

Tricyklické diazepinové deriváty, způsob jejich výroby a farmaceutický prostředek s jejich obsahem

Oblast techniky

Vynález se týká nových tricyklických diazepinových nepeptidových antagonistů vasopressinu, které je možno použít k léčení stavů, při nichž je žádoucí snížit hladinu vasopressinu. Jde například o městnavé srdeční selhání a různé stavy s příliš vysokým zpětným vstřebáváním vody a také stavy se zvýšeným cévním odporem a koronární vazokonstrikcí.

Dosavadní stav techniky

Vasopressin je uvolňován ze zevního laloku hypofýzy jako reakce na zvýšený osmotický tlak krevní plasmy, zjištěný osmoreceptory v mozku nebo jako reakce na snížení krevního objemu a krevního tlaku po zjištění tohoto stavu receptorů pro snížení tlaku a baroreceptory v tepnách. Hormon vykonává svůj účinek prostřednictvím dvou dobře definovaných podtypů receptorů. Jde o cévní receptory V_1 a receptory V_2 v ledvinách. Snížení množství moči, k němuž dochází působením receptorů V_2 napomáhá udržet krevní objem i tlak a normální osmotický tlak v krevní plasmě.

Vasopressin se účastní při vzniku některých typů městnavého srdečního selhání, při němž je zvýšen periferní odpor. Látky, antagonizující receptory V_1 mohou snížit systemický cévní odpor, zvýšit srdeční výkon a zabránit koronární vazokonstrikci, vyvolané vasopressinem. Při zvýšení cévního odporu a změnách místního prokrvení mohou tedy být látky, antagonizující receptory V_1 účinnými léčivy vzhledem k tomu, že mohou krevní tlak snížit a tím léčit některé typy zvýšeného krevního tlaku.

Blokáda receptorů V_2 je vhodná při léčení chorob, charakterizovaných přebytkem zpětného vstřebávání vody v ledvinách. Tvorba moči je řízena uvolněním vasopressinu (antidiuretického hormonu) v hypothalamu, hormon se pak váže na specifické receptory v ledvinových kanálcích. Touto vazbou dochází ke stimulaci adenylycyklázy a ke vzniku pórů pro zpětné vstřebání vody působením cAMP v povrchu buněk kanálek. Látky, antagonizující receptory V_2 mohou upravit příliš vysokou retenci vody u městnavého srdečního selhání, jaterní cirhosisy, nefritického syndromu, u poranění centrálního nervového systému, u plicních onemocnění a při hyponatremii.

Zvýšené hladiny vasopressinu je možno pozorovat u městnavého srdečního selhání, které je častější u starších nemocných s chronickým srdečním selháním. U nemocných, kteří mají navíc sníženou koncentraci sodíku a zvýšenou koncentraci vasopressinu, mohou látky, antagonizující receptory V_2 působit příznivě tím, že antagonizují účinek antidiuretického hormonu a tak vyvolávají vylučování vody. Na bázi biochemických a farmakologických účinků uvedeného hormonu je možno očekávat, že látky, antagonizující vasopressin budou vhodné při léčení a/nebo prevenci zvýšeného krevního tlaku, srdeční nedostatečnosti, křečí koronárních cév, ischemii srdečního svalu, spasmů ledvinových cév, jaterní cirhosisy, městnavého srdečního selhání, nefritického syndromu, otoku mozku, mozkové ischemie, v případě mozkové mrtvice s krvácením, trombozy a u abnormálních stavů retence vody.

Peptidové antagonisty vasopressinu popisují četné publikace, například M. Manning a další, J. Med. Chem., 35, 382, 1992, M. Manning a další, J. Med. Chem., 35, 3895, 1992, H. Gavras a B. Lammek, U. S. patent č. 5 070 187, 1991, M. Manning a W. H. Sawyer, U.S. patent č. 5 055 448, 1991, F. E. Ali, U.S. patent č. 4 766 108, 1988, R.R. Ruffolo a další,

Drug News and Perspective, 4(4), 217, květen 1991. P. D. Williams a další, J. Med. Chem., 35, 3905, 1992 popisují účinnou hexapeptidovou antagonistující látku oxytocin, která má rovněž slabý antagonistický účinek na vazbu vasopressinu na receptory V_1 a V_2 . Látky peptidové povahy, antagonistující vasopressin však nejsou účinné při perorálním podání a řada těchto látek také není selektivní vzhledem k tomu, že mají také částečný agonistický účinek.

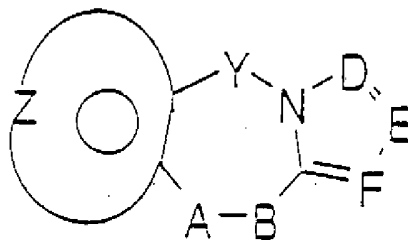
Látky nepeptidové povahy, antagonistující vasopressin byly v poslední době popsány v publikacích Y. Yamamura a další, Science, 252, 579, 1991, Y. Yamamura a další, Br. J. Pharmacol., 105, 787, 1992. Ogawa a další, Otsuka Pharm Co., LTD., EP 514667-A1, JP 4154765-A, EP 382185-A2, WO 91/05549 a US 5 258 510, WO 94/04525 Yamanouchi Pharm. Co., Ltd., WO 94/20473, WO 94/12476, WO 94/14796, Fujisawa Co., Ltd., EP 620216-A1 Ogawa a další, Otsuka Pharm. Co., EP 470514A, jsou popsány karbostyrylové deriváty a farmaceutické prostředky, které je obsahují. Nepeptidové látky, antagonistující oxytocin a vasopressin byly popsány v Merck a Co., M. G. Bock a P. D. Williams, EP 533242A, M. G. Bock a další, EP 533244A, J. M. Erb, D. F. Verber, P. D. Williams, EP 533240A a K. Gilbert a další, EP 533243A.

Předčasný porod může způsobit zdravotní problémy až zvýšenou úmrtnost u novorozenců, klíčovým mediátorem mechanismu porodu je peptidový hormon oxytocin. Na bázi jeho farmakologického účinku jsou látky, antagonistující tento hormon použitelné při prevenci předčasného porodu podle B. E. Evans a další, J. Med. Chem., 35, 3919, 1992, J. Med. Chem., 36, 3993, 1993 a podle literárních údajů v těchto publikacích. Sloučeniny podle vynálezu antagonistují oxytocin a je možno je použít k prevenci předčasného porodu.

Podstata vynálezu

Vynález se týká nových tricyklických derivátů s antagonistickým účinkem na receptorech V_1 a/nebo V_2 a s účinností proti vasopressinu in vivo. Uvedené látky mají také antagonistický účinek na receptorech pro oxytocin.

