

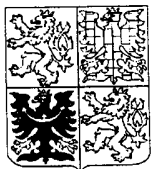
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 294

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **24.07.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **28.07.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/9709556**

(33) Země priority: **FR**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.05.2000**
(Věstník č. 5/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/FR98/01638**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/05147**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 513/06

C 07 D 517/06

C 07 D 243/14

C 07 D 281/02

C 07 D 223/16

A 61 K 31/554

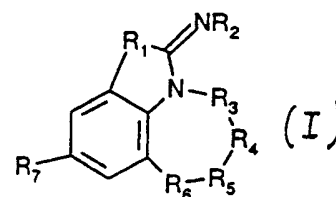
/(C 07 D 513/06, C 07 D 277:00, C 07 D 243:00)

(71) Přihlašovatel:

RHONE-POULENC RORER S. A.,
Antony, FR;

(72) Původce:

Hardy Jean-Claude, Cergy Saint Christophe,
FR;
Bouquerel Jean, Drancy, FR;
Nemecek Patrick, Thiais, FR;
Peyronel Jean-François, Palaiseau, FR;



(74) Zástupce:

Hakr Eduard Ing., Přístavní 24, Praha 7,
170 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Thiazolobenzoheterocykly, způsob jejich
přípravy a prostředky, které je obsahují**

(57) Anotace:

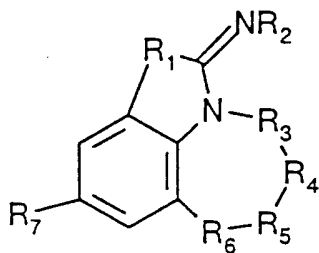
Sloučeniny vzorce I, kde R_1 je síra nebo selen; R_2 je vodík nebo alkyl; $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ je řetězec vzorce $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CO-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH(R_8)-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-Se-$, $-CH_2-CH_2-Se-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-S-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-SO-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-SO_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-O-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-N(R_9)-$, $-CH_2-CH_2-CO-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH(R_8)-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-S-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-SO-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-SO_2-CH_2-$, $-CH_2-C(alk)$, $(alk)-S-CH_2-$, $-CH_2-C(alk)$, $(alk)-SO-CH_2-$, $-CH_2-C(alk)$, $(alk)-SO_2-CH_2-$, $-CH_2-C-H(R_{10})-S-CH_2-$, $-CH_2-CH(R_{10})-SO-CH_2-$, $-CH_2-CH(R_{10})-SO_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-N(R_9)-CH_2$ nebo $-CH_2-CO-N(R_9)-CH_2-$; R_7 je polyfluoralkyl nebo polyfluoralkoxyl; R_8 je hydroxyl; R_9 je vodík nebo alkyl nebo benzyl; R_{10} je alkyl, $-CH_2OH$, $-COOalk$, $-CONH_2$, jejich izomery, racemické sloučeniny, enantiomery, jejich soli, způsoby jejich přípravy a léčiva, která je obsahují. Sloučeniny působí proti křečím a zasahují do glutamatergního přenosu.

CZ 2000 - 294 A3

Thiazolobenzoheterocykly, způsob jejich přípravy a prostředky, které je obsahují

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká sloučenin obecného vzorce I:



(I)

jejich izomerů, racemátů, enantiomerů, jejich solí, způsobu jejich přípravy a léčiv, která je obsahují.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález se týká sloučenin vzorce I, kde:

R₁ je atom síry nebo atom selenu,

R₂ je atom vodíku nebo alkylová skupina,

-R₃-R₄-R₅-R₆- je řetězec vzorce -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CO-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH(R₈)-, -CH₂-CH₂-CH₂-Se-, -CH₂-CH₂-Se-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-S-, -CH₂-CH₂-CH₂-SO-, -CH₂-CH₂-CH₂-SO₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-O-, -CH₂-CH₂-CH₂-N(R₉)-, -CH₂-CH₂-CO-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH(R₈)-CH₂-, -CH₂-CH₂-S-CH₂-, -CH₂-CH₂-SO-CH₂-, -CH₂-CH₂-SO₂-CH₂-, -CH₂-C(alk)-(alk')-S-CH₂-, -CH₂-C(alk)(alk')-SO-CH₂-, -CH₂-C(alk)(alk')-SO₂-CH₂-, -CH₂-CH(R₁₀)-S-CH₂-, -CH₂-CH(R₁₀)-SO-CH₂-, -CH₂-CH(R₁₀)-SO₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-O-CH₂-, -CH₂-CH₂-N-(R₉)-CH₂ nebo -CH₂-CO-N-(R₉)-CH₂-,

R₇ je polyfluoralkylová skupina nebo polyfluoralkoxyskupina,

R₈ je hydroxylová skupina,

R₉ je atom vodíku nebo alkylová skupina nebo benzylová skupina,

R₁₀ je alkylová skupina, skupina -CH₂OH, skupina -COOalk, skupina -COOH nebo skupina -CONH₂,

alk je alkylová skupina, alk' je alkylová skupina.

Pokud není uvedeno jinak, v definicích uvedených výše a níže alkylová skupina obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku a má přímý nebo rozvětvený řetězec.

Mezi polyfluoralkylové skupiny patří trifluormethylová skupina, 2,2,2-trifluorethylová skupina, 1,1,2,2-tetrafluorethylová skupina, perfluorethylová skupina, perfluorpropylová skupina a perfluorbutylová skupina.

Mezi polyfluoralkoxyskupiny patří trifluormethoxyskupina, perfluorethoxyskupina, 2,2,2-trifluorethoxyskupina, 1,1,2,2-tetrafluorethoxyskupina, 2,2,3,3,3-pentafluorpropoxyskupina, perfluorpropoxyskupina a perfluorbutoxyskupina.

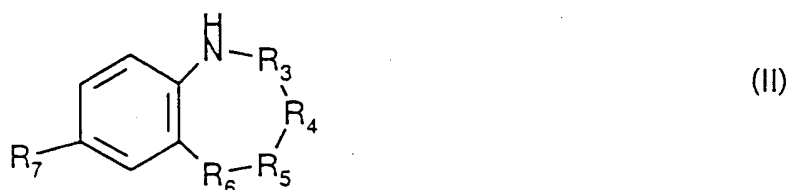
Mezi výhodné polyfluoralkylové skupiny a polyfluoralkoxyskupiny patří trifluormethylová skupina, trifluormethoxyskupina a pentafluorethoxyskupina.

Předkládaný vynález se dále týká solí sloučenin vzorce I s anorganickými a organickými kyselinami.

Sloučeniny obecného vzorce I, které obsahují jedno nebo více asymetrických center se vyskytují v izomerních formách; tyto izomery a směsi tvoří součást podle předkládaného vynálezu. Racemáty a enantiomery těchto sloučenin tvoří také součást podle předkládaného vynálezu.

Sloučeniny vzorce I, kde R_1 je atom síry nebo atom selenu, R_2 je atom vodíku, $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ je řetězec vzorce $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CO-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH-(R_8)-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-Se-$, $-CH_2-CH_2-Se-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-S-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-O-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-N(R_9)-$, $-CH_2-CH_2-CO-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH(R_8)-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-S-CH_2-$, $-CH_2-C(alk)(alk')-S-CH_2-$, $-CH_2-CH(R_{10})-S-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-N-(R_9)-CH_2$ nebo $-CH_2-CO-N-(R_9)-CH_2-$,

R_3 je hydroxylová skupina, R_9 je atom vodíku nebo alkylová skupina nebo benzylová skupina a R_{10} je alkylová skupina, skupina COOalk nebo skupina CONH_2 , se mohou připravit pomocí reakce thiokyanátu alkalického kovu nebo selenokyanátu alkalického kovu s derivátem obecného vzorce:



kde R_7 má stejný význam, jako ve vzorci I a $-\text{R}_3-\text{R}_4-\text{R}_5-\text{R}_6-$ je řetězec vzorce $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_8)-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Se}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Se}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_9)-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_8)-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{alk})(\text{alk}')-\text{S}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_{10})-\text{S}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_9)-\text{CH}_2$ nebo $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_9)-\text{CH}_2-$,

R_8 je hydroxylová skupina, R_9 je atom vodíku nebo alkylová skupina nebo benzylová skupina a R_{10} je alkylová skupina, skupina COOalk nebo skupina CONH_2 , alk a alk' je alkylová skupina.

Tato reakce se obvykle provádí v přítomnosti bromu, chloru, chloramidu nebo chloridu měďnatého, v organickém rozpouštědle, jako je kyselina octová, při teplotě 15 °C až teplotě varu reakčního média. Jako thiokyanát alkalického kovu nebo selenokyanát alkalického kovu je výhodné použít thiokyanát draselný nebo selenokyanát draselný.

Deriváty vzorce II jsou nové a jako takové tvoří součást podle předkládaného vynálezu.

Sloučeniny vzorce I, kde R_2 je alkylová skupina, se mohou připravit pomocí alkylace odpovídající sloučeniny vzorce I, kde R_2 je atom vodíku.

Tato alkylace se provádí jakýmkoli způsobem, který umožňuje alkylation iminové funkční skupiny. Způsob se s výhodou provádí pomocí derivátu R_a-X , kde R_a je alkylová skupina a X je reaktivní skupina, jako je atom halogenu (s výhodou atom chloru, atom bromu nebo atom jodu) nebo tosyloxyskupina, v inertním organickém rozpouštědle, jako je alifatický alkohol obsahující 1 až 6 atomů uhlíku (například ethanol, propanol nebo butanol), keton (například aceton nebo methylethylketon) nebo dimethylformamid, v přítomnosti báze, jako je uhličitán alkalického kovu (například uhličitán draselný), při teplotě 20 °C až teplotě varu reakčního média.

Sloučeniny vzorce I, kde R_2 je atom vodíku nebo alkylová skupina, $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ je řetězec vzorce $-CH_2-CH_2-CH(R_8)-CH_2-$ nebo $-CH_2-CH_2-CH_2-CH(R_8)-$ a R_8 je hydroxylová skupina, se mohou také získat redukcí odpovídající sloučeniny vzorce I, kde R_2 je atom vodíku nebo alkylová skupina a $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ je řetězec vzorce $-CH_2-CH_2-CO-CH_2-$ nebo $-CH_2-CH_2-CH_2-CO-$.

Tato reakce se provádí jakýmkoli způsobem, který umožňuje převést keton na alkohol. Způsob se obvykle provádí pomocí tetrahydridoboritanu sodného, v alkoholu, jako je methanol nebo ethanol, při teplotě 0 až 25 °C.

Sloučeniny vzorce I, kde R_2 je atom vodíku nebo alkylová skupina a $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ je řetězec vzorce $CH_2-CH_2-CH_2-SO-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-SO_2-$, $-CH_2-CH_2-SO-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-SO_2-CH_2-$, $-CH_2-C(alk)(alk')-SO-CH_2-$, $-CH_2-C(alk)(alk')-SO_2-CH_2-$, $-CH_2-CH-(R_{10})-SO-CH_2-$, $-CH_2-CH-(R_{10})-SO_2-CH_2-$, se mohou připravit oxidací sloučeniny vzorce I, kde $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ je řetězec vzorce $-CH_2-CH_2-CH_2-S-$, $-CH_2-CH_2-S-CH_2-$, $-CH_2-C(alk)(alk')-S-CH_2-$ nebo $-CH_2-CH-(R_{10})-S-CH_2-$.

Tato oxidace se provádí podle známých postupů oxidace derivátů obsahujících síru podle M. Hudlický, Oxidations in Organic Chemistry, ACS Monograf, 186, 252-263 (1990). Způsob se například provádí pomocí působení organické peroxokyseliny

nebo soli takové kyseliny (peroxokarboxylové kyseliny nebo proxosulfonové kyseliny, zejména peroxobenzoové kyseliny, 3-chlorperbenzoové kyseliny, 4-nitroperbenzoové kyseliny, peroctové kyseliny, pertrifluoroctové kyseliny, permravenčí kyseliny nebo monoperftalové kyseliny) nebo anorganických perkyselin nebo solí těchto kyselin (například dikyseliny jodisté nebo kyseliny peroxosírové), v inertním rozpouštědle, jako jsou chlorovaná rozpouštědla (například chloroform, dichlormethan), při teplotě 0 až 25 °C. Může se také použít peroxid vodíku nebo jodistan (například jodistan sodný), v inertním rozpouštědle, jako je nižší alifatický alkohol, voda nebo směs těchto rozpouštědel, při teplotě 0 až 20 °C. Je také možné provádět tento způsob pomocí terc.butylhydroperoxidu v přítomnosti tetraisopropoxidu titanu nebo oxonu^R (Peroxymonosíran draselný), v nižším alifatickém alkoholu nebo ve směsi vody a alkoholu, při teplotě okolo 25 °C.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde R_2 je atom vodíku nebo alkylová skupina, $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ je řetězec vzorce $-CH_2-CH(R_{10})-S-CH_2-$, kde R_{10} je skupina $-CH_2-OH$, se mohou připravit redukcí odpovídající sloučeniny vzorce I, kde R_2 je atom vodíku nebo alkylová skupina, $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ je řetězec vzorce $-CH_2-CH(R_{10})-S-CH_2-$, kde R_{10} je skupina $-COOalk$.

Tato reakce se provádí pomocí známých postupů, které umožňují získat alkohol z odpovídajícího esteru. S výhodou se způsob provádí pomocí tetrahydridoboritanu sodného, v alkoholu, jako je ethanol, při teplotě varu reakčního média.

Sloučeniny vzorce I, kde R_2 je atom vodíku nebo alkylová skupina, $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ je řetězec vzorce $-CH_2-CH(R_{10})-S-CH_2-$, kde R_{10} je skupina $-COOH$, se mohou připravit pomocí hydrolýzy odpovídající sloučeniny vzorce I, kde R_2 je atom vodíku nebo alkylová skupina, $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ je řetězec vzorce $-CH_2-CH(R_{10})-S-CH_2-$, kde R_{10} je skupina $-COOalk$.

Tato reakce se provádí pomocí jakéhokoli způsobu umožňujícího převést ester na odpovídající kyselinu. Způsob se obecně provádí pomocí hydroxidu alkalického kovu (například hydroxidu sodného), v inertním rozpouštědle, jako je alkohol (například methanol nebo ethanol), při teplotě 15 °C až teplotě varu reakčního média.

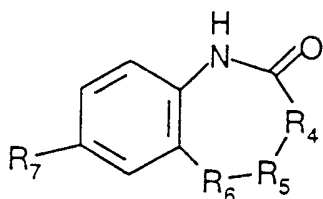
Deriváty vzorce II, kde $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ je řetězec vzorce $-CH_2-CH_2-CH_2-$ a R_7 je polyfluoralkylová skupina nebo polyfluoralkoxyskupina se mohou připravit pomocí reakce 1,4-dihalogenbutanu s lithným derivátem 4-polyfluoralkylanilinu nebo 4-polyfluoralkoxyanilinu, jejichž aminoskupiny jsou chráněny, a potom se odstraní chránící skupiny.

Tato reakce se obvykle provádí v tetrahydrofuranu, při teplotě -78 °C. Je výhodné chránit aminoskupinu ve formě terc.butylkarbamátu; v tomto případě se odstranění chránící skupiny provádí pomocí kyseliny trifluoroctové, v inertním organickém rozpouštědle, jako je chlorované rozpouštědlo (například chloroform nebo dichlormethan), při teplotě okolo 20 °C. S výhodou se použije 1-chlor-4-jodbutan. Lithný derivát se získá pomocí reakce terc.butyllithia, v pentanu, s 4-polyfluoralkylanilinem nebo 4-polyfluoralkoxyanilinem, jejich aminoskupiny jsou chráněny, v tetrahydrofuranu při -78 °C.

4-Polyfluoralkylanilin a 4-polyfluoralkoxyanilin jsou komerčně dostupné nebo se mohou připravit pomocí použití nebo úpravy způsobů popsaných v J. Org. Chem., 29, 1 (1964) a v patentech US 3,920,444, US 2,436,100, DE 2,606,982, EP 205821 a EP 546391.

Deriváty vzorce II, kde $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ je řetězec vzorce $-CH_2-CH_2-CH_2-S-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-Se-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-O-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-N(R_9)-$, $-CH_2-CH_2-S-CH_2-$, $-CH_2-C(alk)(alk')-S-CH_2-$, $-CH_2-CH(R_{10})-S-CH_2-$, kde R_{10} je alkylová skupina, $-CH_2-CH_2-Se-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$

O-CH₂- nebo -CH₂-CH₂-N(R₉)-CH₂-, se mohou připravit redukcí derivátu vzorce III:

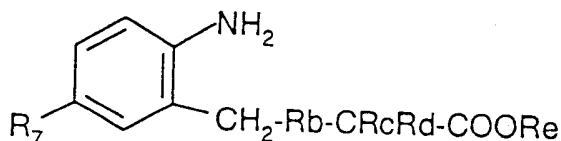


(III)

kde R₇ má stejný význam, jako ve vzorci I a -R₄-R₅-R₆- je řetězec vzorce -CH₂-CH₂-S-, -CH₂-CH₂-Se-, -CH₂-CH₂-O-, -CH₂-CH₂-N(R₉)-, -CH₂-S-CH₂-, -C(alk)(alk')-S-CH₂-, -CH(R₁₀)-S-CH₂-, kde R₁₀ je alkylová skupina, -CH₂-Se-CH₂-, -CH₂-O-CH₂- nebo -CH₂-N(R₉)-CH₂-, kde R₉ má stejný význam, jako ve vzorci I.

Tato reakce se obvykle provádí pomocí redukčního činidla, jako je tetrahydridohlinitan lithný, v inertním organickém rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran, při teplotě okolo 20 °C nebo komplex boran-dimethylsulfid, v inertním rozpouštědle, jako je toluen, při teplotě varu reakčního média.

Deriváty vzorce III, kde -R₄-R₅-R₆- je řetězec vzorce -CH₂-Se-CH₂-, -C(alk)(alk')-S-CH₂-, -CH(R₁₀)-S-CH₂-, kde R₁₀ je alkylová skupina, nebo -CH₂-Se-CH₂-, se mohou získat pomocí cyklizace derivátu vzorce IV:



(IV)

kde je aminoskupina popřípadě chráněná a buď Rb je atom síry, Rc, Rd a Re jsou každý atom vodíku nebo alkylová skupina a R₇ má stejný význam, jako ve vzorci I, nebo Rb je atom selenu, Rc a Rd jsou každý atom vodíku a Re je alkylová skupina.

S výhodou je aminoskupina chráněna ve formě terc.butylkarbamátu. Pokud je Re alkylová skupina, cyklizace se obvykle provádí pomocí kyseliny trifluoroctové, v inertním organickém

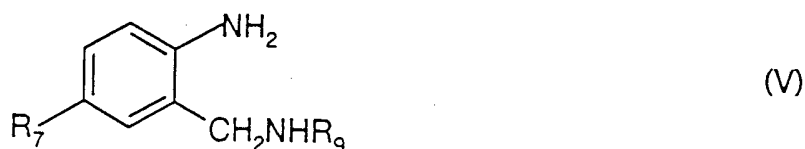
rozpouštědla, jako je chlorované rozpouštědlo (například chloroform nebo dichlormethan) při teplotě okolo 20 °C nebo alternativně pomocí paratoluensulfonové kyseliny, v toluenu, při teplotě varu reakčního média. Pokud je Re atom vodíku, cyklizační reakce se s výhodou provádí v xylenu, pomocí zahřívání reakčního média k varu.

