  představuje zbytek vzorce a-3, kde n znamená číslo 2 nebo 3 a uhlíkový atom nesoucí zbytek  $R^2$  má (S)konfiguraci.
6. Tetrahydroimidazo/1,4/benzodiazepin-2-(thi)on podle nároku 1, kterým je (+)-(S)-8-chlor-6-(3-etyl-2-pentenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-5-metylimidazo/4,5,1-jk//1,4/- benzodiazepin-2/1H/thion.
7. Antivirální farmaceutický přípravek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje farmaceuticky vhodný nosič a jako účinnou složku antivirálně účinné množství tetrahydroimidazo/1,4/benzodiazepin-2-(thi)onu podle nároků 1 až 6.
8. Způsob výroby tetrahydroimidazo/1,4/benzodiazepin-2-(thi)onů podle nároků 1 až 6, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se
  - a) kondenzuje 9-amino-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin obecného vzorce II

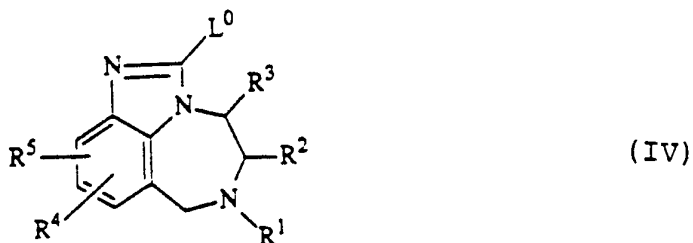


kde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  a  $R^5$  mají význam uvedený u obecného vzorce I, s reakčním činidlem obecného vzorce III



kde L představuje reaktivní odstupující skupinu a X znamená kyslík nebo síru, v prostředí rozpouštědla, které je inertní vůči reakci;

- b) 4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin obecného vzorce IV

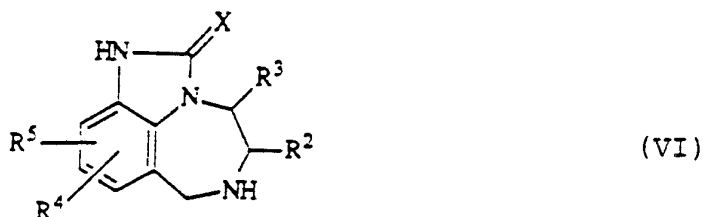


kde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  a  $R^5$  mají význam uvedený u obecného vzorce I a  $L^0$  představuje reaktivní odstupující skupinu, nechá reagovat s reakčním činidlem obecného vzorce V



kde X má význam uvedený u obecného vzorce I, v rozpouštědle, které je inertní vůči reakci, nebo v přítomnosti přebytku reakčního činidla obecného vzorce V a popřípadě v rozpouštědle, které je inertní vůči reakci;

- c) meziprodukt obecného vzorce VI

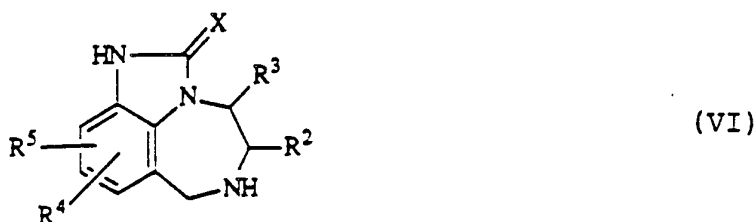


kde  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  a  $R^5$  a X mají význam uvedený u obecného vzorce I, N-alkyluje reakčním činidlem obecného vzorce VII



kde W představuje reaktivní odstupující skupinu a  $R^1$  má význam uvedený u obecného vzorce I, v prostředí rozpouštědla, které je inertní vůči reakci;

- d) meziprodukt obecného vzorce VI



kde  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  a X mají význam uvedený u obecného vzorce I, reduktivně N-alkyluje ketonem nebo aldehydem obecného vzorce VIII

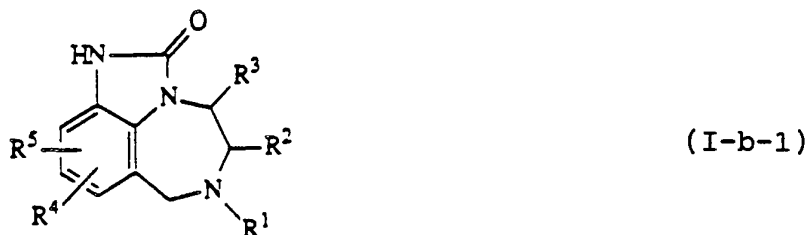


kde  $R^{1-b}$  představuje geminální dvojmocný zbytek, odvozený od sloučeniny obecného vzorce  $R^{1-a}-H$ , v níž jsou dva geminální vodíkové atomy nahrazeny skupinou  $=O$  a  $R^{1-a}$  představuje alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, který je popřípadě substituován arylem, cykloalkyl se 3 až 6 atomy uhlíku nebo zbytek vzorce a-3, v rozpouštědle, které je inertní vůči reakci, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I-a



kde  $R^{1-a}$  představuje alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě substituovaná arylem, cykloalkylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku nebo zbytek vzorce a-3, definovaný u obecného vzorce I a atom uhlíku zbytku  $R^{1-a}$  sousedící s atomem dusíku nesoucím zbytek  $R^{1-a}$ , obsahuje alespoň jeden atom vodíku;

e) sloučenina obecného vzorce I-b-1

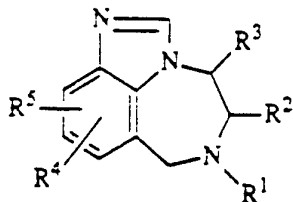


kde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  a  $R^5$  mají význam uvedený u obecného vzorce I, thionuje pentasulfidem fosforečným v rozpouštědle, které je inertní vůči reakci, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I-b-2



kde jednotlivé symboly mají shora uvedený význam;

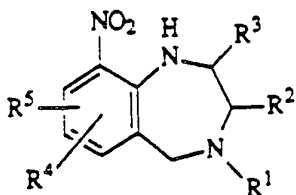
- f) tetrahydroimidazo/4,5,1-jk//1,4/benzodiazepin obecného vzorce IX



(IX)

kde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  a  $R^5$  mají význam uvedený u obecného vzorce I, thiuje elementární sírou, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I-b-2;

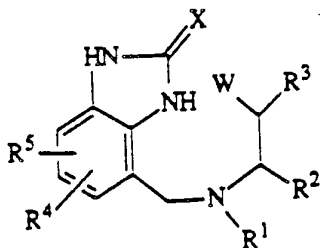
- g) 9-nitrobenzodiazepin obecného vzorce X



(X)

kde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  a  $R^5$  mají význam uvedený u obecného vzorce I, redukuje a thiokarbonyluje v přítomnosti sulfidu alkalického kovu nebo sirovodíku, a sirouhlíku, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I-b-2;

- h) benzimidazol obecného vzorce XI



(XI)

kde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  a X mají význam uvedený u obecného vzorce I a W představuje reaktivní odstupující skupinu, cyklizuje v prostředí rozpouštědla, které je inertní vůči reakci, popřípadě v přítomnosti báze a popřípadě při zvýšené teplotě,

načež se popřípadě sloučeniny obecného vzorce I převedou na své terapeuticky účinné netoxické adiční soli s kyselinami zpracováním s kyselinou nebo se naopak jejich adiční soli s kyselinou převedou působením alkálie na volné báze a/nebo se připraví jejich stereochemicky izomerní formy.

---

Konec dokumentu

---