Podstatu vynálezu tvoří tricyklické diazepinové deriváty obecného vzorce I

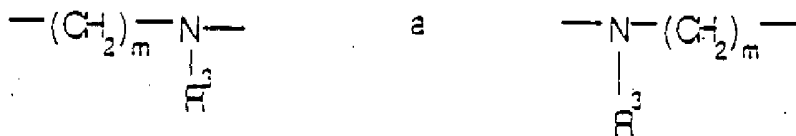


(I)

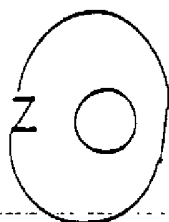
kde

Y znamená skupinu $-(CH_2)_n-$, kde n znamená celé číslo 0 nebo 1,

A-B znamená skupinu, zvolenou ze skupin



kde m znamená celé číslo 1 nebo 2 a skupina

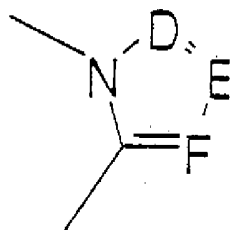


znamená

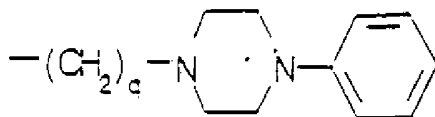
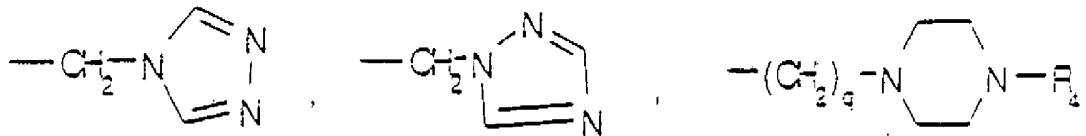
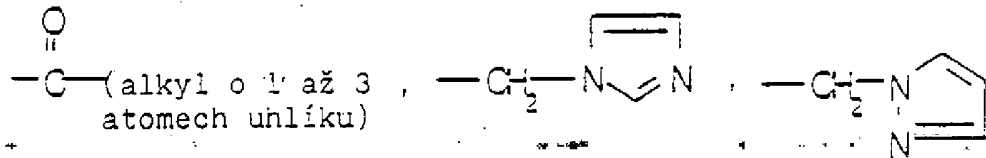
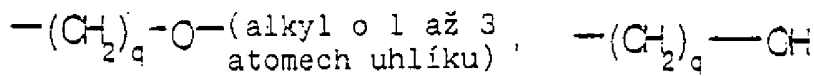
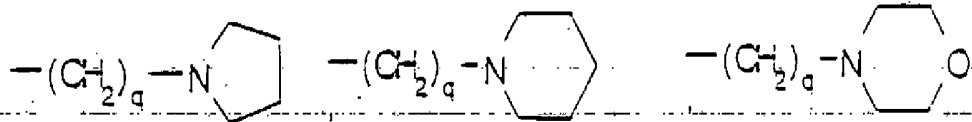
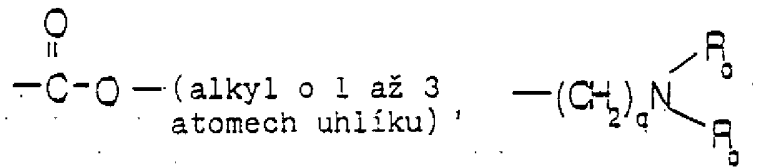
- 1) fenyly, popřípadě substituovaný jedním nebo dvěma substituenty ze skupiny alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, atom halogenu, aminoskupinu, alkoxykupinu o 1 až 3 atomech uhlíku nebo alkylaminoskupinu o 1 až 3 atomech uhlíku,
- 2) 5-členný (nenasycený) heterocyklický kruh, obsahující jeden heteroatom ze skupiny kyslík, dusík a síra,
- 3) 6-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, obsahující 1 atom dusíku,
- 4) 5- nebo 6-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, obsahující 2 atomy dusíku,
- 5) 5-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, obsahující 1 atom dusíku a mimoto atom kyslíku nebo síry,

příčemž 5- nebo 6-členné heterocyklické kruhy jsou popřípadě substituovány alkylovým zbytkem o 1 až 3 atomech uhlíku, atomem halogenu nebo alkoxykupinou o 1 až 3 atomech uhlíku,

skupina



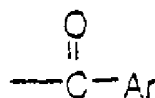
znamená 5-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, obsahující atom dusíku, D, E a F se volí ze skupiny uhlík nebo dusík a atomy uhlíku jsou popřípadě substituovány substituentem ze skupiny atom halogenu, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, hydroxyskupina, $-COCl_3$, $-COCF_3$,



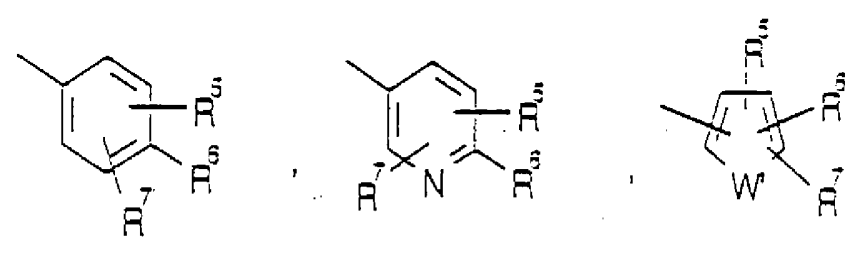
-CHO aminoskupina, alkoxykupina o 1 až 3 atomech uhlíku, alkylaminoskupina o 1 až 3 atomech uhlíku, -CONH-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku), -CON-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku)₂,