Deriváty vzorce IV, kde Re je alkylová skupina, se mohou připravit pomocí reakce síry nebo selenu a potom derivátu Hal-CRcRd-COOalk, kde Hal je atom halogenu, Rc a Rd mají stejný význam, jako je uvedeno výše, s lithným derivátem 2-methyl-4-polyfluoralkylanilinu nebo 2-methyl-4-polyfluoralkoxyanilinu, jejichž aminoskupiny jsou chráněny, s výhodou ve formě terc.butylkarbamátu, v tetrahydrofuranu, při teplotě -70 až 20 °C. Lithný derivát 2-methyl-4-polyfluoralkylanilinu nebo 2-methyl-4-polyfluoralkoxyanilinu, jejichž aminoskupiny jsou chráněny, se může připravit pomocí reakce terc.butyllithia s 2-methyl-4-polyfluoralkylanilinem nebo 2-methyl-4-polyfluoralkoxyanilinem, jejichž aminoskupiny jsou chráněny, v tetrahydrofuranu, při teplotě okolo -70 °C. Deriváty vzorce IV, kde Re je atom vodíku, se mohou získat pomocí hydrolýzy odpovídajícího derivátu vzorce IV, kde Re je alkylová skupina. Tato hydrolýza se obecně provádí pomocí hydroxidu sodného, v ethanolu, při teplotě 15 °C až teplotě varu reakčního média.

2-Methyl-4-polyfluoralkylanilin nebo 2-methyl-4-polyfluoralkoxyanilin, jejichž aminoskupiny jsou chráněny, se mohou získat pomocí reakce methyljodidu s lithným derivátem 4-polyfluoralkylanilinu nebo 4-polyfluoralkoxyanilinu, jejichž aminoskupiny jsou chráněny, v tetrahydrofuranu, při teplotě -70 °C až 20 °C.

Deriváty vzorce III, kde $-R_4-R_5-R_6-$ je řetězec vzorce $-CH_2-N(R_9)-CH_2-$ a deriváty vzorce II, kde $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ je řetězec

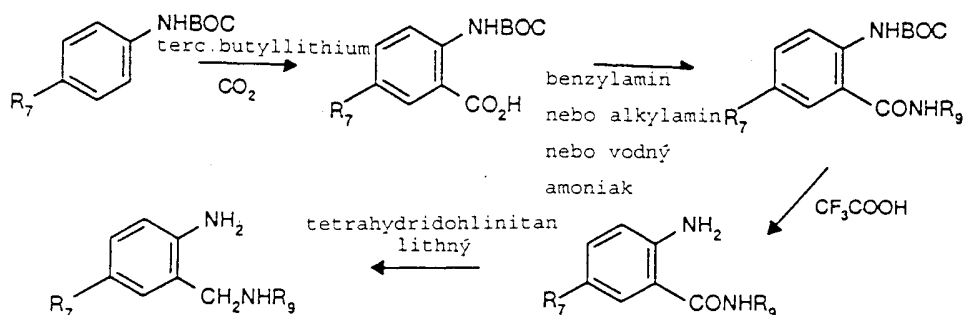
vzorce $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_9)-\text{CH}_2-$, se mohou získat pomocí reakce chloracetylchloridu s anilinem vzorce V:



kde R_7 a R_9 mají stejný význam, jako ve vzorci I; a oddělením obou derivátů.

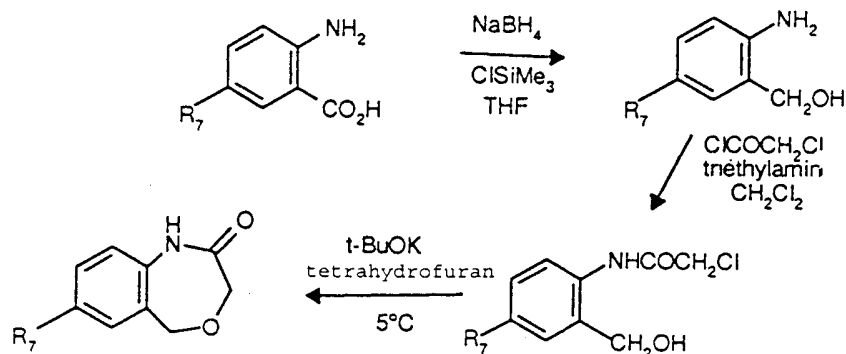
Tato reakce se obecně provádí v inertním organickém rozpouštědle, jako je ether (například diethylether), v přítomnosti hydrogenuhličitanu sodného) při teplotě okolo $20\text{ }^\circ\text{C}$.

Aniliny vzorce V se získají podle následujícího reakčního schématu:



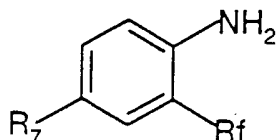
V těchto vzorcích, R_7 a R_9 mají stejný význam, jako ve vzorci I a BOC je terc.butoxykarbonylová skupina. Reakční podmínky jsou podrobněji definovány v příkladu 8.

Deriváty vzorce III, kde $-\text{R}_4-\text{R}_5-\text{R}_6-$ je řetězec vzorce $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, se mohou získat pomocí použití nebo úpravy způsobu popsaného v E. Testa a L. Fontanella, II Farmaco, 1965, 20, 323-335 podle následujícího reakčního schématu:



V těchto vzorcích R_7 má stejný význam, jako ve vzorci I, Me je methylová skupina a Bu je butylová skupina.

Deriváty vzorce III, kde $-R_4-R_5-R_6-$ je řetězec vzorce $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Se}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_9)-$, se mohou připravit z derivátu vzorce VI:

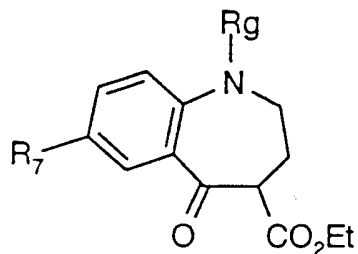


(VI)

kde R_f je hydroxylová skupina, thiolová skupina, skupina SeH nebo skupina $\text{NH}(\text{R}_9)$, R_7 a R_9 mají stejný význam, jako je uvedeno ve vzorci I, pomocí použití nebo úpravy způsobů popsaných například v X. HUANG, *Synthesis*, 851-852 (1984), W.C. LUMMA a kol., *J. Med. Chem.*, 24, 93-101 (1981) a E.J. JACOBSEN kol., *J. Med. Chem.*, 39, 10 158-175 (1996).

Deriváty vzorce VI se mohou připravit pomocí použití nebo úpravy způsobů popsaných například v R. BELCHER a kol., *J. Chem. Soc.*, 384b (1954); B.L. MYLARY, *J. Med. Chem.*, 34, 108-122 (1991); D.W. COMBS a kol., *J. Med. Chem.*, 35, 172-176 (1992), W.C. LUMMA a kol., *J. Med. Chem.*, 24, 93-101 (1981) a A.V. ZEIGER kol., *J. Org. Chem.*, 42 (3), 542 (1977).

Deriváty vzorce II, kde $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ je řetězec vzorce $-CH_2-CH_2-CH_2-OC-$ se mohou připravit pomocí dekarboxylace a následného odstranění chránicí skupiny ze sloučeniny vzorce VII:

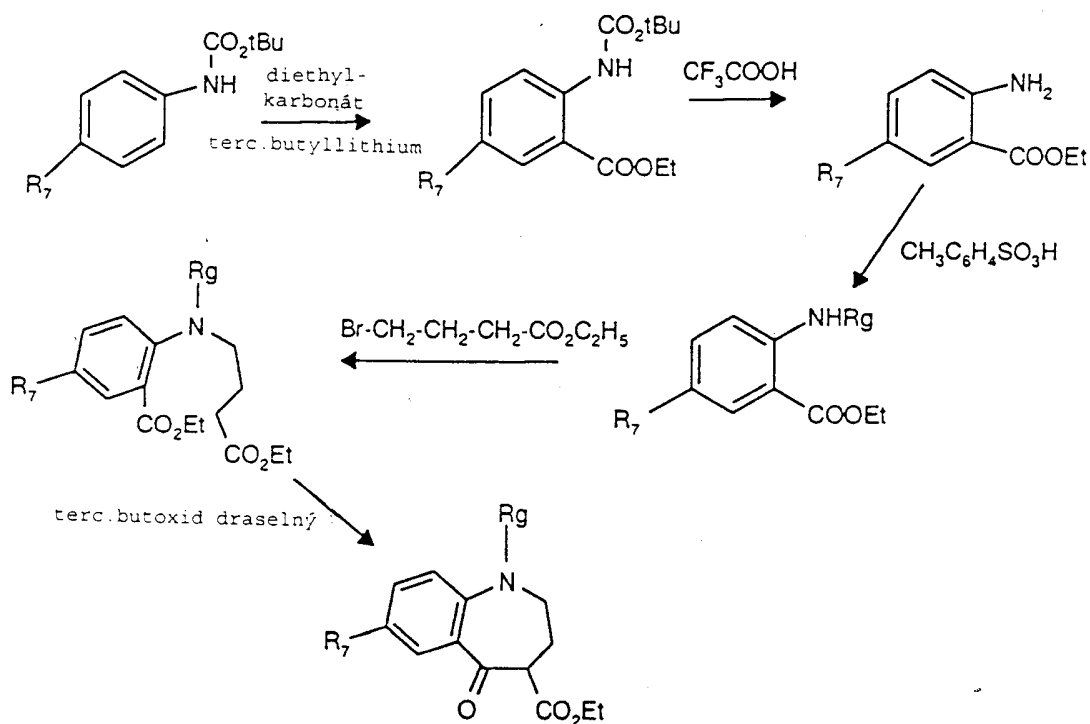


(VII)

kde R_7 má stejný význam, jako ve vzorci I, R_g je p-toluensulfonylová skupina a Et je ethylová skupina.

Tato reakce se obecně provádí pomocí kyseliny chlorovodíkové, v kyselině octové, při teplotě varu reakčního média. Odstranění chránicích skupin se obecně provádí pomocí hořčíkových hoblin, ve směsi tetrahydrofuranu a methanolu, při teplotě okolo 20 °C.

Deriváty vzorce VII se mohou získat podle následujícího reakčního schématu:

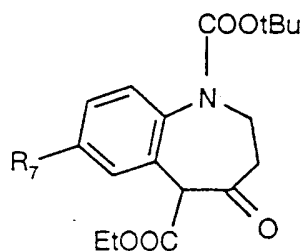


V těchto vzorcích, R_7 má stejný význam, jako je uvedeno ve vzorci I, R_8 je p-toluensulfonylová skupina, Et je ethylová skupina a tBu je terc.butylová skupina. Reakce se provádí za podmínek, které jsou přesněji definovány v příkladu 1.

Deriváty vzorce II, kde $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ je řetězec vzorce $-CH_2-CH_2-CH_2-CH(R_8)-$ nebo $-CH_2-CH_2-CH(R_8)-CH_2-$ a R_8 je hydroxylová skupina, se mohou získat pomocí redukce odpovídajícího derivátu vzorce II, kde R_2 je atom vodíku nebo alkylová skupina a $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ je řetězec vzorce $-CH_2-CH_2-CO-CH_2-$ nebo $-CH_2-CH_2-CH_2-CO-$.

Tato reakce se provádí pomocí jakéhokoli způsobu umožňujícího převedení ketonu na alkohol. Tento způsob se obecně provádí pomocí borohydridu sodného, v alkoholu, jako je methanol nebo ethanol, při teplotě 0 až 25 °C.

Deriváty vzorce II, kde $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ je řetězec vzorce $-CH_2-CH_2-CO-CH_2-$, se mohou získat pomocí dekarboxylace a odstranění chránících skupin z derivátu vzorce VIII:

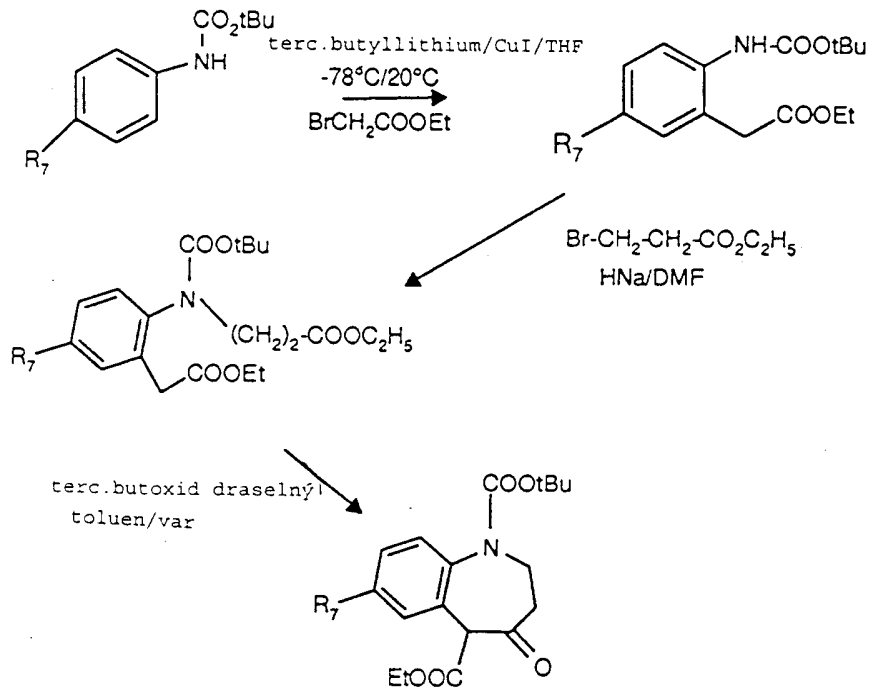


(VIII)

kde R_7 má stejný význam, jako je uvedeno ve vzorci I, tBu je terc.butylová skupina a Et je ethylová skupina.

Tato reakce se obvykle provádí pomocí kyseliny chlorovodíkové, v kyselině octové, při teplotě varu reakčního média.

Deriváty vzorce VIII se mohou získat podle následujícího schématu:

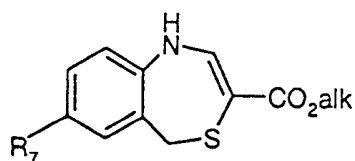


V těchto vzorcích, R_7 má stejný význam, jako je uvedeno ve vzorci I, Et je ethylová skupina a tBu je terc.butylová skupina.

Deriváty vzorce II, kde $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ je řetězec vzorce $-\text{CH}_2\text{-CH}(R_{10})\text{-S-CH}_2-$, kde R_{10} je skupina $-\text{CONH}_2$, se mohou získat pomocí reakce amoniaku s odpovídajícím derivátem vzorce II, kde $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ je řetězec vzorce $-\text{CH}_2\text{-CH}(R_{10})\text{-S-CH}_2-$, kde R_{10} je skupina COOalk.

Tato reakce se obvykle provádí v inertním rozpouštědle, jako je alkohol (například ethanol), při teplotě okolo 20°C .

Deriváty vzorce II, kde $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ je řetězec vzorce $-\text{CH}_2\text{-CH}(R_{10})\text{-S-CH}_2-$, kde R_{10} je skupina COOalk, se mohou získat pomocí redukce derivátu vzorce IX:

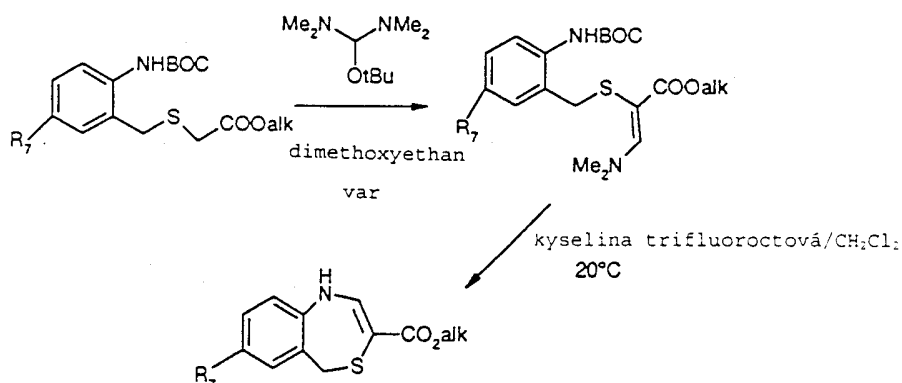


(IX)

kde R- má stejný význam, jako je uvedeno ve vzorci I.

Tato reakce se s výhodou provádí pomocí hořčíku, v inertním rozpouštědle, jako je alifatický alkohol obsahující 1 až 6 atomů uhlíku (například methanol), při teplotě okolo 40 °C.

Deriváty vzorce IX se mohou získat podle následujícího reakčního schématu:



v těchto vzorcích má R₇ stejný význam, jako je uvedeno ve vzorci I, alk je alkylová skupina, BOC je terc.butoxykarbonylová skupina.

Odborníkům v této oblasti je zřejmé, že při provádění způsobu podle předkládaného vynálezu může být nezbytné chránit aminoskupiny, aby se zabránilo postranním reakcím. Způsob se s výhodou provádí tak, jak je popsáno v T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley Interscience Publication (1981), nebo v Mc Omie, Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press (1973). Aminoskupiny mohou být například chráněny skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří methoxykarbonylová skupina, ethoxykarbonylová skupina, t-butoxykarbonylová skupina, allyloxykarbonylová skupina, vinyloxykarbonylová skupina, trichlorethoxykarbonylová skupina, trichloracetylová skupina, trifluoracetylová skupina, chloracetylová skupina, tritylová skupina, benzhydrilová skupina, benzylová skupina, allylová skupina, formylová skupina, acetylová skupina nebo benzyloxykarbonylová skupina

nebo jejich substituované deriváty nebo ve formě terc.butyl- nebo methyl-karbamátu a potom se mohou regenerovat pomocí trifluoroctové kyseliny nebo kyseliny chlorovodíkové v tetrahydrofuranu nebo ve formě benzylkarbamátů a potom se mohou regenerovat pomocí hydrogenace.

Reakční směsi získané různými postupy popsány výše se zpracují pomocí běžných fyzikálních postupů (například odpaření, extrakce, destilace, chromatografie a krystalizace) nebo běžných chemických postupů (například vznik solí).

Enantiomery sloučenin obecného vzorce I obsahující alespoň jedno asymetrické centrum, se mohou získat pomocí syntézy z chirálních prekurzorů nebo pomocí rozdělení racemátů, například pomocí chromatografie na chirální pevné fázi typu obsahujícího (S,S) WHELCK-01[®], Chiralcel OJ[®] nebo chirální kolony podle W.H. PIRKLE a kol., *Asymmetric synthesis*, díl 1, Academic Press (1983).

Sloučeniny obecného vzorce I ve formě volné báze se mohou popřípadě převést na adiční soli s anorganickými nebo organickými kyselinami, působením těchto kyselin v organickém rozpouštědle, jako je alkohol, keton, ether nebo chlorované rozpouštědlo.

Příklady farmaceuticky přijatelných solí, které se mohou použít jako adiční soli s anorganickými nebo organickými kyselinami, jsou acetát, propionát, sukcinát, benzoát, fumarát, maleát, oxalát, methansulfonát, isethionát, theofyllinacetát, salicylát, methylen-bis- β -oxynaftoát, hydrochlorid, sulfát, nitrát a fosfát.

Sloučeniny obecného vzorce I vykazují výhodné farmakologické vlastnosti. Tyto sloučeniny jsou antikonvulzivní a zasahují do glutamatergního přenosu a jsou proto vhodné pro léčení nebo prevenci všech typů ischemií (jako je fokální nebo globální

ischémie) následujících po mozkově cévních příhodách, jako je thromboembolická nebo hemoragická mrtvice, zástava srdce, arteriální hypotenze, srdeční, cévní nebo plicní operace nebo závažné hypoglykemie. Sloučeniny jsou také vhodné pro léčení následků způsobených anoxií, pokud je perinatální nebo následující po utopení, vysokého tlaku nebo cerebrospinálních lézí. Sloučeniny se mohou také použít pro léčení nebo prevenci vývoje neurodegenerativních onemocnění, Huntingdonovy chorey, Alzheimerovy nemoci a dalších demencí, amyotropní laterální sklerózy nebo jiných pohybově nervových onemocnění, olivopontocelulebelární atrofie a Parkinsonovy nemoci. Tyto sloučeniny se mohou také použít proti epileptogenním (epilepsie) a/nebo konvulzivním projevům, pro léčení mozkových nebo míšních poranění, traumat spojených s degenerací vnitřního ucha (R. PUJOL a kol., Neuroreport, 3, 299-302 (1992)) nebo sítnice (J.L. MONSINGER a kol., Exp. Neurol., 113, 10-17 (1991)); hučení v uších, úzkosti (KEHNE a kol., Eur. J. Pharmacol., 193, 283 (1991)), deprese (TRULLAS a kol., Eur. J. Pharmacol., 185, 1, (1990)), schizofrenie (REYNOLDS, TIPS, 13, 116 (1992)), TOURETTEOVA syndromu, hepatické encefalopathie, poruch spánku, poruch nedostatku pozornosti, poruch hormonálního stavu (nadbytečné vylučování GH a LH, vylučování kortikosteronu), jako analgetika (DICKENSON a kol., Neurosc. Letters, 121, 263 (1991)), jako protizánětlivá činidla (SLUTA kol., Neurosc. Letters, 149, 99-102 (1993)), antianorektika (SORRELS a kol., Brain Res., 572, 265 (1992)), antimigrační léky, antiemetika a pro léčení otravy neurotoxiny a dalšími látkami, které jsou antagonisty receptorů NMDA a AMPA, a také pro léčení neurologických onemocnění spojených s virovými onemocněními, jako je virová meningitida a encefalitida, AIDS (LIPTON a kol., Neuron 7, III (1991)), vztekliny, spalniček a tetanu (BAGETTA a kol., Br. J. Pharmacol., 101, 776 (1990)). Tyto sloučeniny jsou také vhodné pro prevenci, snášenlivosti a závislosti na symptomech závis-

losti na lécích a alkoholu a toxikománii a závislosti na opiátech, barbiturátech, amfetaminu a benzodiazepinech. Mohou se také použít při léčení poruch spojených s mitochondriálními abnormalitami, jako je mitochondriální myopathie, Leberův syndrom, Wernickeova encefalopathie, Rettův syndrom, homocysteinemie, hyperprolinemie, "hydroxybutyric-aminoacidurie", encefalopathie z olova (chronická otrava olovem) a poruchy sulfitoxidázy.

Aktivita těchto sloučenin se určila u myší podle metody maximálního elektrošoku. Bílé myši CD1 se nitrožilně léčily testovanými sloučeninami v solném médiu 10 minut před tím, než byly podrobeny elektrickému šoku (75 mA; trvání 0,04 sekundy) pomocí očních elektrod. Normálně se tento šok způsobí u neléčených myší svalové křeče vyznačující se natažením končetin. Pokud se svalové křeče neobjeví, zvířata se považují za chráněná. Při tomto testu mají sloučeniny vzorce I hodnotu ED_{50} nižší nebo rovnu 4 mg/kg.

Aktivita těchto sloučenin jako antiglutamátu se určila při křečích vyvolaných glutamátem podle techniky popsané v I.P. LAPIN, J. Neural. Transmission, 54, 229-238 (1982); glutamát se injektovat intracerebroventrikulární cestou podle techniky popsané v R. CHERMAT a P. SIMON, J. Pharmacol. (Paris), 6, 489-492 (1975). Jejich hodnota ED_{50} je nižší než 10 mg/kg.

Sloučeniny obecného vzorce I mají nízkou toxicitu. Jejich LD_{50} je vyšší než 15 mg/kg při nitrožilním podávání myším.

Pro léčebné použití se mohou sloučeniny vzorce I použít jako taková nebo ve formě farmaceuticky přijatelných solí, které jsou v použitých dávkách netoxické.

Zvláště výhodné jsou sloučeniny vzorce I, kde R_7 je trifluormethoxyskupina nebo trifluormethylová skupina.

Výhodné jsou sloučeniny vzorce I, kde R_1 je atom síry, R_2 je atom vodíku, $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ je řetězec vzorce $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_8)-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Se}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Se}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_9)-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_9)-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{alk})(\text{alk}')-\text{S}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_{10})-\text{S}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_9)-\text{CH}_2$ nebo $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_9)-\text{CH}_2-$, R_7 je trifluormethylová skupina trifluormethoxyskupina, R_8 je hydroxylová skupina, R_9 je atom vodíku nebo alkylová skupina nebo benzylová skupina, R_{10} je alkylová skupina, skupina $-\text{CH}_2\text{OH}$, skupina $-\text{COOalk}$, skupina $-\text{COOH}$ nebo skupina $-\text{CONH}_2$, alk je alkylová skupina, alk' je alkylová skupina,

jejich izomery, racemáty, enantiomery a jejich soli.

Přesněji jsou výhodné následující sloučeniny vzorce I:

2-imino-9-trifluormethoxy-4,5,6,7-tetrahydro-2H-thiazolo[5,4,3-jk][1]benzazepin-7-ol,

2-imino-9-trifluormethoxy-4,5,6,7-tetrahydro-2H-thiazolo[5,4,3-jk][1]benzazepin,

2-imino-9-trifluormethyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-thiazolo[5,4,3-jk][1]benzazepin,

7,7-dioxid 2-imino-9-trifluormethoxy-5,6-dihydro-2H,4H-thiazolo[3,4,5-ef][1,5]benzothiazepinu,

7-oxid 2-imino-9-trifluormethoxy-5,6-dihydro-2H,4H-thiazolo[3,4,5-ef][1,5]benzothiazepinu,

2-imino-9-trifluormethoxy-5,6-dihydro-2H,4H-thiazolo[3,4,5-ef][1,5]benzothiazepin,

6-benzyl-2-imino-9-trifluormethoxy-6,7-dihydro-4H-thiazolo[3,4,5-kj][1,4]benzodiazepin-5-on,

6-benzyl-2-imino-9-trifluormethoxy-4,5,6,7-tetrahydro-2H-thiazolo[3,4,5-kj][1,4]benzodiazepin,

2-imino-9-trifluormethoxy-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazepin,

2-imino-9-trifluormethyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazepin,
 6,6-dioxid 2-imino-9-trifluormethyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazepinu,
 7-oxid 2-imino-9-trifluormethyl-5,6-dihydro-2H,4H-thiazolo[3,4,5-ef][1,5]benzothiazepinu,
 6,6-dioxid 2-imino-9-trifluormethyl-5,6-dihydro-2H,4H-thiazolo[3,4,5-ef][1,5]benzothiazepinu,
 2-imino-9-trifluormethyl-5,6-dihydro-2H,4H-thiazolo[3,4,5-ef][1,5]benzothiazepin,
 2-imino-9-trifluormethyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-thiazolo[5,4,3-jk][1]benzazepin-7-ol,
 6,6-dioxid 2-imino-9-trifluormethoxy-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazepinu,
 6-oxid 2-imino-9-trifluormethoxy-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazepinu,
 6-benzyl-2-imino-9-trifluormethyl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[3,4,5-jk][1,4]benzodiazepin-5-on,
 6-benzyl-2-imino-9-trifluormethyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-thiazolo[3,4,5-jk][1,4]benzodiazepin,
 2-imino-5-methyl-9-trifluormethyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazepin,
 5-karbamoyl-2-imino-9-trifluormethyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazepin,
 5,5-dimethyl-2-imino-9-trifluormethyl-2H,4H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazepin,
 5-hydroxymethyl-2-imino-9-trifluormethyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazepin,

jejich izomery, racemáty, enantiomery a jejich soli.

Zvláště výhodné jsou následující sloučeniny:

6-oxid (R,S)-2-imino-9-trifluormethyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazepinu,

6-oxid (+)-2-imino-9-trifluormethyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazepinu,
6-oxid (-)-2-imino-9-trifluormethyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazepinu,
(R,S)-2-imino-5-methyl-9-trifluormethyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazepin,
(+)-2-imino-5-methyl-9-trifluormethyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazepin,
(-)-2-imino-5-methyl-9-trifluormethyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazepin

a jejich soli.

Vynález ilustrují následující příklady, aniž by jej omezovaly.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Brom (1,2 g) zředěný 10 ml octové kyseliny se po kapkách přidá během 10 minut, při teplotě 20 °C, k roztoku 1,7 g thiokyanátu draselného a 1,9 g (R,S)-7-trifluormethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1H]benzazepin-5-olu v 30 ml octové kyseliny. Reakční směs se míchá 20 hodin při stejné teplotě, nalije se na led, zalkalizuje se 20% vodným roztokem amoniaku a extrahuje se třikrát 100 ml ethylacetátu. Organické fáze se spojí, promyjí 100 ml destilované vody, vysuší se síranem hořečnatým a zahustí do sucha za sníženého tlaku (2 kPa) při 40 °C. Zbytek (0,4 g) se chromatograficky čistí na sloupci silikagelu s ethylacetátem jako mobilní fází. Izolovaný produkt se odpaří se směsí 4 ml isopropyletheru a petroletheru (50/50 objemově) a tím se získá 0,15 g (R,S)-2-imino-9-trifluormethoxy-4,5,6,7-tetrahydro-2H-thiazolo[5,4,3-jk][1]benzazepin-7-olu ve formě krémově zbarvené pevné látky s teplotou tání 167 °C.

Elementární analýza $C_{12}H_{11}F_3N_2O_2S$: vypočteno (%) C: 47,37, H: 3,64, F: 18,73, N: 9,21, O: 10,52, S: 10,54; nalezeno C: 47,6, H: 3,5, F: 18,4, N: 9,1, S: 10,6.

(R,S)-7-Trifluormethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1]benzazepin-5-ol lze připravit následujícím způsobem: 1,08 g hoblin hořčíku se při teplotě 20 °C přidá k roztoku 3,6 g (R,S)-1-(4-toluensulfonyl)-7-trifluormethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1]benzazepin-5-olu v 30 ml tetrahydrofuranu a 40 ml methanolu. Reakční směs se míchá 24 hodin při stejné teplotě, nalije do destilované vody a vzniklá želatinová hmota se odpaří s etherem, zfiltruje se a pak třikrát promyje 40 ml ethyletheru. Tím se získá světle žlutý filtrát, který se vysuší síranem hořečnatým a pak se odpaří za sníženého tlaku při 50 °C. Tím se získá 1,9 g (R,S)-7-trifluor-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1]benzazepin-5-olu ve formě krémově zbarvené pevné látky s teplotou tání 110 °C.

(R,S)-1-(4-Toluensulfonyl)-7-trifluor-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1]benzazepin-5-ol lze připravit následujícím způsobem: 0,7 g natriumborohydridu se po malých částech přidá k roztoku 3,7 g 1-(4-toluensulfonyl)-7-trifluormethoxy-2,3-dihydro-1H,4H-[1]benzazepin-5-onu v 40 ml ethanolu a směs se míchá 2 hodiny při teplotě 20 °C. Po obvyklém zpracování se získají 3 g (R,S)-1-(4-toluensulfonyl)-7-trifluoromethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1]benzazepin-5-olu ve formě běžové pevné látky s teplotou tání 160 °C.

1-(4-Toluensulfonyl)-7-trifluormethoxy-2,3-dihydro-1H,4H-[1]benzazepin-5-on lze připravit následujícím způsobem: 5 ml kyseliny chlorovodíkové se přidá k roztoku 2,2 g ethyl-5-oxo-1-(4-toluensulfonyl)-7-trifluormethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1]benzazepin-4-karboxylátu ve 20 ml octové kyseliny. Tím se vytvoří bílá sraženina a reakční směs se 4 hodiny zahřívá k varu. Pak se zahustí do sucha za sníženého tlaku,

získaný žlutý olej se převede do 300 ml ethyletheru a směs se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Po dekantaci a dvojnásobném promytí 50 ml destilované vody se směs promyje nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje se a zahustí do sucha za sníženého tlaku (2,2 kPa) při 60 °C. Tím se získá 1,58 g 1-(4-toluensulfonyl)-7-trifluormethoxy-2,3-dihydro-1H,4H-[1]benzazepin-5-onu ve formě béžové pevné látky s teplotou tání 96 °C.

Ethyl-5-oxo-1-(4-toluensulfonyl)-7-trifluormethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1]benzazepin-4-karboxylát lze připravit následujícím způsobem: 9,97 g t-butoxidu draselného se přidá k 2,75 ml bezvodého toluenu zahříváného k teplotě varu v atmosféře argonu, a pak se po kapkách přidá roztok 23 g ethyl-2-[(3-ethoxykarbonylpropyl)-(4-toluensulfonyl)amino]-5-trifluormethoxybenzoátu v 300 ml bezvodého toluenu. Po dokončení přidávání pokračuje zahřívání ještě 1 hodinu. Po ochlazení se přidá 90 ml 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové a směs se převede do destilované vody. Po dekantaci se organická fáze promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a zahustí do sucha za sníženého tlaku (2,2 kPa) při 60 °C. Získaný zbytek se rozpustí v 100 ml vroucího cyklohexanu a po ochlazení se vzniklá sraženina oddělí filtrací a vysuší při 40 °C za sníženého tlaku (70 Pa). Tím se získá 10,75 g ethyl-5-oxo-1-(4-toluensulfonyl)-7-trifluormethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1]benzazepin-4-karboxylátu ve formě béžového prášku s teplotou tání 97 °C.

Ethyl-2-[(3-ethoxykarbonylpropyl)-(4-toluensulfonyl)amino]-5-trifluormethoxybenzoát lze připravit následujícím způsobem: připraví se směs 5,5 g ethyl-2-(4-toluensulfonyl)amino-5-trifluormethoxybenzoátu, 5,6 g uhličitanu draselného a 3,18 g ethyl-4-brombutyrátu v 30 ml dimethylformamidu. Směs se odpaří do sucha za sníženého tlaku (2,2 kPa) při 60 °C.

Získaný hnědý olej se rozpustí v ethylacetátu a roztok se promyje destilovanou vodou a pak nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a pak se zahustí do sucha za sníženého tlaku (2,2 kPa) při 50 °C. Tím se získá 5,7 g ethyl-2-[(3-ethoxykarbonylpropyl)-(4-toluensulfonyl)amino]-S-trifluormethoxybenzoátu ve formě žlutého oleje.

^1H NMR spektrum v DMSO- d_6 , T=27 °C, δ v ppm (300 MHz) 1,10 (3H, t, J=6 Hz, CH₃), 1,30 (3H, t, J=6 Hz, CH₃), 1,65 (2H, m, CH₂), 2,40 (5H, m, COCH₃ a PhCH₃), 3,45 a 3,70 (1H každý, m, NCH₂), 4,00 (2H, q, J=6 Hz, OCH₂), 4,25 (2H, q, J=6 Hz, OCH₂), 7,05 (1H, d, J=8 Hz, arom. CH), 7,40 (4H, s, 4 tosyl CH), 7,65 (1H, dd, J=8 a 2 Hz, arom. CH), 7,70 (1H, d, J=2 Hz, arom. CH)].

Ethyl-2-(4-toluensulfonyl)amino-5-trifluormethoxybenzoát lze připravit následujícím způsobem: k roztoku 17,5 g ethyl-2-amino-5-trifluormethoxybenzoátu v 70 ml pyridinu se za míchání a při teplotě 20 °C přidá 16,1 g 4-toluensulfonylchloridu. Míchá se 24 hodin, směs se pak zahustí do sucha za sníženého tlaku (2,2 kPa) při 60 °C. Získaný hnědý olej se rozpustí v ethylacetátu a roztok se postupně promyje kyselinou chlorovodíkovou (2N roztok), destilovanou vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, a pak se vysuší se síranem hořečnatým a zahustí do sucha za sníženého tlaku (2,2 kPa) při 50 °C. Získá se oranžový olej, který se odpaří s petroletherem a poskytne 27,8 g ethyl-2-(4-toluensulfonyl)amino-5-trifluormethoxybenzoátu ve formě bílého prášku s teplotou tání 76 °C.

Ethyl-2-amino-5-trifluormethoxybenzoát lze připravit následujícím způsobem: 55 ml trifluoroctové kyseliny se přidá k 21 g ethyl-2-terc.butoxykarbonylamino-5-trifluormethoxybenzoátu ve 150 ml dichlormethanu. Po 4 hodinách při teplotě 20 °C se získaný černý roztok zahustí do sucha. Ke zbytku se přidá zředěný roztok hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se petroletherem. Organická fáze se promyje destilovanou vodou do

neutrálního pH, vysuší se síranem hořečnatým a zahustí do sucha za sníženého tlaku (2,2 kPa) při 50 °C. Tím se získá 14 g ethyl-2-amino-5-trifluormethoxybenzoátu ve formě hnědého oleje.

¹H NMR spektrum v DMSO-d₆, T=27 °C, δ v ppm (300 MHz): 1,30 (3H, t, J=6 Hz, CH₃), 4,30 (2H, q, J=6 Hz, OCH₂), 6,85 (2H, s, NH₂), 6,87 (1H, d, J=8 Hz, arom. CH) 7,30 (1H, dd, J=8 a 2 Hz, arom. CH), 7,55 (1H, d, J=2 Hz, arom. CH).

Ethyl-2-terc.butoxykarbonylamino-5-trifluormethoxybenzoát lze připravit následujícím způsobem: 200 ml 1,5M roztoku t-butyl-lithia v pentanu se během 1 hodiny přilije k roztoku 34,5 g t-butyl-4-trifluormethoxyfenylkarbamátu v 430 ml bezvodého tetrahydrofuranu v atmosféře argonu. Teplota se udržuje na -78 °C. Směs se vytemperuje na -20 °C a tak se míchá 2,5 hodiny. Pak se opět ochladí na -78 °C a najednou se přilije 75 ml diethylkarbonátu. Po 16 hodinách při teplotě 20 °C, se přidá 100 ml nasyceného vodného roztoku chloridu amonného a 250 ml ethyletheru. Po dekantaci se vodná fáze opět extrahuje dvakrát 200 ml ethyletheru. Organické extrakty se spojí, promyjí destilovanou vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a zahustí do sucha za sníženého tlaku. Získaný červený olej se rozpustí v petroletheru a roztok se zfiltruje přes silikagel za promývání petroletherem. Filtrát se zahustí do sucha a poskytne olej, který zkrystaluje. Po překrytlování z 50 ml hexanu se získá 21,5 g ethyl-2-t-butoxykarbonylamino-5-trifluormethoxybenzoátu ve formě krémově zbarvené pevné látky s teplotou tání 82 °C.

t-Butyl-4-trifluormethoxyfenylkarbamát lze připravit následujícím způsobem: roztok 47 g di-t-butyldikarbonátu ve 100 ml bezvodého tetrahydrofuranu se během 10 minut přidá při 0 °C k roztoku 32,75 g 4-trifluormethoxyanilinu ve 150 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Směs se 3 hodiny při 80 °C, a pak se zahustí

do sucha. Získá se bílý krystalický produkt, který se rozpustí v 300 ml ethylacetátu a roztok se třikrát promyje destilovanou vodou, vysuší se síranem hořečnatým a zahustí do sucha. Převrstvení petroletherem, filtrace a vysušení za sníženého tlaku (70 Pa) při 20 °C poskytne 35,5 g t-butyl-4-trifluor-methoxyfenylkarbamátu ve formě bílé pevné látky s teplotou tání 110 °C.

Příklad 2

Postupuje se podle příkladu 1, ale vychází se z 0,7 g bromu v 5 ml octové kyseliny, 1 g 7-trifluormethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1]benzazepinu a 1,46 g thiokyanátu draselného v 15 ml octové kyselině. Získaný hustý oranžový olej se chromatograficky čistí na sloupci silikagelu (mobilní fáze směs ethylacetátu a petroletheru, 70/30 objemově). Získá se žlutý olej, který se rozpustí v isopropyletheru, a přidá se 0,45 ml roztoku chlorovodíku v isopropanol (cca. 5N). Vznikne bílá sraženina, která se odfiltruje a pak vysuší ve vakuu (70 Pa) při teplotě 40 °C. Tím se získá 0,52 g 2-imino-9-trifluor-methoxy-4,5,6,7-tetrahydro-2H-thiazolo[5,4,3-jk][1]benzazepin-hydrochloridu ve formě bílé pevné látky s teplotou tání 270 °C (rozklad).