R₀ nezávisle znamená atom vodíku, methyl nebo ethyl,

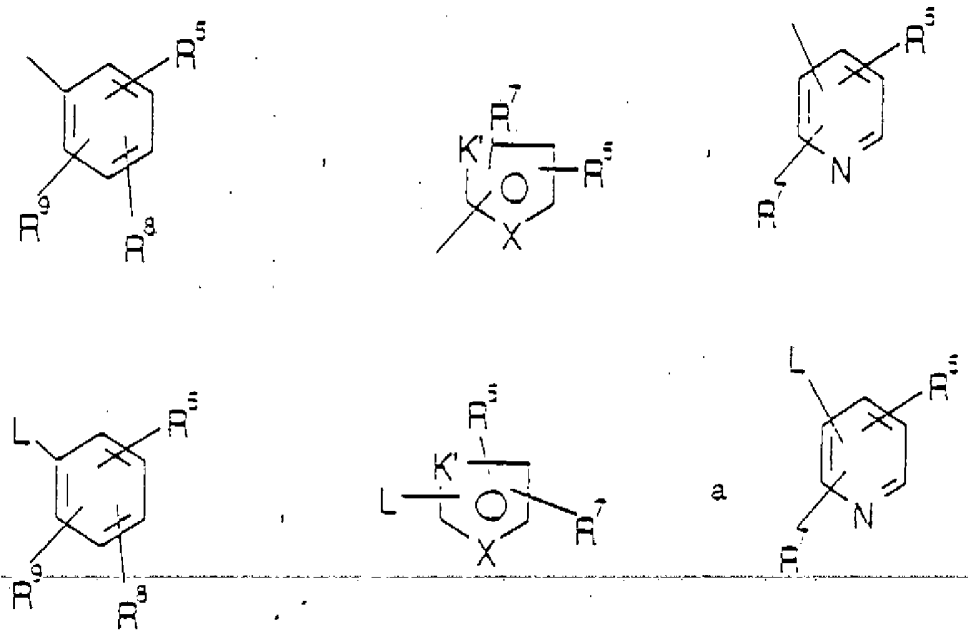
R³ znamená skupinu obecného vzorce



kde Ar znamená skupinu



kde R⁶ se volí ze skupin



kde L znamená O, S, SO, SO₂, -CO-, -CH₂-, -C=C-,

K' znamená CH nebo N,

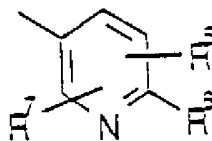
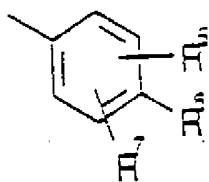
X znamená O, S, nebo N-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

W' znamená O, S, NH, N-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo N-benzyl,

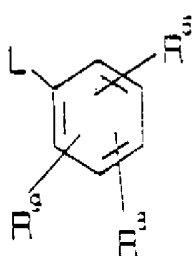
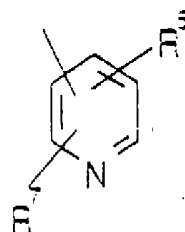
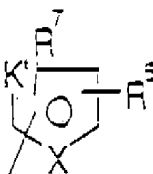
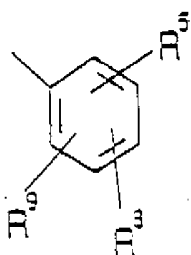
R⁴ znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo -CO-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku),

R¹ a R² znamená vodík, alkyl nebo alkoxy skupinu vždy o 1 až 3 atomech uhlíku nebo atom halogenu,

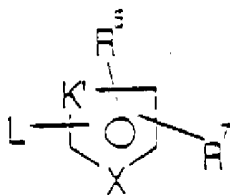
a Ar znamená skupinu



kde R⁶ znamená některou ze skupin



a

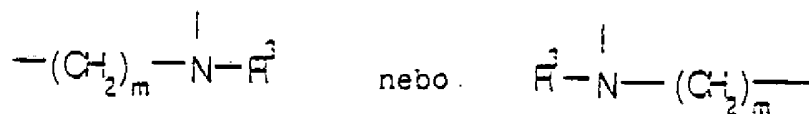


kde K, X, L, R⁵, R⁷, R⁸ a R⁹ mají svrchu uvedený význam.

Další výhodnou skupinu sloučenin tvoří ty látky, v nichž v obecném vzorci I

Y znamená skupinu $-(CH_2)_n-$, kde $n = 0$ nebo 1 ,

A-B znamená skupinu



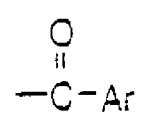
R⁵ znamená vodík, alkyl nebo alkoxykupinu vždy o 1 až 3 atomech uhlíku, skupinu -O-CH₂-CH=CH₂ nebo atom halogenu,

R⁷ znamená vodík, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, atom halogenu, O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo CF₃,

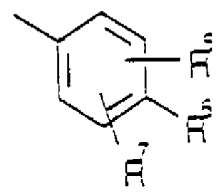
R⁸ a R⁹ se nezávisle volí ze skupiny vodík, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -S-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, atom halogenu, -NH-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -N-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku)₂, -OCF₃, -OH, -CN, -S-CF₃, -NO₂, -NH₂, -O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -CO-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku) nebo CF₃,

a farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin.

Ze sloučenin, vyjádřených obecným vzorcem I jsou v širším smyslu výhodné některé skupiny látek. V tomto smyslu jsou výhodné například sloučeniny, v nichž R³ znamená skupinu

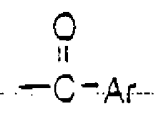


a Ar znamená skupinu



kde obecné symboly mají svrchu uvedený význam.

Zvláště výhodné jsou ty sloučeniny, v nichž R³ znamená skupinu



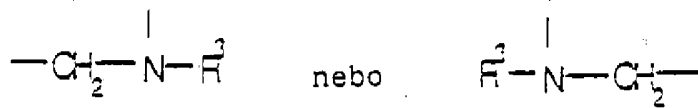
a K', X, L, R³, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ a R⁹ mají svrchu uvedený význam a

m znamená celé číslo 1 nebo 2.

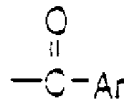
Zvláště výhodnou skupinu sloučenin obecného vzorce I tvoří také ty látky, v nichž

Y znamená $-(CH_2)_n-$, kde n znamená 1,

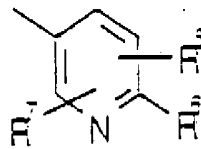
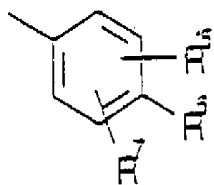
A-B znamená skupinu



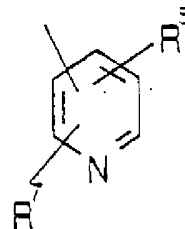
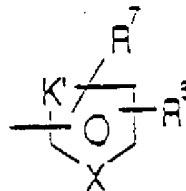
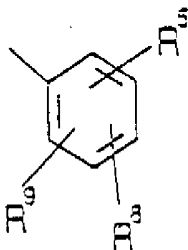
R³ znamená skupinu

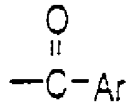


Ar znamená některou ze skupin

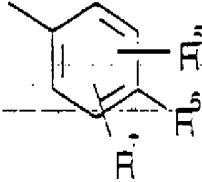


R⁶ je

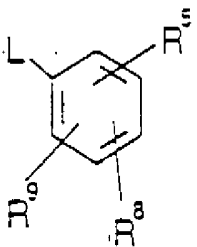
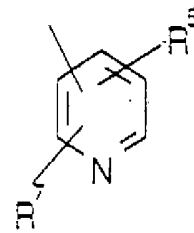
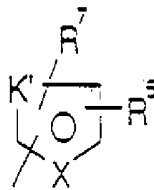
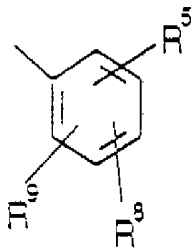




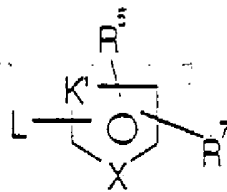
Ar znamená skupinu



R⁶ je



a



kde K, L, X, R⁵, R⁷, R⁸ a R⁹ mají svrchu uvedený význam.