Elementární analýza $C_{12}H_{12}ClF_3N_2OS$; vypočteno %: C 44,38, H: 3,72, Cl: 10,92, F: 17,55, N: 8,63, O: 4,93, S: 9,87; nalezeno %: C: 44,3, H: 3,5, Cl: 10,9, F: 17,7, N: 9,1.

7-Trifluormethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1]benzazepin lze připravit následujícím způsobem: 5 ml trifluorooctové kyseliny se přidá k roztoku 2,3 g t-butyl-7-trifluormethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1]benzazepin-1-karboxylátu v 25 ml dichlormethanu. Po 1 hodině při teplotě 20 °C se získaný červený roztok zahustí do sucha za sníženého tlaku. Ke zbytku se přidá zředěný roztok hydrogenuhličitanu sodného a směs se extrahuje ethyletherem. Organická fáze se promyje destilovanou vodou a

pak nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a zahustí do sucha za sníženého tlaku (2,2 kPa) při 50 °C. Tím se získá 1,3 g hnědého oleje, který se chromatograficky čistí na sloupci silikagelu (mobilní fáze směs petroletheru a dichlormethanu, 70/30 objemově). Po odpaření za sníženého tlaku se izoluje 1,14 g 7-trifluormethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1]benzazepinu ve formě mazlavé pevné látky, která se bez dalšího čištění použije v dalším kroku.

^1H NMR spektrum v DMSO- d_6 , T 27 °C, δ v ppm (300 MHz): 1,50 až 1,70 (4H, m, 2 CH_2), 2,60 (2 H, m, PhCH_2), 2,90 (2 H, m, NCH_2), 5,40 (1 H, s, NH), 6,80 až 7,00 (3H, m, 3 arom. CH)

t-Butyl-7-trifluormethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1]benzazepin-1-karboxylát lze připravit následujícím způsobem: 32 ml 1,5M roztoku t-butyllithia v pentanu se během 1 hodiny přidá k roztoku (v atmosféře argonu, -78 °C) 5,54 g t-butyl-4-trifluormethoxyfenylkarbamátu v 60 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Reakční směs se pak míchá 2,5 hodiny při teplotě -20 °C. pak se opět ochladí na -78 °C a během 15 minut se přikapá 2,65 ml 1-chlor-4-jodbutanu. Reakční směs pak 5 hodin zahřívá k varu. Po ochlazení se přidá 50 ml nasyceného vodného roztoku chloridu amonného a směs se třikrát extrahuje celkem 200 ml ethyletheru. Organické extrakty se spojí, promyjí destilovanou vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a pak zahustí do sucha za sníženého tlaku. Získaný olej (6,65 g) se chromatograficky čistí na sloupci silikagelu (mobilní fáze petrolether a dichlormethan, 50/50 objemově). Tím se získá 2,3 g t-butyl-7-trifluormethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1]benzazepin-1-karboxylátu ve formě žlutého oleje.

^1H NMR spektrum v DMSO- d_6 , T=120 °C, δ v ppm (200 MHz): 1,65 až 1,90 (4H, m, 2 CH_2), 2,70 (2H, m, PhCH_2), 3,50 (2H, t, J=6 Hz, NCH_2), 7,05 až 7,35 (3H, m, 3 arom. CH).

Příklad 3

Postupuje se podle příkladu 1, ale vychází se z 2,38 g bromu v 5 ml octové kyseliny, 3,2 g 7-trifluormethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1]benzazepinu a 5 g thiokyanátu draselného v 35 ml octové kyseliny. Izolovaný žlutohnědý olej se chromatograficky čistí na sloupci silikagelu (mobilní fáze ethylacetát). Získá se žlutý olej, který se rozpustí v 15 ml isopropyletheru a přidá se 1 ml 1,94N roztoku methansulfonové kyseliny v isopropanolu. Vzniklá bílá sraženina se odfiltruje a pak vysuší ve vakuu (70 Pa) při 50 °C. Tím se získá 0,7 g 2-imino-9-trifluormethyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-thiazolo[5,4,3-jk]-[1]benzazepinmethansulfonátu ve formě bílé pevné látky s teplotou tání 226 °C

Elementární analýza $C_{13}H_{15}F_3N_2O_3S$, vypočteno %: C: 42,38, H: 4,1, F: 15,2, N: 7,5, O: 13,3, S: 17,41, nalezeno %: C 42,4, H: 3,9, F: 15,2, N: 7,5, S: 17,4

7-Trifluormethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1]benzazepin lze připravit jako v příkladu 2, ale vychází se z 5 g t-butyl-7-trifluormethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1]benzazepin-1-karboxylátu v 50 ml dichlormethanu a 5 ml trifluoroctové kyseliny. Tím se získá 3,3 g 7-trifluormethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1]benzazepinu ve formě červeného oleje, který se takto použije v dalším kroku.

1H NMR spektrum v DMSO- d_6 , T = 27 °C, δ v ppm (300 MHz): 1,60 až 1,90 (4H, m, 2 CH_2), 2,75 (2H, t, J=6 Hz, $PhCH_2$), 3,00 (2H, t, J=6 Hz, NCH_2), 5,90 (1H, široký s, NH), 6,90 (1H, d, J=8 Hz, arom. CH), 7,28 (1H, dd, J=2 a 8 Hz, arom. CH), 7,33 (1H, d, J=2 Hz, arom. CH).

t-Butyl-7-trifluormethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1]benzazepin-1-karboxylát lze připravit podle příkladu 2, ale vychází se z 26,1 g t-butyl-4-trifluormethylfenylkarbamátu v 300 ml bezvo-

dého tetrahydrofuranu, 160 ml 1,5M roztoku t-butyllithia a 24 g 1-chlor-4-jodobutanu. Získá se 36 g hnědého oleje, který se chromatograficky čistí na sloupci silikagelu (mobilní fáze petrolether a dichlormethan, 70/30 objemově). Tím se získá 16,2 g t-butyl-7-trifluormethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1]benzazepin-1-karboxylátu ve formě nazelenalého oleje, který se takto použije v dalším kroku.

Příklad 4

K roztoku 1 g 2-imino-9-trifluormethoxy-5,6-dihydro-2H,4H-thiazolo[3,4,5-ef][1,5]benzothiazepinu v 20 ml dichlormethanu se přidá během 15 minut při teplotě 20 °C roztok 1,55 g 3-chlorperbenzoové kyseliny (80% čistoty) v 10 ml dichlormethanu a směs se pak míchá 24 hodin při stejné teplotě. Pak se přidá 100 ml 1M vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a směs se míchá 1 hodinu při stejné teplotě. Po oddělení fází se vodná extrahuje dvakrát 50 ml dichlormethanu a spojené organické extrakty se vysuší síranem hořečnatým a zahustí do sucha za sníženého tlaku (2 kPa). Získaný produkt (1,4 g) se chromatograficky čistí na 30 g silikagelu (20-45 µm) tlakem dusíku (150 kPa), průměr sloupce 2 cm, mobilní fáze ethylacetát. Získaný produkt (300 mg) se rozpustí v 35 ml absolutního ethanolu a přidá se 69 ml methansulfonové kyseliny. Směs se míchá 1 hodinu při teplotě 20 °C, pak se zahustí do sucha za sníženého tlaku (2 kPa). Získaný produkt se suspenduje v isopropanolu, oddělí se filtrací, promyje se isopropanolem a isopropyletherem a vysuší se za sníženého tlaku. Tím se získá 0,21 g 2-imino-9-trifluormethoxy-5,6-dihydro-2H,4H-thiazolo[3,4,5-ef][1,5]benzothiazepin-7,7-dioxidmethansulfonátu ve formě a bílé pevné látky s teplotou tání přes 260 °C.

Elementární analýza $C_{12}H_{13}F_3N_2O_6S_3$, vypočteno %: C: 33,17, H: 3,02, F: 13,12, N: 6,45, O: 22,10, S: 22,14, nalezeno %: C: 33,20, H: 2,71, F: 12,7, N: 6,30, S: 22,1.

Příklad 5

K roztoku 1 g 2-imino-9-trifluormethoxy-5,6-dihydro-2H,4H-thiazolo[3,4,5-ef][1,5]benzothiazepinu v 30 ml dichlormethanu se během 15 minut po kapkách přidá (při teplotě 0 °C) roztok 770 mg 3-chlorperbenzoové kyseliny (80% čistota) v 5 ml dichlormethanu. Směs se pak míchá 1 hodinu. Pak se přidá 35 ml 1M vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a směs se míchá 1 hodinu při 20 °C. Po oddělení fází se vodná extrahuje 15 ml dichlormethanu a spojené organické extrakty se vysuší síranem hořečnatým a zahustí se do sucha za sníženého tlaku (2 kPa). Získaný produkt se suspenduje ve 20 ml isopropyletheru, oddělí se filtrací, promyje isopropyletherem a vysuší za sníženého tlaku. Získaný produkt (716 mg) se rozpustí v 70 ml absolutního ethanolu, roztok se zfiltruje a pak se přidá 160 ml methansulfonové kyseliny. Směs se míchá 1 hodinu při teplotě 20 °C, roztok se pak zahustí do sucha za sníženého tlaku (2 kPa) a získaný produkt se sususpenduje v isopropanolu, oddělí se filtrací, promyje isopropanolem a isopropyletherem a vysuší se za sníženého tlaku. Tím se získá 0,70 g 2-imino-9-trifluormethoxy-5,6-dihydro-2H,4H-thiazolo[3,4,5-ef][1,5]-benzothiazepin-7-oxidmethansulfonátu ve formě krémově zbarvené pevné látky s teplotou tání přes 260 °C.

Elementární analýza $C_{12}H_{13}F_3N_2O_5S_3$, vypočteno %: C: 34,45, H: 3,13, F 13,62, N: 6,69, O: 19,12, S: 22,99, nalezeno %: C 34,44, H: 2,86, F: 13,37, N: 6,68, S: 22,8

Příklad 6

Postupuje se podle příkladu 1, ale vychází se z 0,4 ml bromu v 5 ml octové kyseliny, 2 g 8-trifluormethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-[1,5]benzothiazepinu a 1,71 g thiokyanátu draselného v 24 ml octové kyseliny. Získaný surový produkt se chromatograficky čistí na sloupci silikagelu (tlak dusíku 150 kPa, 40 g 20-45 μ m silikagelu, průměr sloupce 2,5 cm, mobilní směs

ethyl acetát a cyklohexan, 50/50 objemově). 0,5 g produktu (z celkového získaného 1,5 g) se rozpustí v 80 ml ethanolu a přidá se 0,117 ml methansulfonové kyseliny. Směs se míchá 16 hodin při 20 °C, roztok se zahustí do sucha za sníženého tlaku (2 kPa). Získaný produkt se suspenduje ve 20 ml isopropyl-etheru, oddělí se filtrací, promyje isopropyletherem a vysuší se za sníženého tlaku (2 kPa) při 20 °C. Tím se získá 0,56 g 2-imino-9-trifluormethoxy-5,6-dihydro-2H,4H-thiazolo[3,4,5-ef][1,5]benzothiazepinmethansulfonátu ve formě béžové pevné látky tající při teplotě přes 260 °C.

Elementární analýza $C_{12}H_{13}F_3N_2O_4S_3$, vypočteno %: C: 35,82; H: 3,26, F: 14,16, N: 6,96, O: 15,9, S: 23,9, nalezeno %: C: 35,8, H: 3,0, F: 14,3, N: 7,00, S: 23,8.

8-Trifluormethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-[1,5]-benzothiazepin lze připravit následujícím způsobem: k 21,4 ml 0,5M roztoku lithiualuminiumhydridu v tetrahydrofuranu v atmosféře argonu při 5 °C se během 15 minut přidá po kapkách roztok 2,5 g 8-trifluormethoxy-2,3-dihydro-5H-[1,5]benzothiazepin-4-onu v 25 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se pak míchá 2 hodiny při 20 °C, a pak se postupně přidá 500 ml destilované vody, 100 ml ethylacetátu a 100 ml nasyceného roztoku chloridu sodného. Po dekantaci se vodná fáze třikrát extrahuje 50 ml ethylacetátu. Spojené organické extrakty se vysuší síranem hořečnatým a zahustí do sucha za sníženého tlaku (2 kPa). Tím se získají 2 g 8-trifluormethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-[1,5]benzothiazepinu ve formě žlutého oleje.

1H NMR spektrum v DMSO- d_6 , T=27 °C, δ v ppm (300 MHz): 1,95 (2H, m, CH_2) ; 3,00 (2H, m, SCH_2) ; 3,30 (2H, m, NCH_2) ; 5,90 (1H, m, NH); 6,85 (1H, d, J=8 Hz, arom. CH); 7,00 (1H, d, J=8Hz, arom. CH); 7,12 (1H, s, arom. CH).

8-Trifluormethoxy-2,3-dihydro-5H-[1,5]benzothiazepin-4-on lze připravit následujícím způsobem: k suspenzi 11,5 g 2-amino-

6-trifluormethoxybenzothiazolu v 115 ml destilované vody se přidá 70 g pecek hydroxidu draselného v dávkách asi 10 g. Směs se pak 16 hodin míchá a zahřívá k varu. Po ochlazení na 20 °C se přidá 16,4 g ethyl-3-brompropionátu a pak 30 ml destilované vody a směs se míchá 16 hodin při stejné teplotě. Směs se pak okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou při teplotě 5 °C a extrahuje se třikrát 50 ml ethylacetátu. Spojené organické extrakty se třikrát promyjí destilovanou vodou, vysuší se síranem hořečnatým a zahustí do sucha za sníženého tlaku (2 kPa). Získaný surový produkt se chromatograficky čistí na sloupci silikagelu (tlak dusíku 150 kPa, 250 g 20-45 µm silikagelu, průměr sloupce 4 cm, mobilní fáze ethylacetát a cyklohexan, 75/25 objemově). Tím se získá 2,5 g bílé pevné látky, která se suspenduje v isopropyletheru, oddělí se filtrací, promyje isopropyletherem a vysuší za sníženého tlaku (2 kPa). Tím se získá 1,6 g 8-trifluormethoxy-2,3-dihydro-5H-[1,5]benzothiazepin-4-onu ve formě bílé pevné látky s teplotou tání 188 °C.

2-Amino-6-trifluormethoxybenzothiazol lze získat podle L.M. YAGUPOL'SKII a další, Zh. Obshch. Khim., 33 (7), 2301 (1963).

Příklad 7

Postupuje se podle příkladu 1, ale vychází se z 1,2 g bromu v 2 ml octové kyseliny, 2,5 g 4-benzyl-7-trifluormethoxy-4,5-dihydro-1H,2H-[1,4]benzodiazepin-3-onu a 1,6 g thiokyanát draselného v 25 ml octové kyseliny. Získaný produkt se chromatograficky čistí na sloupci silikagelu (tlak dusíku 150 kPa, 75 g 20-45 µm silikagelu, průměr sloupce 2,5 cm, mobilní fáze ethylacetát. Získaný produkt (0,6 g z celkem získaných 2,25 g) se rozpustí v 45 ml ethanolu a přidá se 0,1 ml methansulfonové kyseliny. Směs se míchá 3 hodiny při 20 °C, roztok se zahustí do sucha za sníženého tlaku (2 kPa). Získaný produkt se suspenduje v ethyletheru, oddělí se filtrací, promyje

ethyletherem a vysuší za sníženého tlaku (2 kPa) při 20 °C. Tím se získá 0,74 g 6-benzyl-2-imino-9-trifluormethoxy-6,7-dihydro-4H-thiazolo[3,4,5-kj][1,4]benzodiazepin-5-onmethansulfonátu ve formě krémově zbarvené pevné látky s teplotou tání přes 260 °C.

Elementární analýza $C_{19}H_{18}F_3N_3O_5S_2$, vypočteno % C: 46,62, H: 3,71, F: 11,64, N: 8,58, O: 16,34, S: 13,10, nalezeno %: C: 46,5, H: 3,4, F: 11,3, N: 8,5, S: 12,6.

Příklad 8

Postupuje se podle příkladu 1, ale použije se 4,15 g bromuoin v 5 ml octové kyseliny, 8,3 g 4-benzyl-7-trifluormethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepinu v 120 ml octové kyseliny 10 g thiokyanátu draselného. Získá se 2,7 g hnědého oleje, který se chromatograficky čistí na sloupci silikagelu a pak na neutrální alumině deaktivované 10% vody (v obou případech je mobilní fází směs ethylacetátu a cyklohexanu (50/50 objemově). Získaný produkt (0,68 g) se rozpustí v 45 ml ethanolu a přidá se 0,23 ml methansulfonové kyseliny. Směs se 2 hodiny míchá při 20 °C, pak se zahustí do sucha za sníženého tlaku (2 kPa). Získaný produkt se suspenduje v ethanolu, oddělí filtrací, promyje ethanolem a pak ethyletherem a vysuší za sníženého tlaku (2 kPa) při 20 °C. Získá se 0,32 g 6-benzyl-2-imino-9-trifluormethoxy-4,5,6,7-tetrahydro-2H-thiazolo[3,4,5-kj][1,4]benzodiazepindimethansulfonátu ve formě béžové pevné látky s teplotou tání přes 260 °C.

Elementární analýza $C_{20}H_{24}F_3N_3O_7S_3$, vypočteno%: C: 42,02, H: 4,23, F: 9,97, N: 7,35, O: 19,59, S: 16,83, nalezeno %: C: 41,2, H: 4,2, F: 9,3, N: 7,2, S: 16,51.

4-Benzyl-7-trifluormethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]benzodiazepin lze připravit podle příkladu 6, ale použije se 95 ml roztoku lithialuminiumhydridu (0,35M roztok) v tetrahydro-

furanu a 6 g 4-benzyl-7-trifluormethoxy-4,5-dihydro-1H,3H-[1,4]benzodiazepin-2-onu v 40 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Získá se 4,8 g 4-benzyl-7-trifluormethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepinu ve formě bezbarvého oleje.

^1H NMR spektrum v DMSO- d_6 , $T=27\text{ }^\circ\text{C}$, δ v ppm (300 MHz): 2,75 (2H, m, NCH,) 3,00 (2H, m, NCH $_2$); 3,58 (2H, s, CH $_2$); 3,63 (2H, s, CH $_2$); 5,65 (1H, t, $J=2$ Hz, NH); 6,80 (1H, d, $J=2$ Hz, CH); 6,90 (1H, d, $J=8$ Hz, CH); 7,00 (1H, dd, $J=8$ a 2 Hz, CH); 7,30 (5H, m, 5 aryl CH).