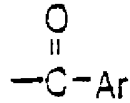
Zvláště výhodnou skupinou sloučenin obecného vzorce I jsou ty látky, v nichž

Y znamená skupinu $-(\text{CH}_2)_n-$, kde $n = 1$,

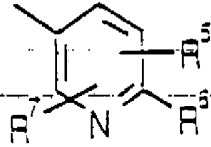
A-B znamená skupinu



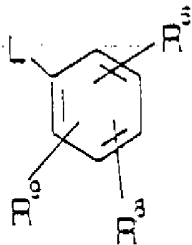
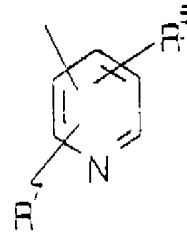
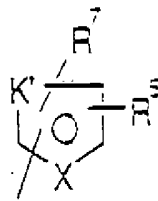
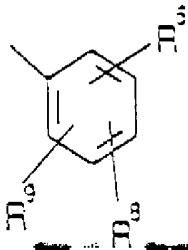
R³ znamená skupinu



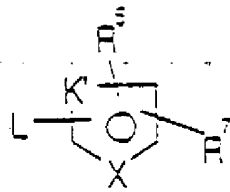
Ar znamená skupinu



R⁶ je

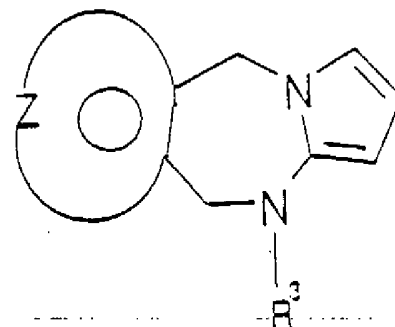
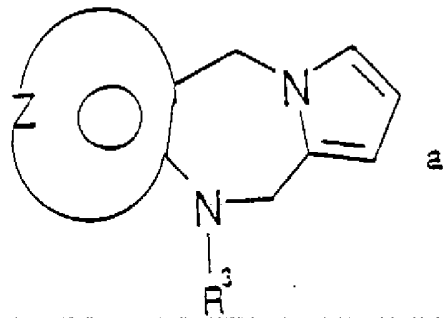


a

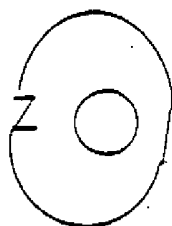


kde K', X, L, R⁵, R⁷, R⁸ a R⁹ mají svrchu uvedený význam.

Zvláště výhodné jsou také sloučeniny podle vynálezu, které je možno vyjádřit vzorcem

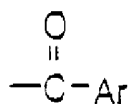


kde skupina

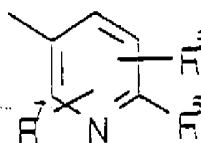
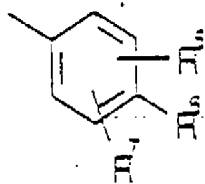


znamená fenylový, thiofenový, furanový, pyrrolový nebo pyridinový kruh,

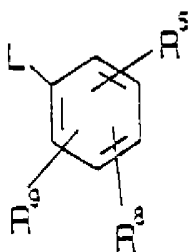
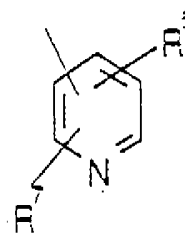
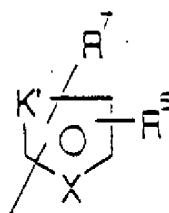
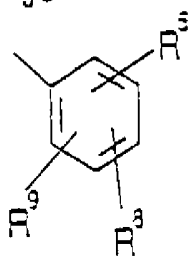
R³ znamená skupinu



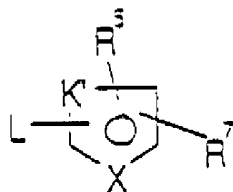
Ar znamená skupinu



R⁶ je

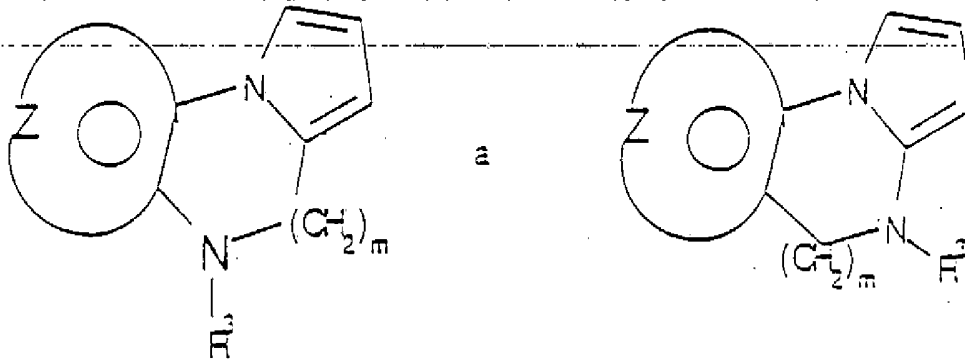


a

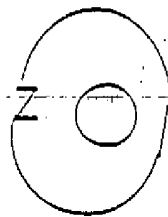


kde K , L , X , R^5 , R^7 , R^8 a R^9 mají svrchu uvedený význam.