4-Benzyl-7-trifluormethoxy-4,5-dihydro-1H,3H-[1,4]benzodiazepin-2-on a 4-benzyl-7-trifluormethoxy-4,5-dihydro-1H,2H-[1,4]benzodiazepin-3-on lze připravit následujícím způsobem: 16,5 g chloracetylchloridu se přidá k roztoku (při teplotě $20\text{ }^\circ\text{C}$) 15,1 g 2-benzylaminomethyl-4-trifluormethoxyanilinu v 350 ml ethyletheru, a pak se přidá 350 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Reakční směs se míchá 1 hodinu při stejné teplotě. Nerozpustná hmota se odstraní filtrací a organická fáze se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a zahustí do sucha ve vakuu (2 kPa). Zbytek se rozpustí v 300 ml směsi tetrahydrofuran/isopropylalkohol (50/50 objemově) a přidá se 17,6 g t-butoxidu draselného směs se míchá 1 hodinu při teplotě $20\text{ }^\circ\text{C}$. Po okyselení 12 ml octové kyseliny a zředění 350 ml destilované vody se směs dvakrát extrahuje 100 ml ethylacetátu a spojené organické fáze se vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují a zahustí do sucha ve vakuu (2 kPa). Získaný olej se převede do 50 ml směsi cyklohexanu a ethylacetátu (75/25 objemově), kde vykristaluje pevná látka, která se oddělí filtrací, promyje 10 ml stejné směsi a poskytne 6,04 g 4-benzyl-7-trifluormethoxy-4,5-dihydro-1H,3H-[1,4]benzodiazepin-2-onu ve formě bílé pevné látky s teplotou tání $178\text{ }^\circ\text{C}$. Filtrát se zahustí do sucha ve vakuu (2 kPa) a zbytek se chromatograficky čistí na sloupci silikagelu (160 g 20-45 μm silikagelu, průměr sloupce 3,5 cm, mobilní fáze směs ethylace-

tát/cyklohexan (50/50 objemově). Tím se získá 5,72 g 4-benzyl-7-trifluormethoxy-4,5-dihydro-1H,2H-[1,4]benzodiazepin-3-onu ve formě bílé pevné látky s teplotou tání 124 °C.

2-Benzylaminomethyl-4-trifluormethoxyanilin lze připravit následujícím způsobem: 100 ml bezvodého 1,4-dioxanu se přidá k 97 ml 1M roztoku lithiualuminiumhydridu v tetrahydrofuranu (v atmosféře argonu při 20 °C). Pak se přikapá roztok 15 g N-benzyl-2-amino-5-trifluormethoxybenzamidů v 70 ml bezvodého 1,4-dioxanu a směs se míchá a zahřívá k varu 24 hodin. Po hydrolýze (při 5 °C) pomalým přidáním 20 ml destilované vody se odfiltruje vzniklá nerozpustná látka, promyje se destilovanou vodou a pak ethylacetátem a pak se odloží. Organická fáze filtrátu se vysuší síranem hořečnatým a zahustí do sucha za sníženého tlaku (2 kPa). Získaný produkt se chromatograficky čistí na sloupci silikagelu (tlak dusíku 150 kPa, 150 g 20-45 µm silikagelu, průměr sloupce 3,5 cm, mobilní fáze směs cyklohexanu a ethylacetátu 75/25 objemově). Tím se získá 7,39 g 2-benzylaminomethyl-4-trifluormethoxyanilinu ve formě bezbarvého oleje.

¹H NMR spektrum v DMSO-d₆, T=27 °C, δ v ppm (300 MHz): 2,65 (1H, s, NH), 3,65 (2H, s, NCH₂), 3,72 (2H, s, NCH₂), 5,40 (2H, s, NH₂), 6,70 (1H, d, J=8 Hz, arom. CH), 6,98 (1H, d, J=8 Hz, arom. CH), 7,04 (1H, s, arom. CH), 7,20 až 7,50 (5H, m, aromatické 5CH).

N-Benzyl-2-amino-5-trifluormethoxybenzamid lze připravit následujícím způsobem: roztok 5 g N-benzyl-2-t-butoxykarbonylamino-5-trifluormethoxybenzamidů v 25 ml trifluoroctové kyseliny se ponechá 16 hodin při teplotě 20 °C, a pak se zahustí do sucha za sníženého tlaku (2 kPa). Získaný produkt se rozpustí v ethylacetátu a roztok se promyje postupně dvakrát 15 ml destilované vody a 15 ml nasyceného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného, a pak se zahustí do sucha za sníženého

tlaku (2 kPa). Získaný produkt se suspenduje v pentanu, oddělí se filtrací a vysuší za sníženého tlaku (2 kPa). Tím se získá 3,55 g N-benzyl-2-amino-5-trifluormethoxybenzamidu ve formě krémové zbarvené pevné látky s teplotou tání 143 °C.

N-Benzyl-2-t-butoxykarbonylamino-5-trifluormethoxybenzamid lze připravit následujícím způsobem: 12,9 g N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu se přidá k roztoku (v argonové atmosféře při -10 °C) 20 g 2-t-butoxykarbonylamino-5-trifluormethoxybenzoové kyseliny, 16,9 g 1-hydroxybenzotriazolu a 6,8 g benzylaminu v 400 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Směs se míchá 2 hodiny při stejné teplotě a pak 16 hodin při teplotě 20 °C. Po ochlazení na 0 °C se nerozpustná látka oddělí filtrací, promyje se ethylacetátem a filtrát se zahustí do sucha za sníženého tlaku (2 kPa). Získaný produkt se rozpustí v 60 ml ethylacetátu a roztok se dvakrát promyje 25 ml nasyceného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a zahustí do sucha za sníženého tlaku (2 kPa). Získaný produkt se suspenduje ve směsi petroletheru a pentanu (50/50 objemově), oddělí filtrací, promyje směsí petroletheru a pentanu a vysuší se za sníženého tlaku (2 kPa). Tím se získá 21,7 g N-benzyl-2-t-butoxykarbonylamino-5-trifluormethoxybenzamidu ve formě krémově zbarvené pevné látky s teplotou tání 144 °C.

2-t-Butoxykarbonylamino-5-trifluormethoxybenzoovou kyselinu lze připravit následujícím způsobem: 168 ml 1,5M roztoku t-butyllithia v pentanu se po kapkách přidá během 1 hodiny k roztoku (při -70 °C v atmosféře argonu) 29 g t-butyl-4-trifluormethoxyfenylkarbamátu v 300 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Směs se míchá 3 hodiny 30 minut při -20 °C, pa se ochladí na -70 °C a po malých dávkách se přidá přebytek pevného oxidu uhličitého vysušeného bezvodým tetrahydrofuranem. Směs se míchá 16 hodin při teplotě 20 °C a pak se přidá 500 ml nasyceného vodného chloridu amonného a 200 ml ethylacetátu. Vodná fáze se dvakrát extrahuje 200 ml ethylacetátu a

spojené organické extrakty, se vysuší síranem hořečnatým a zahustí do sucha za sníženého tlaku (2 kPa). Získaný produkt se suspenduje ve směsi petroletheru a pentanu (50/50 objemově), oddělí se filtrací, promyje pentanem a vysuší za sníženého tlaku (2 kPa). Tím se získá 31,7 g 2-t-butoxykarbonylamino-5-trifluormethoxybenzoové kyseliny ve formě krémově zbarvené pevné látky s teplotou tání 204-208 °C.

Příklad 9

Postupuje se podle příkladu 1, ale vychází se z 1,5 g bromu v 5 ml octové kyseliny, 2,34 g 7-trifluormethoxy-1,2,3,5-tetrahydro-[4,1]benzothiazepinu, 2,5 g thiokyanátu draselného a 20 ml octové kyseliny. Získaný produkt (3,42 g) se chromatograficky čistí na sloupci silikagelu (tlak dusíku 150 kPa, 80 g 20-45 µm silikagelu, průměr sloupce 2,5 cm, mobilní fáze směs ethylacetátu a cyklohexanu 50/50 objemově). Získaný produkt se nechá ztuhnout působením 5 ml petroletheru, oddělí se filtrací a vysuší za sníženého tlaku (2 kPa). Získaný produkt (0,66 g) se rozpustí v 30 ml ethanolu a přidá se 0,15 ml mathansulfonové kyseliny. Směs se míchá 16 hodin při 20 °C, roztok se zahustí do sucha za sníženého tlaku (2 kPa). Získaný produkt se překrystaluje z 10 ml směsi ethanolu a isopropyletheru 75/25 objemově. Tím se získá 0,28 g 2-imino-9-trifluormethoxy-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazepinmethansulfonátu ve formě žluté pevné látky s teplotou tání přes 260 °C.

Elementární analýza $C_{12}H_{13}F_3N_2O_4S_3$, vypočteno %: C: 35,82, H: 3,26, F: 14,16, N: 6,96, O: 15,9, S 23,9, nalezeno %: C: 35,6, H: 3,0, F: 14,1, N: 6,9, S 23,7.

7-Trifluormethoxy-1,2,3,5-tetrahydro-[4,1]benzothiazepin lze připravit následujícím způsobem: postupuje se podle příkladu 6, ale vychází se z 3,4 g 7-trifluormethoxy-1,5-dihydro-3H-[4,1]benzothiazepin-2-onu v 25 ml bezvodého tetrahydro-

furanu, 15,5 ml 1M roztoku lithiualuminiumhydridu v tetrahydrofuranu a 15 ml bezvodého 1,4-dioxanu. Tím se získá 2,34 g 7-trifluormethoxy-1,2,3,5-tetrahydro[4,1]benzothiazepinu ve formě žlutého oleje.

^1H NMR spektrum v DMSO- d_6 , $T=27\text{ }^\circ\text{C}$, δ v ppm (300 MHz): 2,80 (2H, m, SCH_2), 3,25 (2H, m, NCH_2), 3,75 (2H, s, SCH_2 -aryl), 5,60 (1H, t, $J=5\text{ Hz}$, NH), 7,05 (2H, m, 2 arom. CH), 7,20 (1H, s, arom. CH)

7-Trifluormethoxy-1,5-dihydro-3H-[4,1]benzothiazepin-2-on lze připravit následujícím způsobem: 4,7 ml 1,5M roztoku t-butyl-lithia v pentanu se po kapkách přidá během 1 hodiny (při $-70\text{ }^\circ\text{C}$ v argonové atmosféře) k roztoku 10,3 g t-butyl-2-methyl-4-trifluormethoxyfenylkarbamátu v 150 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Směs se míchá 2 hodiny při $-20\text{ }^\circ\text{C}$, ochladí se na $-70\text{ }^\circ\text{C}$, přidá se 1,1 g síry, a pak se míchá 1 hodinu při $-20\text{ }^\circ\text{C}$. Směs se ochladí na $-70\text{ }^\circ\text{C}$, přidá se 5,4 g methylbromacetátu, a pak se míchá 16 hodin při teplotě $20\text{ }^\circ\text{C}$. Po hydrolyze 50 ml destilované vody se směs třikrát extrahuje 50 ml ethylacetátu. Spojené organické extrakty se vysuší síranem hořečnatým a zahustí do sucha za sníženého tlaku (2 kPa). Získaný produkt se rozpustí v 50 ml dichlormethanu a pak se přidá 15 ml trifluoroctové kyseliny. Směs se míchá 2 hodiny při teplotě $20\text{ }^\circ\text{C}$, pak se zahustí do sucha za sníženého tlaku (2 kPa). Získaný produkt se rozpustí v 40 ml ethylacetátu a roztok se promyje 40 ml destilované vody, vysuší se síranem hořečnatým a zahustí do sucha za sníženého tlaku (2 kPa). Získaný produkt se suspendeduje v isopropyletheru, oddělí se filtrací, promyje se stejným rozpouštědlem a vysuší za sníženého tlaku (2 kPa). Tím se získá 3,45 g 7-trifluormethoxy-1,5-dihydro-3H-[4,1]benzothiazepin-2-onu ve formě krémově zbarvené pevné látky s teplotou tání $190\text{ }^\circ\text{C}$.

t-Butyl-2-methyl-4-trifluormethoxyfenylkarbamát lze připravit následujícím způsobem: 106 ml 1,5M roztoku t-butyllithia v pentanu se po kapkách během 1 hodiny přidá k roztoku (při -70 °C, v atmosféře argonu) 20 g t-butyl-4-trifluormethoxyfenylkarbamátu v 250 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Směs se míchá 4 hodiny při -20 °C, ochladí se na -70 °C, přidá se 10,3 g jodmethanu a pak se míchá 16 hodin při teplotě 20 °C. Po hydrolýze 100 ml destilované vody se směs třikrát extrahuje 60 ml ethylacetátu. Spojené organické extrakty se vysuší síranem hořečnatým a zahustí do sucha za sníženého tlaku (2 kPa). Získaný produkt se suspenduje v petroletheru, oddělí se filtrací, promyje stejným rozpouštědlem a vysuší za sníženého tlaku (2 kPa). Tím se získá 15,1 g t-butyl-2-methyl-4-trifluormethoxyfenylkarbamátu ve formě světle oranžové pevné látky s teplotou tání 98 °C.

Příklad 10

Postupuje se podle příkladu 1, ale vychází se z 1,6 g bromu v 5 ml octové kyseliny, 2,3 g 7-trifluormethyl-1,2,3,5-tetrahydro-[4,1]benzothiazepinu, 2,1 g thiokyanátu draselného a 30 ml octové kyseliny. Po překrystalování z absolutního ethanolu se získá 1,15 g 2-imino-9-trifluormethyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazepinmethansulfonátu ve formě bílé pevné látky s teplotou tání přes 260 °C.

Elementární analýza $C_{12}H_{13}F_3N_2O_3S_3$, vypočteno %: C: 37,3, H 3,39, F: 14,75, N: 7,25, O: 12,42, S: 24,89, nalezeno %: C: 37,2, H: 3,2, F: 14,4, N: 7,2, S: 24,6.

7-Trifluormethyl-1,2,3,5-tetrahydro-[4,1]benzothiazepin lze připravit následujícím způsobem: postupuje se podle příkladu 6, ale vychází se z 3,6 g 7-trifluormethyl-1,5-dihydro-3H-[4,1]benzothiazepin-2-onu v 50 ml bezvodého tetrahydrofuranu a 50 ml bezvodého 1,4-dioxanu a 17,5 ml 1M roztoku lithialuminiumhydridu v tetrahydrofuranu. Tím se získá 2,4 g

7-trifluormethyl-1,2,3,5-tetrahydro-[4,1]benzothiazepinu ve formě béžové pevné látky s teplotou tání 94 °C.

7-Trifluormethyl-1,5-dihydro-3H-[4,1]benzothiazepin-2-on lze připravit následujícím způsobem: směs 14,3 g methyl-(2-t-butoxykarbonylamino-5-trifluormethylbenzylsulfanyl)acetátu v 50 ml dichlormethanu a 15 ml trifluoroctové kyseliny se míchá 3 hodin 30 minut při teplotě 20 °C. Směs is zahustí do sucha za sníženého tlaku (2 kPa) a získaný produkt se rozpustí v 40 ml N,N-dimethylformamidu a 3 hodiny se zahřívá k varu. Směs se zahustí do sucha za sníženého tlaku (2 kPa). Získaný produkt se rozpustí v 50 ml ethylacetátu a roztok se dvakrát promyje 100 ml destilované vody, vysuší se síranem hořečnatým a zahustí do sucha za sníženého tlaku (2 kPa). Získaný produkt se suspenduje v isopropyletheru, oddělí se filtrací, promyje se směsí ethylacetátu a cyklohexanu (50/50 objemově) a vysuší se za sníženého tlaku (2 kPa). Tím se získá 3,7 g 7-trifluormethyl-1,5-dihydro-3H-[4,1]benzothiazepin-2-onu ve formě béžové pevné látky s teplotou tání 239 °C.

Methyl-(2-t-butoxykarbonylamino-5-trifluormethylbenzylsulfanyl)acetát lze připravit následujícím způsobem: 67 ml 1,5M roztoku t-butyllithia v pentanu se po kapkách během 1 hodiny a 15 minut přidá (při -70 °C v atmosféře argonu) k roztoku 13,7 g t-butyl-2-methyl-4-trifluormethylfenylkarbamátu v 180 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Směs se míchá 3 hodiny při -20 °C, ochladí se na -70 °C, přidá se 1,6 g síry, a pak se míchá 1 hodinu při -20 °C. Směs se ochladí na -40 °C, přidá se 7,6 g methylbromacetátu, a pak se míchá 16 hodin při teplotě 20 °C. Po hydrolýze 300 ml destilované vody se směs dvakrát extrahuje celkem 160 ml ethylacetátu. Spojené organické extrakty se vysuší síranem hořečnatým a zahustí se do sucha za sníženého tlaku (2 kPa). Získaný produkt se rozpustí v petroletheru a roztok se zfiltruje a pak zahustí do sucha za sníženého tlaku (2 kPa). Získá se 14,3 g methyl-(2-t-butoxykarbonylamino-

5-trifluormethylbenzylsulfanyl)acetátu ve formě žluté pevné látky s teplotou tání 54 °C.

^1H NMR spektrum v DMSO- d_6 , $T=27$ °C, δ v ppm (300 MHz): 1,45 (9H, s, CH_3), 3,25 (2H, s, SCH_2CO), 3,60 (3H, s, OCH_3), 4,00 (2H, s, SCH_2 -aryl), 7,60 (2H, m, 2 arom. CH), 7,85 (1H, d, $J=7$ Hz, arom. CH), 8,85 (1H, s, NH)

Methyl-(2-t-butoxykarbonylamino-5-trifluormethylbenzylsulfanyl)acetát lze připravit následujícím postupem: 14 g methylthioglykolátu se přidá k suspenzi 5,2 g hydridu sodného (80% disperze v tekutém parafinu) v 59 ml dimethylformamidu, ochlazené na 0 °C v atmosféře dusíku a směs se pak míchá 1 hodinu 30 min při teplotě 20 °C. Pak se přidá roztok 37,8 g t-butyl-2-brommethyl-4-trifluormethylfenylkarbamátu v 30 ml dimethylformamidu a směs se míchá 16 hodin. Směs se zahustí do sucha za sníženého tlaku (2 kPa) a získaný med se převede do 200 ml destilované vody a extrahuje se třikrát 50 ml ethylacetátu. Spojené organické fáze se vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují a zahustí do sucha ve vakuu (2 kPa). Získaný olej (32,6 g) se chromatograficky čistí na sloupci silikagelu (360 g 20-45 μm silikagelu, průměr sloupce 4 cm, mobilní fáze cyklohexan/ethylacetát 90/10 objemově. Tím se získá 15,2 g methyl-(2-t-butoxykarbonylamino-5-trifluormethylbenzylsulfanyl)acetátu ve formě žluté pevné látky s teplotou tání 54 °C.

t-Butyl-2-methyl-4-trifluormethylfenylkarbamát se připraví následovně: 154 ml 1,5M roztoku t-butyllithia v pentanu se po kapkách přidá během 1 hodiny k roztoku (při -70 °C v atmosféře argonu) 30 g t-butyl-4-trifluormethylfenylkarbamátu v 390 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Směs se míchá 4 hodiny při -20 °C, ochladí se na -70 °C, přidá se 16,4 g jodmethanu a pak se míchá 16 hodin při teplotě 20 °C. po hydrolýze 300 ml destilované vody se směs dvakrát extrahuje celkem 160 ml ethylacetátu. Spojené organické extrakty se vysuší síranem

hořečnatým a zahustí do sucha za sníženého tlaku (2 kPa). Získaný produkt se suspenduje v petroletheru, oddělí se filtrací, promyje se stejným rozpouštědlem a vysuší za sníženého tlaku (2 kPa). Tím se získá 20,5 g t-butyl-2-methyl-4-trifluormethylfenylkarbamátu ve formě béžové pevné látky s teplotou tání 101 °C.

t-Butyl-2-brommethyl-4-trifluormethylfenylkarbamát lze připravit následujícím způsobem: směs 40 g t-butyl-2-methyl-4-trifluormethylfenylkarbamátu, 26 g N-bromsukcinimidu a 1,5 g benzoylperoxidu v 290 ml tetrachlormethanu se zahřívá k varu a ozařuje se 100W Mazdasolovou lampou po dobu 4 hodin. Vzniklý sukcinimid se odstraní filtrací a filtrát se postupně promyje 500 ml destilované vody, 200 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a pak 200 ml destilované vody, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltruje a zahustí do sucha ve vakuu (2 kPa). Olej se převede do petroletheru a získané krystaly se oddělí filtrací. Tím se získá 37,9 g t-butyl-2-brommethyl-4-trifluormethylfenylkarbamátu ve formě bílé pevné látky s teplotou tání 98 °C.

Příklad 11

Postupuje se podle příkladu 4, ale vychází se z 6,35 g 2-imino-9-trifluormethyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de]-[4,1]benzothiazepinu a 15,1 g 3-chlorperbenzoové kyseliny (80% čistota) v 130 ml dichlormethanu. Tím se získá 4,12 g 2-imino-9-trifluormethyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo-[3,4,5-de][4,1]-benzothiazepin-6,6-dioxidmethansulfonátu ve formě bílého prášku s teplotou tání přes 260 °C.

Elementární analýza $C_{12}H_{13}F_3N_2O_5S_3$, vypočteno %: C: 34,45, H: 3,13, F: 13,62, N: 6,69, S: 22,99, nalezeno %: C: 34,46, H: 2,94, F: 13,17, N: 6,71, S: 23,11

Příklad 12

Postupuje se podle příkladu 5, ale vychází se z 230 mg 2-imino-9-trifluormethyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]-benzothiazepinu a 198 mg 3-chlorperbenzoové kyseliny (80% čistota) v 8 ml dichlormethanu. Tím se získá 210 mg (R,S)-2-imino-9-trifluormethyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de]-[4,1]benzothiazepin-6-oxidmethansulfonátu ve formě bílého prášku s teplotou tání přes 260 °C.

Elementární analýza $C_{12}H_{13}F_3N_2O_4S_3$, vypočteno %: C: 35,82, H: 3,26, F: 14,16, N: 6,96, S: 23,9, nalezeno %: C: 36,2, H: 2,9, F: 13,9, N: 7,0, S: 23,5

Příklad 13

(R,S)-2-Imino-9-trifluormethyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazepin-6-oxid (400 mg) se rozpustí v 160 ml dichlormethanu a směs se nastříkne na 700 g (S,S) WHELCK-01^o chirální stacionární fázi v koloně (průměr 60 mm, délka 400 mm, mobilní fáze dichlormethan/n-heptan/methanol 50/50/2 objemově) s průtokem 70 ml/min. Získá se 200 mg (+)-2-imino-9-trifluormethyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazepin-6-oxidu ($[\alpha]_D^{20} = +27,7^\circ \pm 1^\circ$, $c = 0,2$ % v methanolu) a 200 mg (-)-2-imino-9-trifluormethyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazepin-6-oxidu ($[\alpha]_D^{20} = -28,2^\circ \pm 1^\circ$, $c = 0,2$ % v methanolu).

200 mg (+)-2-imino-9-trifluormethyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazepin-6-oxid se rozpustí v 30 ml ethanolu s 70 mg methansulfonové kyseliny a směs se míchá 16 hodin při teplotě 20 °C. Směs se pak zahustí do sucha ve vakuu (2 kPa) a bezbarvý roztok se převede do 10 ml acetonu. Vzniklá pevná látka se oddělí filtrací a dvakrát se promyje 2 ml acetonu. Získá se 240 mg (+)-2-imino-9-trifluor-methyl-4,5-dihydro)-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazepin-6-oxid-

methansulfonátu ve formě bílé pevné látky s teplotou tání 230 °C.

Elementární analýza $C_{12}H_{13}F_3N_2O_4S_3$, vypočteno %: C: 35,82, H: 3,26, F: 14,16, N: 6,96, S: 23,9, nalezeno %: C: 35,51, H: 2,78, F: 14,26, N: 6,75, S: 23,95;

$[\alpha]_D^{20} = +73,1^\circ \pm 1,1^\circ$, $c = 0,5$ % v methanolu

200 mg (-)-2-imino-9-trifluormethyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazepin-6-oxidu se rozpustí v 30 ml ethanol s 70 mg methansulfonové kyseliny a směs se míchá 16 hodin při teplotě 20 °C. Směs se pak zahustí do sucha ve vakuu (2 kPa) a zbylá bezbarvá tekutina se převede do 10 ml acetonu. Pevná látka se oddělí filtrací a promyje se dvakrát 2 ml acetonu. Tak se získá 230 mg (-)-2-imino-9-trifluormethyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazepin-6-oxidmethansulfonátu ve formě bílé pevné látky s teplotou tání 235 °C.

Elementární analýza $C_{12}H_{13}F_3N_2O_4S_3$, vypočteno %: C: 35,82, H: 3,26, F: 14,16, N: 6,96, S: 23,9, nalezeno %: C: 35,70, H: 3,14, F: 13,30, N: 6,91, S: 24,23;

$[\alpha]_D^{20} = 74,2^\circ \pm 1,2^\circ$ $c = 0,5$ % v methanolu

Příklad 14

0,92 g 3-chlorperbenzoové kyseliny (80% čistota) se přidá (v atmosféře argonu při 0 °C) k roztoku 1,2 g 2-imino-9-trifluormethyl-5,6-dihydro-2H,4H-thiazolo[3,4,5-ef][1,5]benzothiazepinu v 20 ml dichlormethanu. Směs se míchá 1 hodinu 30 minut při stejné teplotě. Po chromatografii v ethylacetátu a působení methansulfonové kyseliny se získá 0,88 g 2-imino-9-trifluormethyl-5,6-dihydro-2H,4H-thiazolo[3,4,5-ef][1,5]benzothiazepin-7-oxidmethansulfonátu ve formě bílé pevné látky s teplotou tání vyšší než 260 °C.

Elementární analýza $C_{12}H_{13}F_3N_2O_4S_3$, vypočteno %: C: 35,82, H: 3,26, F: 14,16, N: 6,96, O: 15,9, S 23,9, nalezeno %: C: 35,7, H: 3,3, F: 13,8, N: 6,9, S: 24,0.

Příklad 15

Postupuje se podle příkladu 4, ale vychází se z 1 g 2-imino-9-trifluormethyl-5,6-dihydro-2H,4H-thiazolo[3,4,5-ef][1,S]benzothiazepinu a 2,2 g 3-chlorperbenzoové kyseliny (80% čistota) v 20 ml dichlormethanu. Tím se získá 789 mg 2-imino-9-trifluormethyl-5,6-dihydro-2H,4H-thiazolo[3,4,5-ef][1,5]benzothiazepin-6,6-dioxidmethansulfonátu ve formě bílého prášku s teplotou tání přes 260 °C.

Elementární analýza $C_{12}H_{13}F_3N_2O_5S_3$: vypočteno %: C: 34,45, H: 3,13, F: 13,62, N: 6,69, S: 22,99, nalezeno %: C: 34,16, H: 3,17, F: 13,56, N: 6,75, S: 23,23.

Příklad 16

Postupuje se podle příkladu 1, ale použije se 6,3 g bromu v 20 ml octové kyseliny, 9 g 8-trifluormethyl-2,3,4,5-tetrahydro-[1,5]benzothiazepintrifluoracetátu, 8,3 g thiokyanátu draselného a 90 ml octové kyseliny. Získaný produkt (6,96 g) se chromatograficky čistí na sloupci silikagelu (tlak dusíku 150 kPa, 90 g 20-45 μ m silikagelu, průměr sloupce 3 cm, mobilní fáze směs ethylacetátu a cyklohexanu 50/50 objemově). 4,4 g získaného produktu (z celkem získaných 5,7 g) se rozpustí v 80 ml ethanolu a přidá se 1,5 ml methansulfonové kyseliny. Tím se získá 5 g 2-imino-9-trifluormethyl-5,6-dihydro-2H,4H-thiazolo[3,4,5-ef][1,5]benzothiazepinmethansulfonátu ve formě a bílé pevné látky s teplotou tání přes 260 °C.

Elementární analýza $C_{12}H_{13}F_3N_2O_3S_3$, vypočteno: C: 37,3, H: 3,39, F: 14,75, N: 7,25, O: 12,42, S: 24,89, nalezeno %: C: 37,4, H: 3,0, F: 14,7, N: 7,3, S: 25,3.

8-Trifluormethyl-2,3,4,5-tetrahydro[1,5]benzothiazepintri-fluoracetát lze připravit následujícím způsobem: roztok 15 ml trifluoroctové kyseliny se přidá k roztoku 13 g t-butyl-8-trifluormethyl-2,3,4,5-tetrahydro-[1,5]benzothiazepin-5-karboxylátu v 30 ml dichlormethanu. Směs se míchá 1 hodinu při teplotě 20 °C a pak se zahustí do sucha za sníženého tlaku (2 kPa). Získaný produkt se rozpustí v 60 ml ethylacetátu a roztok se promyje 100 ml destilované vody, vysuší síranem hořečnatým a zahustí do sucha za sníženého tlaku (2 kPa). Získaný produkt (16,6 g) se chromatograficky čistí na sloupci silikagelu (tlak dusíku 150 kPa, 160 g 20-45 µm silikagelu, průměr kolony 4 cm, mobilní fáze směs cyklohexanu a ethylacetátu 75/25 objemově). Získaný produkt se suspenduje v petroletheru a oddělí se filtrací. Získá se 9 g 8-trifluormethyl-2,3,4,5-tetrahydro-[1,5]benzothiazepintri-fluoracetátu ve formě oranžové pevné látky s teplotou tání 60 °C.

t-Butyl-8-trifluormethyl-2,3,4,5-tetrahydro-[1,5]benzothiazepin-5-karboxylát lze připravit následujícím způsobem: 102 ml 1,5M roztoku t-butyllithia v pentanu se přidá (při 0 °C v atmosféře argonu) po kapkách během 1 hodiny k roztoku 20 g t-butyl-4-trifluormethylfenylkarbamátu v 250 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Směs se míchá 4 hodiny při -20 °C, ochladí se na -60 °C, přidá se 2,5 g síry a pak se míchá 45 minut při -20 °C. Směs se ochladí na -60 °C, přidá se 15,6 g 1-chlor-3-jodpropanu a pak se míchá 16 hodin při teplotě 20 °C, Potom se 7 hodin zahřívá k varu, a pak se míchá při teplotě 20 °C po dobu 48 hodin. Směs se hydrolyzuje 200 ml destilované vody a extrahuje se dvakrát celkem 180 ml ethylacetátu. Spojené organické extrakty se vysuší síranem hořečnatým a zahustí do sucha za sníženého tlaku (2 kPa). Produkt se chromatograficky čistí na sloupci silikagelu (tlak dusíku 150 kPa, 450 g 20-45 µm silikagelu, průměr sloupce 6 cm, mobilní fáze směs cyklohexanu a ethylacetátu 90/10 objemově). Tím se získá 13 g

t-butyl-8-trifluormethyl-[1,5]benzothiazepin-5-karboxylátu ve formě světle žlutého oleje.

^1H NMR spektrum v DMSO- d_6 , $T=27\text{ }^\circ\text{C}$, δ v ppm (300 MHz): 1,50 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3$), 1,95 (2H, m, CH_2), 3,05 (2H, t, $J=6\text{ Hz}$, SCH_2), 3,70 (2H, t, $J=6\text{ Hz}$, CH_2Cl), 7,60 (1H, dd, $J=8$ a 2 Hz , arom. CH), 7,75 (1H, d, $J=2\text{ Hz}$, arom. CH), 7,85 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$, arom. CH), 8,60 (1H, s, NHCO).

Příklad 17

Postupuje se podle příkladu 1, ale vychází se z 0,660 g bromu v 5 ml octové kyseliny, 1 g (R,S)-3-methyl-7-trifluormethyl-1,2,3,5-tetrahydro[4,1]benzothiazepinu, 0,864 g thiokyanátu draselného a 15 ml octové kyseliny. Před alkalizací vodným amoniakem se odstraní nerozpustná látka filtrací a promyje se ethylacetátem. Získaný produkt se chromatograficky čistí na sloupci silikagelu tlak dusíku 150 kPa, 40 g 20-45 μm silikagelu, průměr sloupce 1,5 cm, mobilní fáze směs ethylacetátu a cyklohexanu 50/50 objemově). Získaný produkt (730 mg) se rozpustí v 10 ml ethanolu a přidá se 0,277 g methansulfonové kyseliny. Směs se míchá 16 hodin při teplotě $20\text{ }^\circ\text{C}$, roztok se zahustí do sucha za sníženého tlaku (2 kPa). Získaný produkt se převrství acetonem, zfiltruje, promyje acetonem a pak isopropyletherem a 16 hodin se suší v odvětrávané sušárně. Tím se získá 0,834 g (R,S)-2-imino-5-methyl-9-trifluormethyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazepinmethansulfonátu ve formě bílé pevné látky s teplotou tání přes $260\text{ }^\circ\text{C}$.

Elementární analýza $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_3$, vypočteno %: C: 38,99, H: 3,78, F: 14,23, N: 7,00, O: 11,99, S: 24,02, nalezeno %: C: 39,05, H: 3,45, F: 13,94, N: 7,03, S: 24,37.

425 mg (R,S)-2-imino-5-methyl-9-trifluormethyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazepinmethansulfonátu se

rozpustí ve směsi 25 ml ethanolu, 0,5 ml triethylaminu a 200 ml n-heptanu a směs se nastříkne na 700 g stacionární fáze CHIRALCEL OJ (20 μ m, průměr kolony 60 mm, délka 400 mm, mobilní fáze n-heptan/isopropanol/triethylamin 90/10/0,1 objemově) s průtokem 90 ml/min. Získá se 150 mg (+)-2-imino-5-methyl-9-trifluormethyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazepinu ve formě béžové pevné látky s teplotou tání 102 °C;

$[\alpha]_D^{20} = +105,8^\circ \pm 1,7^\circ$, $c = 0,5$ v methanolu;

Elementární analýza $C_{12}H_{11}F_3N_2S_2$: vypočteno %: C: 47,36, H: 3,64, F: 18,73, N: 9,20, S: 21,07, nalezeno %: C: 47,59, H: 3,24, F: 18,44, N: 8,99, S: 20,92;

a 150 mg (-)-2-imino-5-methyl-9-trifluormethyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazepinu ve formě béžové pevné látky s teplotou tání 102 °C;

$[\alpha]_D^{20} = -103,1^\circ \pm 1,6^\circ$, $c = 0,5$ v methanolu;

Elementární analýza $C_{12}H_{11}F_3N_2S_2$, vypočteno %: C: 47,36, H: 3,64, F: 18,73, N: 9,20, S: 21,07, nalezeno %: C: 47,64, H: 3,24, F: 18,37, N 8,97, S: 20,93.

(R,S)-3-Methyl-7-trifluormethyl-1,2,3,5-tetrahydro[4,1]benzothiazepin lze připravit následujícím způsobem: 16,5 ml 2M roztoku boran-dimethylsulfid komplexu v toluenu se po kapkách přidá k roztoku 4,5 g (R,S)-3-methyl-7-trifluormethyl-1,2,3,5-tetrahydro[4,1]benzothiazepin-2-onu v 120 ml toluenu a směs se 1 hodinu 30 minut zahřívá k varu. Po ochlazení na 20 °C se směs míchá 15 minut v nasyceném roztok hydrogenuhličitanu sodného a pak se dvakrát extrahuje ethylacetátem. Spojené organické extrakty se vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují a zahustí do za sníženého tlaku (2 kPa). Produkt se chromatograficky čistí na sloupci silikagelu (tlak dusíku 150 kPa,

55 g 20-45 μm silikagelu, průměr sloupce 2,5 cm, mobilní fáze směs cyklohexanu a ethylacetátu 80/20 objemově). Tím se získá 2,36 g (R,S)-3-methyl-7-trifluormethyl-1,2,3,5-tetrahydro[4,1]benzothiazepinu ve formě bezbarvého oleje, který krystaluje ve formě bílých krystalů s teplotou tání 62 °C.

(R,S)-3-Methyl-7-trifluormethyl-1,2,3,5-tetrahydro[4,1]benzothiazepin-2-on lze připravit následujícím způsobem: roztok 13,6 g methyl-(R,S)-2-(2-amino-5-trifluormethylbenzylsulfanyl)propionátu, 2 g 4-toluensulfonové kyseliny a 200 ml toluenu se 48 hodin zahřívá k varu. Po ochlazení na 20 °C se přidá nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného a směs se dvakrát extrahuje ethylacetátem. Spojené organické extrakty se vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují a zahustí do sucha za sníženého tlaku (2 kPa). Získaný produkt se chromatograficky čistí na sloupci silikagelu (tlak dusíku 150 kPa, 150 g 20-45 μm silikagelu, průměr sloupce 3,5 cm, mobilní fáze směs cyklohexanu a ethylacetátu 50/50 objemově a pak čistý ethylacetát). Tím se získá 4,5 g (R,S)-3-methyl-7-trifluormethyl-1,2,3,5-tetrahydro[4,1]benzothiazepin-2-onu ve formě béžové pevné látky s teplotou tání 220 °C.

Methyl-(R,S)-2-(2-amino-5-trifluormethylbenzylsulfanyl)propionát lze připravit následujícím způsobem: 20 g trifluoroctové kyseliny se najednou přidá k roztoku 17,3 g methyl(R,S)-2-(2-t-butoxykarbonylamino-5-trifluormethylbenzylsulfanyl)propionátu a 200 ml dichlormethanu a směs se míchá 16 hodin při teplotě 20 °C. Po zahuštění do sucha za sníženého tlaku (2 kPa), se zbytek převede do ethylacetátu a přidá se nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného. Bazická fáze se extrahuje ještě jednou ethylacetátem a spojené organické extrakty se vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují a zahustí do sucha za sníženého tlaku (2 kPa). Tím se získá 13,6 g methyl(R,S)-2-(2-amino-5-trifluormethylbenzylsulfanyl)propionát ve formě hnědého oleje, který se takto použije dále.

Methyl (R,S)-2-(2-t-butoxykarbonylamino-5-trifluormethylbenzylsulfanyl)propionát lze připravit podle příkladu 10, ale vychází se z 15 g t-butyl-2-methyl-4-trifluormethylfenylkarbamátu v 210 ml bezvodého tetrahydrofuranu, 91 ml 1,5M roztoku t-butyllithia v pentanu, 1,75 g síry a 11 g methyl (R,S)-2-brompropionátu. Tím se získá 17,3 g methyl (R,S)-2-(2-t-butoxykarbonylamino-5-trifluormethylbenzylsulfanyl)propionátu ve formě čirého žlutého oleje, který se takto použije dále.

Příklad 18

Postupuje se podle příkladu 1, ale vychází se z 0,76 g bromu v 6 ml octové kyseliny, 1,3 g (R,S)-3-karbamoyl-7-trifluormethyl-1,2,3,5-tetrahydro[4,1]benzothiazepinu, 0,912 g thiokyanátu draselného a 11 ml octové kyseliny. Před alkalizací vodným amoniakem se nerozpustná látka odstraní filtrací a promyje se ethylacetátem. Získaný produkt se chromatograficky čistí na sloupci silikagelu (tlak dusíku 150 kPa, 30 g 20-45 μ m silikagelu, průměr sloupce 2,5 cm, mobilní fáze ethylacetát a cyklohexan 90/10 objemově). Získaný produkt (560 mg) se překrystaluje z 5 ml acetonitrilu a tak se získá 390 mg (R,S)-5-karbamoyl-2-imino-9-trifluormethyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazepinu ve formě bílé pevné látky s teplotou tání 114 °C.

Elementární analýza $C_{12}H_{10}F_3N_3OS_2$, vypočteno %: C: 43,43, H: 3,02, F: 17,1, N: 12,61, O: 4,80, S: 19,24, nalezeno %: C: 42,83, H 2,79, F: 16,68, N: 12,3, S: 19,01.