Další výhodnou skupinu sloučenin podle vynálezu tvoří sloučeniny obecného vzorce

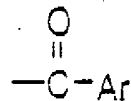


kde $m = 2$ a skupina

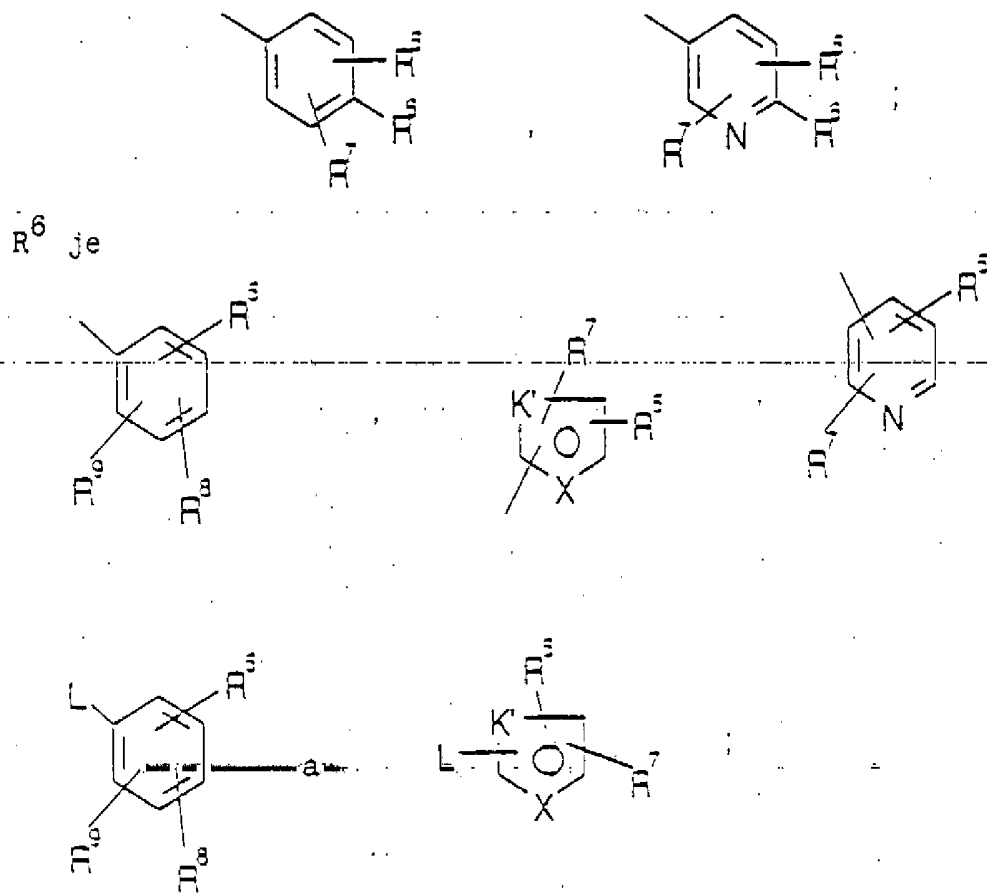


znamená fenylový, thiofenový, furanový, pyrrolový nebo pyridinový kruh,

R^3 znamená skupinu

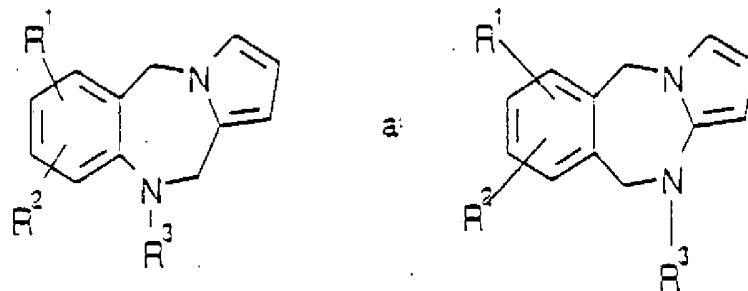


Ar znamená některou ze skupin

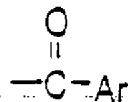


kde K , L , X , R^5 , R^7 , R^8 a R^9 mají svrchu uvedený význam.

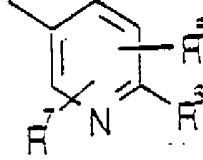
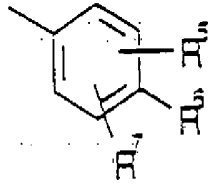
Ještě další velmi výhodnou skupinu látek tvoří sloučeniny obecného vzorce



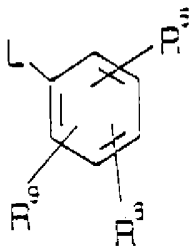
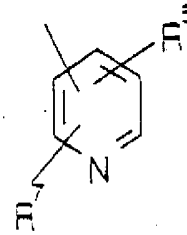
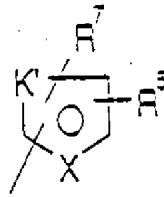
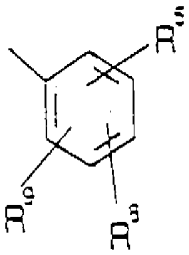
kde R^3 znamená skupinu



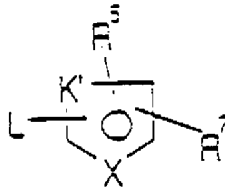
Ar znamená skupinu



R^6 je

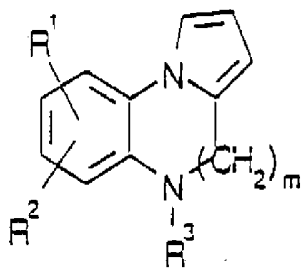


a

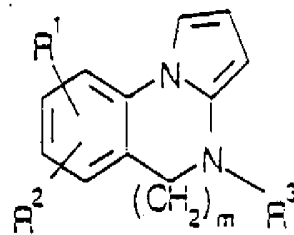


kde K , L , X , R^5 , R^7 , R^8 a R^9 mají svrchu uvedený význam.

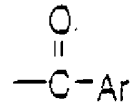
Další zvláště výhodnou skupinu sloučenin tvoří sloučeniny obecného vzorce



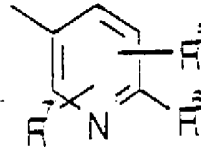
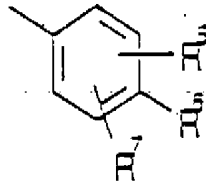
a



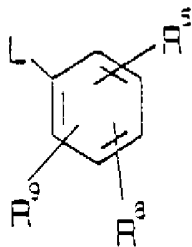
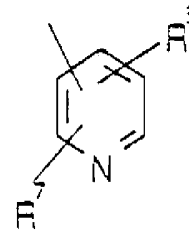
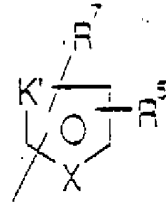
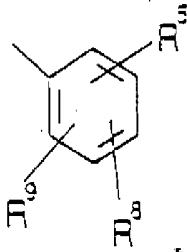
kde R^3 znamená skupinu



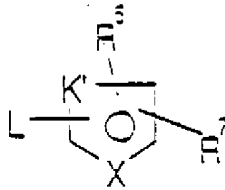
Ar se volí ze skupin



R^6 je



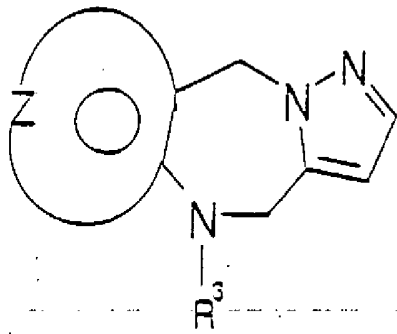
a



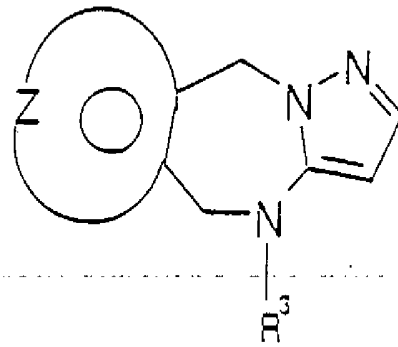
$m = 2,$

K', L, X, R^5, R^7, R^8 a R^9 mají svrchu uvedený význam.

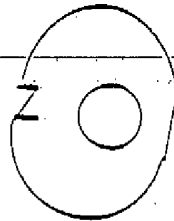
Ještě výhodnější skupinu sloučenin podle vynálezu tvoří sloučeniny obecného vzorce



a)

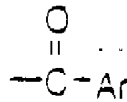


kde skupina

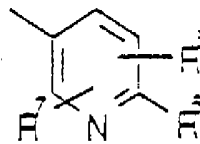
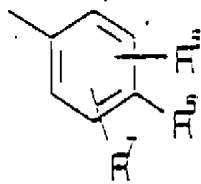


znamená fenylový, thiofenový, furanový, pyrrolový nebo pyridinový kruh,

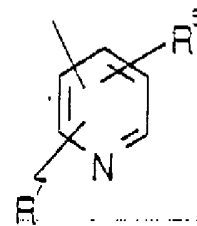
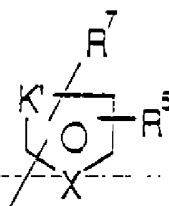
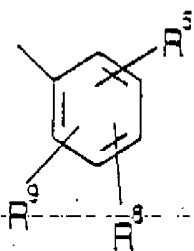
R³ znamená skupinu

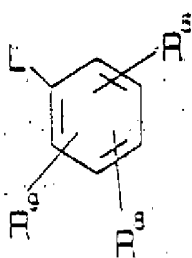
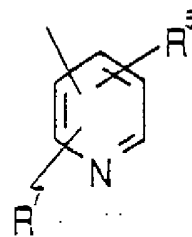
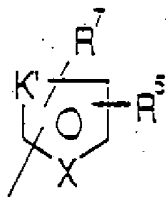
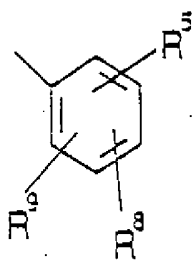