(R,S)-3-Karbamoyl-7-trifluormethyl-1,2,3,5-tetrahydro[4,1]benzothiazepin lze připravit následujícím způsobem: 3 g methyl (R,S)-7-trifluormethyl-1,2,3,5-tetrahydro[4,1]benzothiazepin-3-karboxylátu se rozpustí v 20 ml 5,6M roztoku amoniaku v methanolu a směs se míchá při teplotě 20 °C 16 hodin. Směs se zahustí do sucha za sníženého tlaku a suchý extrakt se chromatograficky čistí na sloupci silikagelu (tlak dusíku 150

kPa, 35 g 20-45 μm silikagelu, průměr sloupce 2 cm, mobilní fáze směs ethylacetátu a cyklohexanu 50/50 objemově a čistý ethylacetát. Tím se získá 1,3 g (R,S)-3-karbamoyl-7-trifluormethyl-1,2,3,5-tetrahydro[4,1]benzothiazepin ve formě oranžového oleje.

^1H NMR spektrum v DMSO- d_6 , $T=27\text{ }^\circ\text{C}$, δ v ppm (250 MHz): 3,5 a 3,9 (1H každý, m, NCH_2), 3,6 a 4,6 (1H každý, d, $J=16\text{ Hz}$, SCH_2), 3,6 (1H, dd, $J=4$ a 12 Hz , SCH), 6,4 (1H, m, NH) 6,8 (1H, d, $J=7\text{ Hz}$, arom. CH), 7,1 a 7,5 (1H každý, s, CONH_2), 7,28 (1H, d, $J=7\text{ Hz}$, arom. CH), 7,32 (1H, s, arom. CH).

Methyl-(R,S)-7-trifluormethyl-1,2,3,5-tetrahydro[4,1]benzothiazepin-3-karboxylát lze připravit následujícím způsobem: směs 4,7 g methyl-7-trifluormethyl-1,5-dihydro[4,1]benzothiazepin-3-karboxylátu, 15,55 g hořčičkových hoblin a 150 ml methanolu se zahřívá na $40\text{ }^\circ\text{C}$. Po zahájení reakce se lázeň odstaví a reakce sama zůstává ve varu. Po ukončení varu se směs ochladí na teplotu $0\text{ }^\circ\text{C}$ a přidá se 270 ml 4M chlorovodíkové kyseliny. Nerozpustná hmota se odstraní filtrací a promyje dichlormethanem. Po oddělení vrstev se organický extrakt vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a zahustí do sucha za sníženého tlaku (2 kPa). Tím se získá 3,07 g methyl (R,S)-7-trifluormethyl-1,2,3,5-tetrahydro[4,1]benzothiazepin-3-karboxylátu ve formě hnědého oleje.

^1H NMR spektrum v DMSO- d_6 , $T=27\text{ }^\circ\text{C}$, δ v ppm (250 MHz): 3,6 až 4,1 (7H, m, $\text{NCH}_2+\text{SCH}+^{1/2}\text{SCH}_2+\text{OCH}_3$), 4,4 (1H, d, $J=16\text{ Hz}$, $^{1/2}\text{SCH}_2$), 6,5 (1H, m, NH), 6,8 (1H, d, $J=7\text{ Hz}$, arom. CH), 7,28 (1H, d, $J=7\text{ Hz}$, arom. CH), 7,32 (1H, s, arom. CH).

Methyl-7-trifluormethyl-1,5-dihydro[4,1]-benzothiazepin-3-karboxylát lze připravit následujícím způsobem: 9,25 g trifluor-octové kyseliny se pomalu přidá k roztoku 7,05 g methyl-3-dimethylamino-2-(2-t-butoxykarbonylamino-5-trifluormethyl-

benzylsulfanyl)akrylátu a 75 ml dichlormethanu a směs se míchá 24 hodin při teplotě 20 °C. Potom se zahustí do sucha za sníženého tlaku (2 kPa) a zbytek se převede do 100 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a směs se jednou extrahuje 200 ml ethylacetátu. Organický extrakt se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a zahustí do sucha za sníženého tlaku (2 kPa). Tím se získá 6,1 g methyl-7-trifluormethyl-1,5-dihydro[4,1]benzothiazepin-3-karboxylát ve formě oranžové pevné látky s teplotou tání 260 °C.

Methyl-3-dimethylamino-2-(2-t-butoxykarbonylamino-5-trifluormethylbenzylsulfanyl)akrylát lze připravit následujícím způsobem: 15,6 g t-butyloxy-bis(dimethylamino)methanu se přidá k roztoku 11,3 g methyl-(2-t-butoxykarbonylamino-5-trifluormethylbenzylsulfanyl)acetátu a 230 ml bezvodého 1,2-dimethoxyethanu. Směs se dvě hodiny zahřívá k varu a pak se míchá 48 hodin při teplotě 20 °C. Pak se provede hydrolýza nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (150 ml) a směs se extrahuje 200 ml ethylacetátu. Organický extrakt se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a zahustí do sucha za sníženého tlaku (2 kPa). Zbytek (12,1 g) se chromatograficky čistí na sloupci silikagelu (tlak dusíku 150 kPa, 400 g 20-45 µm silikagelu, průměr sloupce 4,5 cm, mobilní fáze směs cyklohexanu a ethylacetátu 80/20 objemově). Tím se získá 7,05 g methyl-3-dimethylamino-2-(2-t-butoxykarbonylamino-5-trifluormethylbenzylsulfanyl)akrylát ve formě krémově zbarvené pevné látky.

^1H NMR spektrum v DMSO- d_6 , $T=27$ °C, δ v ppm (250 MHz): 1,50 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3$), 2,95 (6H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3,60 (3H, s, OCH_3), 3,80 (2H, s, SCH_2), 7,30 (1H, d, $J=2$ Hz, arom. CH), 7,50 (1H, dd, $J=2$ a 7 Hz, arom. CH), 7,65 (1H, s, ethylenický CH), 7,90 (1H, d, $J=7$ Hz, arom. CH), 8,90 (1H, s, NH).

Příklad 19

Postupuje se podle příkladu 1, ale vychází se z 0,34 g bromu v 3 ml octové kyseliny, 0,55 g 3,3-dimethyl-7-trifluormethyl-1,2-dihydro-5H-[4,1]benzothiazepinu, 0,45 g thiokyanát draselného a 10 ml octové kyseliny. Získaný produkt se chromatograficky čistí na sloupci silikagelu (tlak dusíku 150 kPa, 40 g 20-45 µm silikagel, průměr sloupce 2,5 cm, mobilní fáze směs ethylacetátu a cyklohexanu 50/50 objemově). Získaný produkt (610 mg) se rozpustí v 10 ml ethanol a přidá se 0,22 g methansulfonové kyseliny. Směs se míchá 16 hodin při teplotě 20 °C, roztok se zahustí do sucha za sníženého tlaku (2 kPa). Získaný produkt se převrství směsí acetonu a isopropyletheru 65/35 objemově, filtruje se, promyje se acetonem a pak isopropyletherem a 16 hodin se suší v odvětrávané sušárně. Tím se získá 0,595 g 5,5-dimethyl-2-imino-9-trifluormethyl-2H,4H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazepinmethansulfonátu ve formě bílé pevné látky s teplotou tání přes 260 °C.

Elementární analýza $C_{14}H_{17}F_3N_2O_3S_3$, vypočteno %: C: 40,57, H: 4,13, F: 13,75, N: 6,76, O: 11,58, S: 23,21, nalezeno %: C: 40,23, H: 3,63, F 13,46, N: 6,65, S: 23,6.

3,3-Dimethyl-7-trifluormethyl-1,2-dihydro-5H-[4,1]benzothiazepin lze připravit následujícím způsobem: k roztoku 1,6 g 3,3-dimethyl-7-trifluormethyl-1,5-dihydro[4,1]benzothiazepin-2-onu v 80 ml bezvodého toluenu se po kapkách přidá 7,3 ml 2M roztoku komplexu boran-dimethylsulfid v toluenu. Směs se 1 hodinu zahřívá k varu. Po ochlazení na 20 °C se směs převede do nasyceného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného a míchá se 30 min. Potom se dvakrát extrahuje ethylacetátem. Spojené organické extrakty se vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují a zahustí do sucha za sníženého tlaku (2 kPa). Produkt se chromatograficky čistí na sloupci silikagelu (tlak dusíku 150 kPa, 100 g 20-45 µm silikagelu, průměr sloupce 2,5 cm, mobilní

fáze směs cyklohexanu a ethylacetátu 80/20. Tím se získá 0,55 g 3,3-dimethyl-7-trifluormethyl-1,2-dihydro-5H-[4,1]benzothiazepinu ve formě bílých krystalů s teplotou tání 142 °C.

3,3-Dimethyl-7-trifluormethyl-1,5-dihydro[4,1]benzothiazepin-2-on lze připravit následujícím způsobem: roztok 3,9 g 2-(2-amino-5-trifluormethylbenzylsulfanyl)-2-methylpropionové kyseliny a 40 ml xylenu se zahřívá 72 hodin k varu. Směs se pak zahustí do sucha za sníženého tlaku (2 kPa) a zbytek se chromatograficky čistí na sloupci silikagelu (tlak dusíku 150 kPa, 55 g 20-45 µm silikagelu, průměr sloupce 2,5 cm, mobilní fáze směs cyklohexanu a ethylacetátu 75/25 objemově). Získaný produkt se odpaří s isopropyletherem a oddělí filtrací a pak promyje isopropyletherem a vysuší za sníženého tlaku. Tím se získá 1,47 g 3,3-dimethyl-7-trifluormethyl-1,5-dihydro-[4,1]benzothiazepin-2-onu ve formě krémově zbarvené pevné látky s teplotou tání 210 °C.

2-(2-Amino-5-trifluormethylbenzylsulfanyl)-2-methylpropionovou kyselinu lze připravit následujícím způsobem: roztok 2,55 g methyl-2-(2-amino-5-trifluormethylbenzylsulfanyl)-2-methylpropionátu, 0,59 g pecek hydroxidu draselného (85% čistota) a 30 ml absolutního ethanolu se míchá při teplotě 20 °C po dobu 5 dní. Směs se pak okyselí 18 ml 5M roztoku chlorovodíku v isopropanolu a směs se zahustí do sucha za sníženého tlaku (2 kPa). Zbytek se převede do ethylacetátu a nerozpustný zbytek se odstraní filtrací a promyje se ethylacetátem. Filtrát se zahustí do sucha za sníženého tlaku (2 kPa) a získaný zbytek se chromatograficky čistí na sloupci silikagelu (tlak dusíku 150 kPa, 50 g 20-45 µm silikagelu, průměr sloupce 2 cm, mobilní fáze směs ethylacetát a methanol 95/5 objemově). Izoluje se produkt, který se odpaří s petroletherem a zbytek se oddělí filtrací, promyje petroletherem a vysuší. Tím se získá 2,2 g 2-(2-amino-5-trifluormethylbenzylsulfanyl)-2-me-

thylpropionové kyseliny ve formě krémově zbarvené pevné látky s teplotou tání 113 °C.

Methyl-2-(2-amino-5-trifluormethylbenzylsulfanyl)-

2-methylpropionát lze připravit následujícím způsobem: roztok 9,2 g methyl-2-(2-t-butoxykarbonylamino-5-trifluormethylbenzylsulfanyl)-2-methylpropionátu, 10,3 g trifluoroctové kyseliny a 100 ml dichlormethanu se míchá při teplotě 20 °C po dobu 72 hodin. Směs se zahustí do sucha za sníženého tlaku (2 kPa) a zbytek se převede do 250 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a dvakrát se extrahuje ethylacetátem. Spojené organické extrakty se vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují a zahustí do sucha za sníženého tlaku (2 kPa) za získání oleje, který se chromatograficky čistí na sloupci silikagelu (tlak dusíku 150 kPa, 80 g 20-45 µm silikagel, průměr sloupce 3 cm, mobilní fáze směs cyklohexanu a ethylacetátu 75/25 objemově). Tím se získá 5 g methyl-2-(2-amino-5-trifluormethylbenzylsulfanyl)-2-methylpropionátu ve formě žlutého oleje.

^1H NMR spektrum v DMSO- d_6 , $T=27$ °C, δ v ppm (300 MHz): 1,49 (6H, s, 2CH₃), 3,6 (3H, s, OCH₃), 3,8 (2H, s, SCH₂), 5,6 (2H, s, NH₂), 6,75 (1H, d, $J=7$ Hz, arom. CH), 7,25 (1H, d, $J=7$ Hz, arom. CH), 7,35 (1H, s, arom. CH).

Methyl-2-(2-t-butoxykarbonylamino-5-trifluormethylbenzylsulfanyl)-2-methylpropionát lze připravit podle příkladu 10, ale vychází se z 15 g t-butyl-2-methyl-4-trifluormethylfenylkarbamátu v 210 ml bezvodého tetrahydrofuranu, 91 ml 1,5M roztoku t-butyllithia v pentanu, 1,75 g síry a 11,9 g methyl-2-brom-2-methylpropionátu. Tím se získá 9,2 g methyl-2-(2-t-butoxykarbonylamino-5-trifluormethylbenzylsulfanyl)-2-methylpropionátu ve formě bezbarvého oleje.

^1H NMR spektrum v DMSO- d_6 , $T=27\text{ }^\circ\text{C}$, δ v ppm (250 MHz): 1,56 (6H, s, 2 CH_3), 1,57 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3$), 3,6 (3H, s, OCH_3), 4,0 (2H, s, SCH_2), 7,65 (1H, d, $J=7\text{ Hz}$, arom. CH), 7,75 (2H, m, arom. 2CH), 8,9 (1H, s, NH)

Příklad 20

(R,S)-5-Hydroxymethyl-2-imino-9-trifluormethyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazepin se připraví následujícím postupem: 300 mg natriumborohydridu se přidá pod argonem k roztoku 2,5 g methyl-(R,S)-2-imino-9-trifluormethyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazepin-5-karboxylátu v 25 ml absolutního ethanolu a směs se 5 hodin zahřívá k varu a potom 16 hodin při teplotě $20\text{ }^\circ\text{C}$. Pak se zhydrolyzuje 50 ml destilované vody a extrahuje se 50 ml ethylacetátu. Organický extrakt se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a zahustí do sucha za sníženého tlaku (2 kPa). Získaný olej se chromatograficky čistí na sloupci silikagelu (tlak dusíku 150 kPa, 30 g 20-45 μm silikagelu, průměr sloupce 2,5 cm, mobilní fáze směs cyklohexanu a ethylacetátu 50/50 objemově). Získaná pevná látka se převede do isopropyletheru, oddělí se filtrací a vysuší za sníženého tlaku (2 kPa). Tím se získá 40 mg (R,S)-5-hydroxymethyl-2-imino-9-trifluormethyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazepinu ve formě surové pevné látky s teplotou tání $167\text{ }^\circ\text{C}$.

Elementární analýza $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{OS}_2$, vypočteno %: C: 44,99, H: 3,46, F: 17,79, N: 8,74, O: 4,99, S: 20,02, nalezeno %: C: 44,41, H: 3,01, F: 16,84, N: 8,51, S: 20,4.

Příklad 21

Postupuje se podle příkladu 1, ale vychází se z 1,66 g bromu v 5 ml octové kyseliny, 3 g methyl-(R,S)-7-trifluormethyl-1,2,3,5-tetrahydro[4,1]benzothiazepin-3-karboxylátu, 2,2 g thiokyanátu draselného a 30 ml octové kyseliny. Získaný

produkt se chromatograficky čistí na sloupci silikagelu (tlak dusíku 150 kPa, 80 g 20-45 μm silikagelu, průměr sloupce 3,5 cm, mobilní fáze směs ethylacetátu a cyklohexanu 50/50 objemově). Tím se získá 2,5 g methyl-(R,S)-2-imino-9-trifluormethyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazepin-5-karboxylátu formě oleje.

Příklad 22

Postupuje se podle příkladu 1, ale vychází se z 1,47 g bromu v 5 ml octové kyseliny, 2 g 7-trifluormethyl-1,2,3,5-tetrahydro[4,1]benzoxazepinu, 3 g thiokyanátu draselného a 50 ml octové kyseliny. Po chromatografii na silikagelu ve směsi ethylacetátu a cyklohexanu 50/50 objemově a přidání methansulfonové kyseliny se získá 1,79 g 2-imino-9-trifluormethyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzoxazepinmethansulfonátu ve formě a bělavé pevné látky s teplotou tání 258 °C.

Elementární analýza $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$, vypočteno %: C: 38,92, H: 3,54, F: 15,39, N: 7,56, O: 17,28, S 17,31, nalezeno %: C: 38,67, H: 3,31, F: 15,02, N: 7,69, S 17,47.

7-Trifluormethyl-1,2,3,5-tetrahydro[4,1]benzoxazepin lze připravit následujícím způsobem: 15 ml 2N roztoku komplexu boranmethylsulfid v tetrahydrofuranu se po kapkách přidá v atmosféře argonu a při teplotě 20 °C k suspenzi 2,22 g 7-trifluormethyl-1,5-dihydro-3H-[4,1]benzoxazepin-2-onu ve 100 ml toluenu. Reakční směs se pak 1 h 45 min zahřívá k varu. Pak se ochladí na 20 °C, zhydrolyzuje se 100 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a pak se dvakrát extrahuje 100 ml ethylacetátu. Spojené organické fáze se vysuší síranem hořečnatým a pak zahustí na rotační vakuové odparce. Po převrstvení zbytku petroletherem se získají 2 g 7-trifluormethyl-1,2,3,5-tetrahydro[4,1]benzoxazepinu ve formě žluté pevné látky s teplotou tání 85 °C.

7-Trifluormethyl-1,5-dihydro-3H-[4,1]benzoxazepin-2-on lze připravit následujícím způsobem: 2,9 g t-butoxidu draselného se pod argonem přidají při teplotě 5 °C k roztoku 2,95 g 2-chlor-N-(2-hydroxymethyl-4-trifluormethylfenyl)acetamidu v 330 ml tetrahydrofuranu. Směs se při této teplotě míchá 1 hodinu, pak se zhydrolyzuje 30 ml nasyceného roztoku chloridu amonného a pak se extrahuje 150 ml ethylacetátu. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a pak zahustí na rotační vakuové odparce. Po převrstvení zbytku směsí ethylether a petroletheru se získá 2,2 g 7-trifluormethyl-1,5-dihydro-3H-[4,1]benzoxazepin-2-onu ve formě bílé pevné látky s teplotou tání 183 °C.

2-Chlor-N-(2-hydroxymethyl-4-trifluormethylfenyl)acetamid lze připravit následujícím způsobem: 2,1 ml chloracetylchloridu se rozpustí v 20 ml dichlormethanu a pod argonem se při teplotě 5 °C přidá k roztoku 5,54 g 2-amino-5-trifluormethylfenylmethanolu v 100 ml dichlormethanu a 6 ml triethylaminu. Reakční směs se míchá 3 hodiny při 5 °C, a pak 18 hodin teplotě místnosti. Pak se nalije do 100 ml nasyceného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného a pak se extrahuje 200 ml ethyletheru. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a pak se zahustí na rotační vakuové odparce. Po chromatografii na silikagelu ve směsi cyklohexanu a ethylacetátu 65/35 objemově a převrstvení zbytku směsí ethyletheru a petroletheru se získají 4 g 2-chlor-N-(2-hydroxymethyl-4-trifluormethylfenyl)acetamidu ve formě bělavé pevné látky s teplotou tání 92 °C.

2-Amino-5-trifluormethylfenylmethanol lze připravit následujícím způsobem: 7,3 g natriumborohydridu se pod argonem při teplotě 5 °C přidá k roztoku 7,3 g 2-amino-5-trifluormethylbenzoové kyseliny v 250 ml tetrahydrofuranu a pak se přidá 24 ml chlortrimethylsilanu. Směs se míchá 44 hodin při teplotě místnosti, pak se ochladí na 5 °C a pak se hydrolyzuje 100 ml destilované vody. Potom se dvakrát extrahuje ethylether (400 a

pak 150 ml). Spojené organické fáze se promyjí 100 ml 1N roztokem hydroxidu sodného a pak se vysuší síranem hořečnatým a zahustí na rotační vakuové odparce. Tím se získá 7,9 g 2-amino-5-trifluormethylfenylmethanolu ve formě bílé pevné látky s teplotou tání 70 °C.