Ar se volí ze skupin

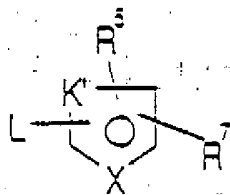


R⁶ je





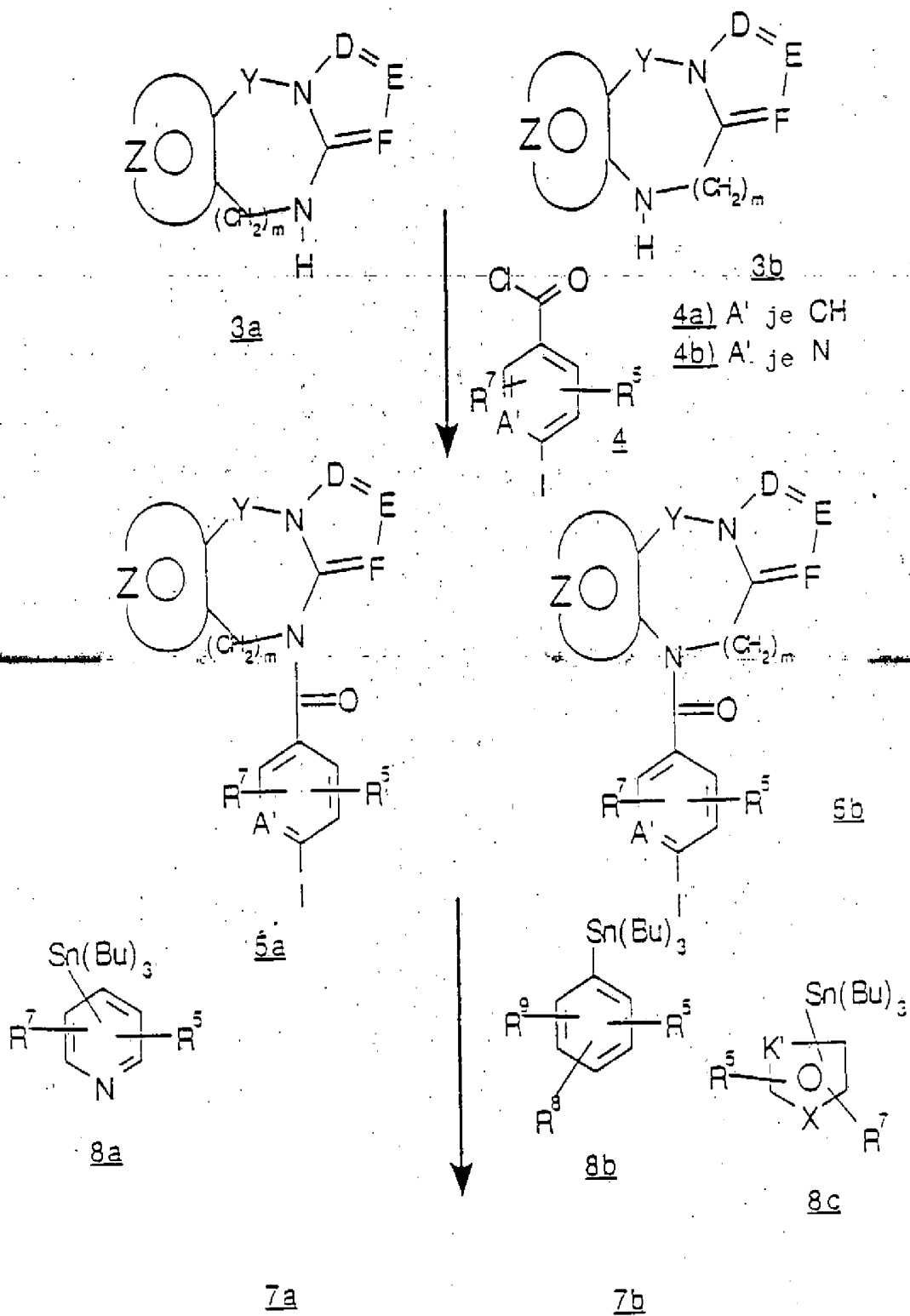
a



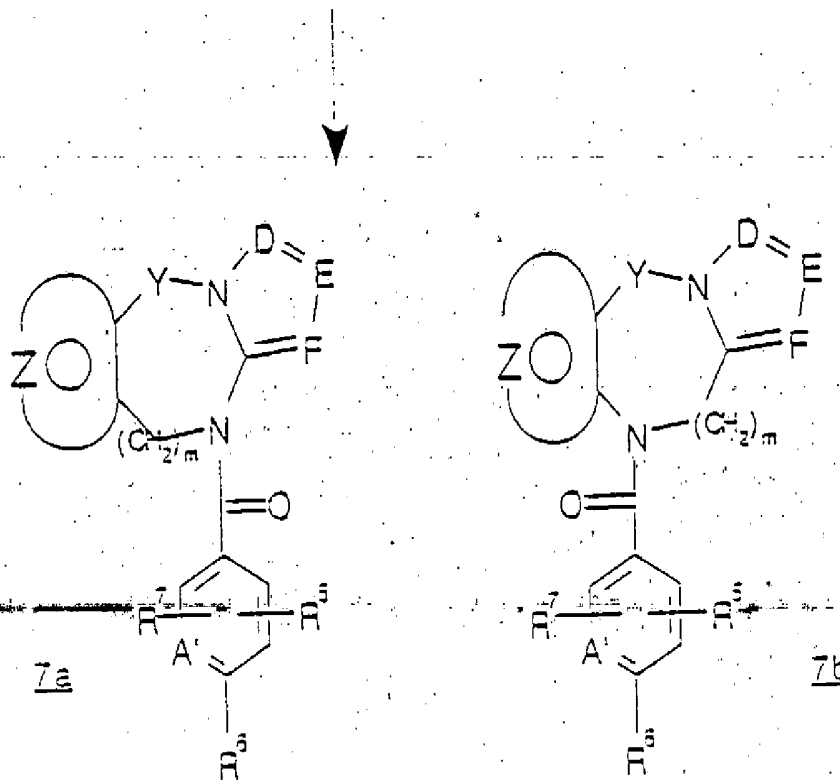
kde K', L, X, R⁵, R⁷, R⁸ a R⁹ mají svrchu uvedený význam.

Tricyklické diazepinové deriváty podle vynálezu je možno připravit tak, jak je znázorněno v následujícím schématu I reakcí tricyklických derivátů vzorce 3a a 3b, v nichž Z, Y, D, E, F a m mají svrchu uvedený význam, se substituovaným nebo nesubstituovaným 4-jodbenzoylchloridem vzorce 4a nebo se substituovaným nebo nesubstituovaným 6-jodpyridin-3-karbonylchloridem vzorce 4b, kde R⁵ a R⁷ mají svrchu uvedený význam za vzniku meziproductů vzorce 5a a 5b. Reakcí těchto meziproductů s deriváty tributylcínů vzorce 8a, 8b nebo 8c, v nichž R⁵, R⁷, R⁸, R⁹, K' a X mají svrchu uvedený význam, je možno získat výsledné produkty vzorce 7a a 7b.

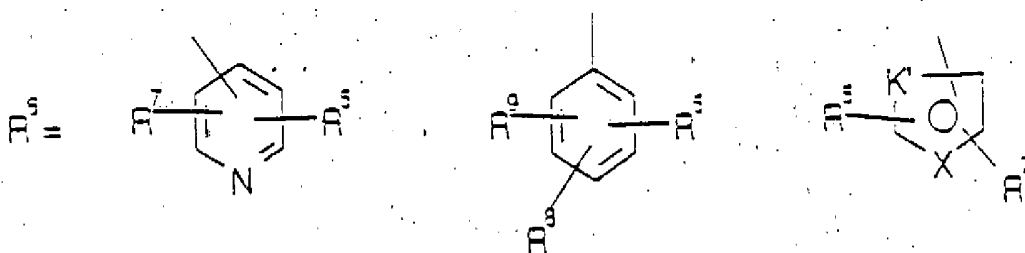
SCHEMA I



Schema I - pokrač.

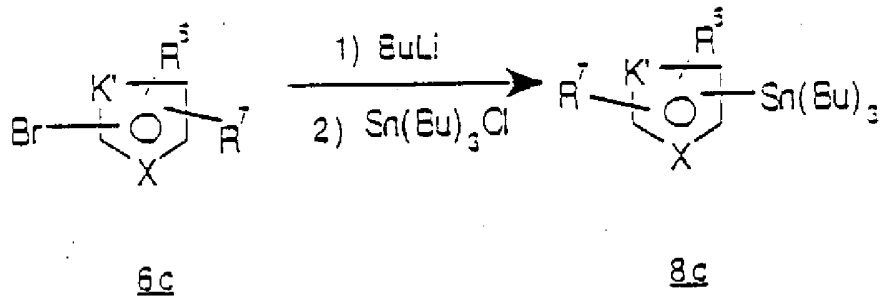
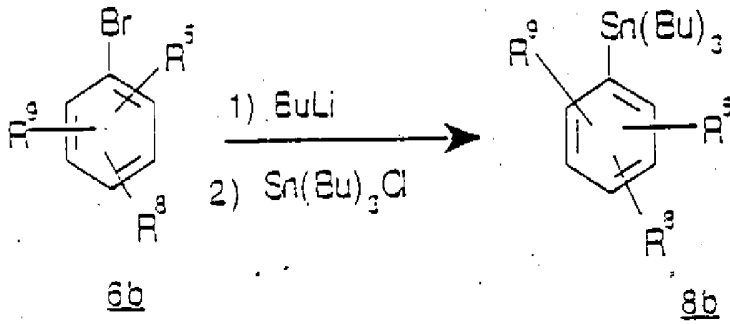
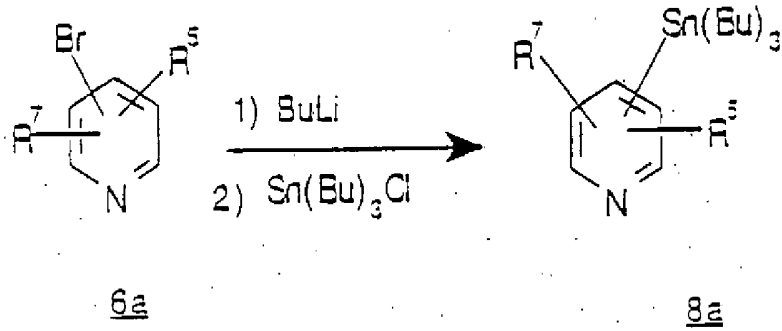