2-Amino-5-trifluormethylbenzoovou kyselinu lze připravit podle M.L. Carmellino a další, Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther., 29 (10), 743-(1994).

Léčiva podle předkládaného vynálezu obsahují sloučeninu vzorce (I) nebo její sůl v čistém stavu nebo ve formě prostředku, ve kterém je spojena s jakýmkoliv jiným farmaceuticky kompatibilním produktem, který může být inertní nebo fyziologicky aktivní. Sloučeniny podle předkládaného vynálezu lze používat perorálně, parenterálně, rektálně nebo místně.

Jako pevné prostředky pro perorální podávání lze použít tablety, pilulky, prášky (želatinové tobolky, oplatky) nebo granule. V těchto prostředcích je aktivní složka podle předkládaného vynálezu smíchána v proudu argonu s jedním nebo několika ředidly jako je škrob, celulóza, sacharosa, laktosa nebo křemelina. Tyto prostředky mohou obsahovat i jiné látky než ředidla, například jeden nebo více lubrikantů jako stearan hořečnatý nebo mastek, barvivo, potah (cukrem potažené tablety) nebo polevu.

Jako kapalné prostředky pro perorální podávání mohou být použity farmaceuticky upotřebitelné roztoky, suspenze, emulze, sirupy a elixíry obsahující inertní ředidla jako je voda, ethanol, glycerol, rostlinné oleje nebo parafiny. Tyto prostředky mohou obsahovat i jiné látky než ředidla, například zvlhčovač, sladidlo, zahušťovadlo, příchuť nebo stabilizátor.

Sterilní prostředky pro parenterální podávání mohou být s výhodou vodné nebo nevodné roztoky, suspenze nebo emulze. Jako

rozpouštědlo nebo nosič lze použít vodu, propylenglykol, polyethylenglykol, rostlinné oleje, zejména olivový olej, pro injekce organické estery, například ethyloléát, nebo jiná vhodná organická rozpouštědla. Tyto prostředky mohou rovněž obsahovat podporující látky, zejména zvlhčovačla, isotonika, emulgační látky, disperze a stabilizátory. Sterilizaci lze provést řadou způsobů, například aseptickou filtrací, použitím sterilizačních činidel, ozařováním nebo zahříváním. Mohou být také ve formě sterilních pevných prostředků, které lze před použitím rozpustit ve sterilní vodě nebo jakémkoliv jiném sterilním médiu pro injekce.

Prostředky pro rektální použití jsou čípky nebo rektální tobolky, které kromě aktivní složky obsahují excipienty jako kakaové máslo, semisyntetické glyceridy nebo polyethylenglykoly

Prostředky pro místní podávání mohou být například krémy, mléka, oční kapky, nosní kapky nebo aerosoly.

Při léčení lidí jsou sloučeniny podle předkládaného vynálezu zvláště vhodné pro léčení a/nebo prevenci křečí a onemocnění souvisejících s glutamatergním přenosem. Jsou proto vhodné pro léčení a/nebo prevenci všech typů ischemií (jako je fokální nebo globální ischemie) následujících po mozkově cévních příhodách, jako je thromboembolická nebo hemoragická mrtvice, zástava srdce, arteriální hypotenze, srdeční, cévní nebo plicní operace nebo závažné hypoglykemie. Sloučeniny jsou také vhodné pro léčení následků způsobených anoxií, pokud je perinatální nebo následující po utopení, vysokého tlaku nebo cerebrospinálních lézí. Sloučeniny se mohou také použít pro léčení nebo prevenci vývoje neurodegenerativních onemocnění, Huntingdonovy chorey, Alzheimerovy nemoci a dalších demencí, amyotropní laterální sklerózy nebo jiných pohybově nervových onemocnění, olivopontocerebelární atrofie a Parkinsonovy nemo-

ci. Tyto sloučeniny se mohou také použít proti epileptogenním (epilepsie) a/nebo křečovým projevům, pro léčení mozkových nebo míšních poranění, traumat spojených s degenerací vnitřního ucha nebo sítnice, hučení v uších, úzkosti, deprese, schizofrenie, TOURETTEOVA syndromu, hepatické encefalopathie, poruch spánku, poruch nedostatku pozornosti, poruch hormonálního stavu (nadbytečné vylučování GH a LH, vylučování kortikosteronu), jako analgetika, jako protizánětlivá činidla, antianorektika, antimigrační léky, antiemetika a pro léčení otravy neurotoxiny a také neurologických onemocnění spojených s virovými onemocněními, jako je virová meningitida a encefalitida, AIDS, vzteklina, spalničky a tetanus. Tyto sloučeniny jsou také vhodné pro prevenci, snášenlivost k a závislosti na symptomech závislosti na lécích a alkoholu a toxikománii a závislosti na opiátech, barbiturátech, amfetaminu a benzodiazepinech. Mohou se také použít při léčení poruch spojených s mitochondriálními abnormalitami, jako je mitochondriální myopathie, Leberův syndrom, Wernickeova encefalopathie, Rettův syndrom, homocysteinemie, hyperprolinemie, "hydroxybutyric-aminoacidurie", encefalopathie z olova (chronická otrava olovem) a poruchy sulfitoxidázy.

Dávky závisí na požadovaném účinku, trvání léčby a způsobu podávání; obvykle se pohybují mezi 10 mg a 100 mg na den při orálním podávání dospělému člověku, přičemž se jednotlivé dávky pohybují mezi 5 mg až 50 mg aktivní látky.

Lékař obvykle určí příslušnou dávku podle věku, hmotnosti a všech dalších faktorů specifických pro pacienta, který se má léčit.

Následující příklady ilustrují prostředky podle předkládaného vynálezu.

Příklad A

Želatinové tobolky, při dávce 50 mg aktivní látky, které mají následující složení a připraví se za použití obvyklého postupu:

Sloučenina vzorce I	50 mg
Celulóza	18 mg
Laktóza	55 mg
Koloidní oxid křemičitý	1 mg
Sodná sůl karboxymethylškrobu	10 mg
Mastek	10 mg
Stearát hořečnatý	1 mg

Příklad B

Tablety obsahující 50 mg aktivní látky, které mají následující složení a připraví se podle obvyklého postupu:

Sloučenina vzorce I	50 mg
Laktóza	104 mg
Celulóza	40 mg
Polyvidon	10 mg
Sodná sůl karboxymethylškrobu	22 mg
Mastek	10 mg
Stearát hořečnatý	2 mg
Koloidní oxid křemičitý	2 mg
Směs hydroxymethylcelulózy, glycerolu, oxidu titaničitého (72/3,5/24,5) do 1 pro povrchovou úpravu tablet potažených filmem obsahujících	245 mg

Příklad C

Injektovatelný roztok obsahující 10 mg aktivní složky, který má následující složení:

Aktivní složka	10 mg
Kyselina benzoová	80 mg
Benzylalkohol	0,06 ml

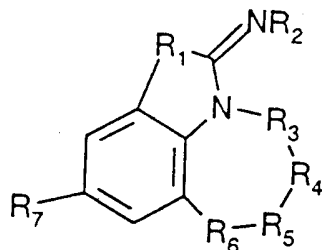
250100

62

Benzoát sodný	80 ml
Ethanol 95 %	0,4 ml
Hydroxid sodný	24 mg
Propylenglykol	1,6 ml
Voda	qs do 4 ml

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučeniny vzorce I



(I)

kde

 R_1 je atom síry nebo atom selenu, R_2 je atom vodíku nebo alkylová skupina,

$-R_3-R_4-R_5-R_6-$ je řetězec vzorce $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CO-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH(R_8)-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-Se-$, $-CH_2-CH_2-Se-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-S-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-SO-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-SO_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-O-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-N(R_9)-$, $-CH_2-CH_2-CO-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH(R_8)-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-S-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-SO-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-SO_2-CH_2-$, $-CH_2-C(alk)-(alk')-S-CH_2-$, $-CH_2-C(alk)(alk')-SO-CH_2-$, $-CH_2-C(alk)(alk')-SO_2-CH_2-$, $-CH_2-CH(R_{10})-S-CH_2-$, $-CH_2-CH(R_{10})-SO-CH_2-$, $-CH_2-CH(R_{10})-SO_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-N(R_9)-CH_2$ nebo $-CH_2-CO-N(R_9)-CH_2-$,

 R_7 je polyfluoralkylová skupina nebo polyfluoralkoxyskupina, R_3 je hydroxylová skupina, R_9 je atom vodíku nebo alkylová skupina nebo benzylová skupina, R_{10} je alkylová skupina, skupina $-CH_2OH$, skupina $-COOalk$, skupina $-COOH$ nebo skupina $-CONH_2$,

alk je alkylová skupina,

alk' je alkylová skupina,

kdy v těchto definicích alkylové skupiny nebo části obsahují 1 až 6 atomů uhlíku a jsou přímé nebo rozvětvené,

a, pokud obsahují jedno nebo více asymetrických center, jejich izomery, racemáty a enantiomery a jejich soli s anorganickými nebo organickými kyselinami.

2. Sloučeniny vzorce I podle nároku 1, kde R_7 je trifluor-methoxyskupina nebo trifluormethylová skupina

a, pokud obsahují jedno nebo více asymetrických center, jejich izomery, racemáty a enantiomery a jejich soli s anorganickými nebo organickými kyselinami.

3. Sloučeniny vzorce I podle nároku 1, kde R_1 je atom síry, R_2 je atom vodíku, $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ je řetězec vzorce $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_8)-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Se}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Se}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_9)-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_8)-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{alk})(\text{alk}')-\text{S}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{alk})(\text{alk}')-\text{SO}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{alk})(\text{alk}')-\text{SO}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_{10})-\text{S}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_{10})-\text{SO}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_{10})-\text{SO}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_9)-\text{CH}_2$ nebo $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_9)-\text{CH}_2-$, R_7 je trifluormethylová skupina nebo trifluormethoxyskupina, R_8 je hydroxylová skupina, R_9 je atom vodíku nebo alkylová skupina nebo benzylová skupina, R_{10} je alkylová skupina, skupina $-\text{CH}_2\text{OH}$, skupina $-\text{COOalk}$, skupina $-\text{COOH}$ nebo skupina $-\text{CONH}_2$, alk je alkylová skupina, alk' je alkylová skupina,

a, pokud obsahují jedno nebo více asymetrických center, jejich izomery, racemáty a enantiomery a jejich soli s anorganickými nebo organickými kyselinami.

4. Sloučeniny vzorce I podle nároku 1 vybrané z následujících sloučenin:

2-imino-9-trifluormethoxy-4,5,6,7-tetrahydro-2H-thiazolo-[5,4,3-jk][1]benzazepin-7-ol,

2-imino-9-trifluormethoxy-4,5,6,7-tetrahydro-2H-thiazolo-[5,4,3-jk][1]benzazepin,

2-imino-9-trifluormethyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-thiazolo[5,4,3-jk][1]benzazepin,

7,7-dioxid 2-imino-9-trifluormethoxy-5,6-dihydro-2H,4H-thiazolo[3,4,5-ef][1,5]benzothiazepinu,
7-oxid 2-imino-9-trifluormethoxy-5,6-dihydro-2H,4H-thiazolo[3,4,5-ef][1,5]benzothiazepinu,
2-imino-9-trifluormethoxy-5,6-dihydro-2H,4H-thiazolo[3,4,5-ef][1,5]benzothiazepin,
6-benzyl-2-imino-9-trifluormethoxy-6,7-dihydro-4H-thiazolo[3,4,5-kj][1,4]benzodiazepin-5-on,
6-benzyl-2-imino-9-trifluormethoxy-4,5,6,7-tetrahydro-2H-thiazolo[3,4,5-kj][1,4]benzodiazepin,
2-imino-9-trifluormethoxy-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazepin,
2-imino-9-trifluormethyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazepin,
6,6-dioxid 2-imino-9-trifluormethyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazepinu,
7-oxid 2-imino-9-trifluormethyl-5,6-dihydro-2H,4H-thiazolo[3,4,5-ef][1,5]benzothiazepinu,
6,6-dioxid 2-imino-9-trifluormethyl-5,6-dihydro-2H,4H-thiazolo[3,4,5-ef][1,5]benzothiazepinu,
2-imino-9-trifluormethyl-5,6-dihydro-2H,4H-thiazolo[3,4,5-ef][1,5]benzothiazepin,
2-imino-9-trifluormethyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-thiazolo[5,4,3-jk][1]benzazepin-7-ol,
6,6-dioxid 2-imino-9-trifluormethoxy-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazepinu,
6-oxid 2-imino-9-trifluormethoxy-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazepinu,
6-benzyl-2-imino-9-trifluormethyl-6,7-dihydro-4H-thiazolo[3,4,5-jk][1,4]benzodiazepin-5-on,
6-benzyl-2-imino-9-trifluormethyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-thiazolo[3,4,5-jk][1,4]benzodiazepin,
2-imino-5-methyl-9-trifluormethyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazepin,

5-karbamoyl-2-imino-9-trifluormethyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazepin,
 5,5-dimethyl-2-imino-9-trifluormethyl-2H,4H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazepin,
 5-hydroxymethyl-2-imino-9-trifluormethyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazepin,

a, pokud obsahují jedno nebo více asymetrických center, jejich izomery, racemáty a enantiomery a jejich soli s anorganickými nebo organickými kyselinami.

5. Sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 vybrané z následujících sloučenin:

6-oxid (R,S)-2-imino-9-trifluormethyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazepinu,
 6-oxid (+)-2-imino-9-trifluormethyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazepinu,
 6-oxid (-)-2-imino-9-trifluormethyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazepinu,
 (R,S)-2-imino-5-methyl-9-trifluormethyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazepin,
 (+)-2-imino-5-methyl-9-trifluormethyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazepin,
 (-)-2-imino-5-methyl-9-trifluormethyl-4,5-dihydro-2H,7H-thiazolo[3,4,5-de][4,1]benzothiazepin

a jejich soli s anorganickými nebo organickými kyselinami.

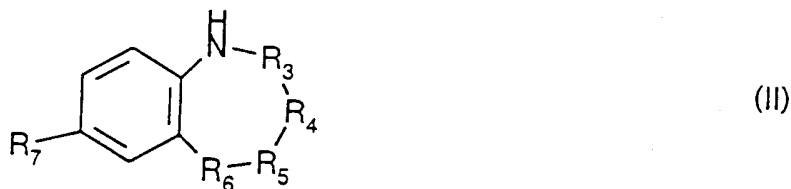
6. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I podle nároku 1, kde R_1 je atom síry nebo atom selenu, R_2 je atom vodíku,

$-R_3-R_4-R_5-R_6-$ je řetězec vzorce $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CO-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH-(R_8)-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-Se-$, $-CH_2-CH_2-Se-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-S-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-O-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-N(R_9)-$, $-CH_2-CH_2-CO-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH(R_8)-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-S-CH_2-$, $-CH_2-C(alk)(alk')-S-$

CH_2- , $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_{10})-\text{S}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}-(\text{R}_9)-\text{CH}_2$
nebo $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}-(\text{R}_9)-\text{CH}_2-$,

R_3 je hydroxylová skupina,

R_9 je atom vodíku nebo alkylová skupina nebo benzylová skupina, R_{10} je alkylová skupina, skupina $-\text{COOalk}$ nebo skupina CONH_2 , alk je alkylová skupina a alk' je alkylová skupina, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se thiokyanát alkalického kovu nebo selenokyanát alkalického kovu reaguje s derivátem vzorce II:



kde R_7 má stejný význam, jako v nároku 1 a

$-\text{R}_3-\text{R}_4-\text{R}_5-\text{R}_6-$ je řetězec vzorce $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-(\text{R}_8)-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Se}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Se}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_9)-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_8)-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{alk})(\text{alk}')-\text{S}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_{10})-\text{S}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}-(\text{R}_9)-\text{CH}_2$ nebo $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}-(\text{R}_9)-\text{CH}_2-$,

R_8 je hydroxylová skupina, R_9 je atom vodíku nebo alkylová skupina nebo benzylová skupina a R_{10} je alkylová skupina, skupina COOalk nebo skupina CONH_2 , alk je alkylová skupina a alk' je alkylová skupina, produkt se izoluje a popřípadě převede na sůl.

7. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1, kde R_2 je alkylová skupina, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se odpovídající sloučenina vzorce I, kde R_2 je atom vodíku, alkyluje, produkt se izoluje a popřípadě převede na sůl.

8. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1, kde R_2 je atom vodíku nebo alkylová skupina, $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ je řetězec vzorce $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(R_3)-\text{CH}_2-$ nebo $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(R_3)-$ a R_3 je hydroxylová skupina, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se odpovídající sloučenina obecného vzorce I, kde R_2 je atom vodíku nebo alkylová skupina a $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ je řetězec vzorce $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_2-$ nebo $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-$ redukuje, produkt se izoluje a popřípadě převede na sůl.

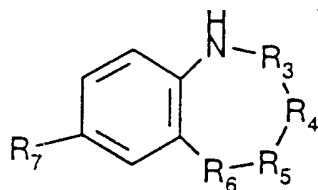
9. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1, kde R_2 je atom vodíku nebo alkylová skupina a $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ je řetězec vzorce $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{alk})(\text{alk}')-\text{SO}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{alk})(\text{alk}')-\text{SO}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}-(R_{10})-\text{SO}-\text{CH}_2-$ nebo $-\text{CH}_2-\text{CH}-(R_{10})-\text{SO}_2-\text{CH}_2-$, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se odpovídající sloučenina obecného vzorce I, kde $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ je řetězec vzorce $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{alk})(\text{alk}')-\text{S}-\text{CH}_2-$ nebo $-\text{CH}_2-\text{CH}-(R_{10})-\text{S}-\text{CH}_2-$, oxiduje, produkt se izoluje a popřípadě převede na sůl.

10. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1, kde

R_2 je atom vodíku nebo alkylová skupina, $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ je řetězec vzorce $-\text{CH}_2-\text{CH}(R_{10})-\text{S}-\text{CH}_2-$, kde R_{10} je skupina $-\text{COOH}$, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se odpovídající sloučenina obecného vzorce I, kde R_2 je atom vodíku nebo alkylová skupina, $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ je řetězec vzorce $-\text{CH}_2-\text{CH}(R_{10})-\text{S}-\text{CH}_2-$, kde R_{10} je skupina $-\text{COOalk}$, hydrolyzuje, produkt se izoluje a popřípadě převede na sůl.

11. Léčivo v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje jako aktivní složku nejméně jednu sloučeninu podle kteréhokoli z nároků 1 až 5 nebo farmaceuticky přijatelnou sůl takové sloučeniny s anorganickou nebo organickou kyselinou.

12. Deriváty obecného vzorce II:



(II)

kde $-R_3-R_4-R_5-R_6-$ je řetězec vzorce $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CO-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH-(R_8)-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-Se-$, $-CH_2-CH_2-Se-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-S-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-O-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-N(R_9)-$, $-CH_2-CH_2-CO-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH(R_8)-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-S-CH_2-$, $-CH_2-C(alk)-(alk')-S-CH_2-$, $-CH_2-CH(R_{10})-S-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-N(R_9)-CH_2$ nebo $-CH_2-CO-N(R_9)-CH_2-$,

R_7 je polyfluoralkylová skupina nebo polyfluoralkoxyskupina, R_8 je hydroxylová skupina, R_9 je atom vodíku nebo alkylová skupina nebo benzylová skupina a R_{10} je alkylová skupina, skupina $COalk$ nebo skupina $CONH_2$, alk je alkylová skupina a alk' je alkylová skupina, kdy v těchto definicích alkylové skupiny a části obsahují 1 až 6 atomů uhlíku a jsou přímé nebo rozvětvené.