A' je CH nebo N



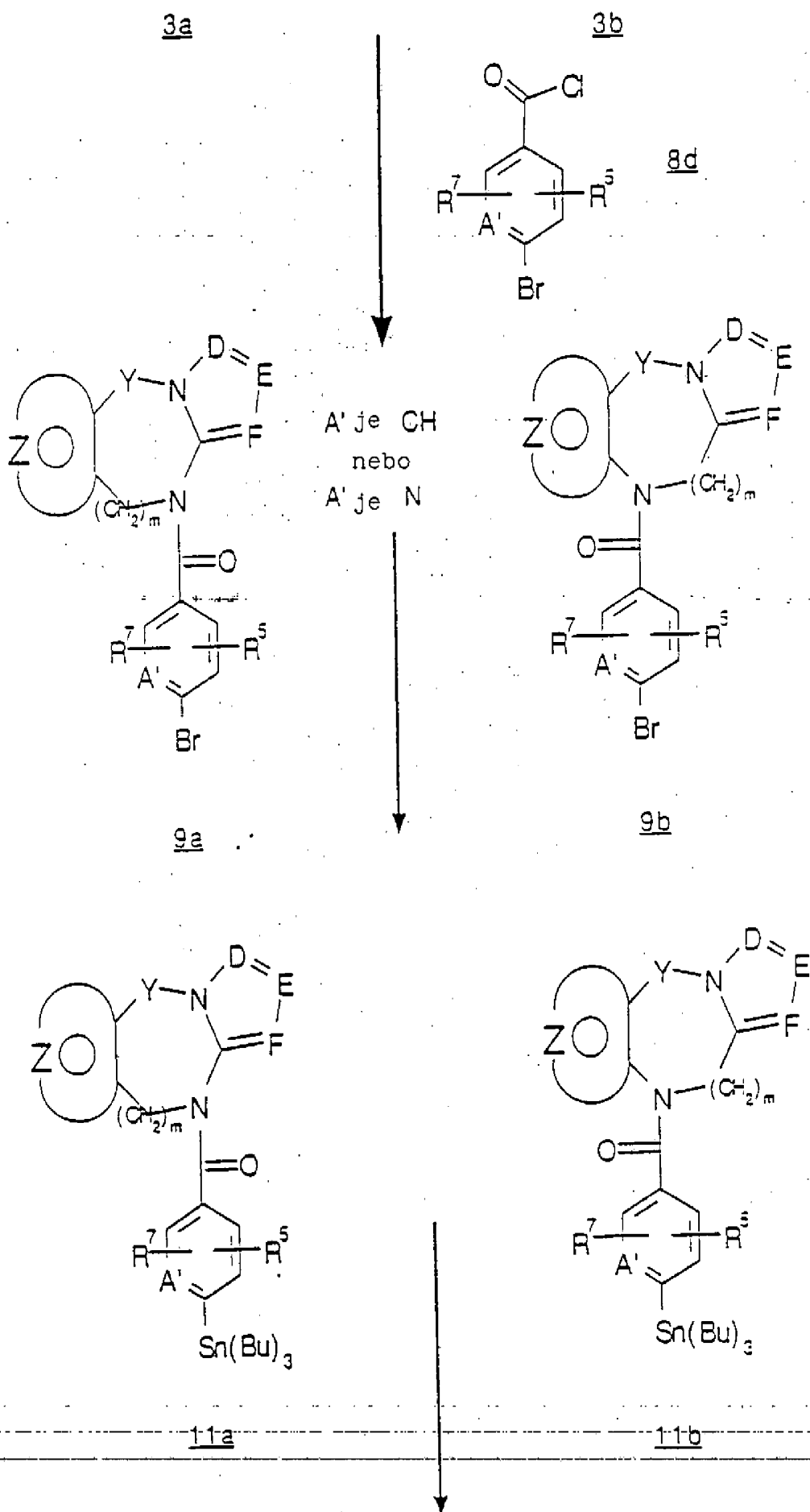
Sloučeniny vzorce 8a, 8b a 8c je možno připravit podle následujícího schematu II z odpovídajících bromovaných výchozích látek vzorce 6a, 6b a 6c, v nichž R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , K' a X mají svrchu uvedený význam nejprve reakcí s butyllithiem s následnou reakcí s chloridem tri-n-butylcínu za vzniku požadovaných derivátů cínu vzorce 8a, 8b a 8c.

S C H E M A I I

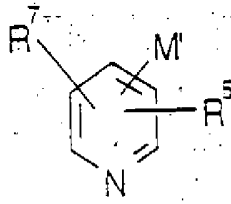
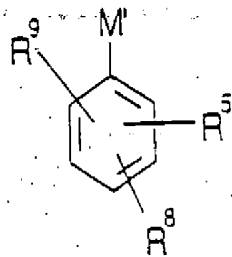
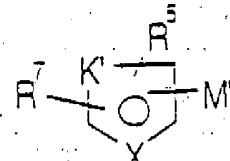
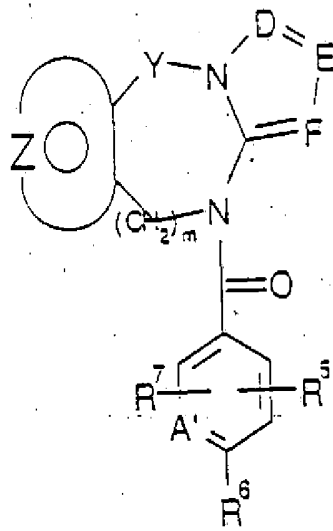
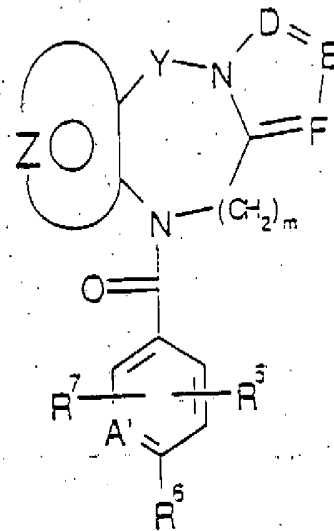
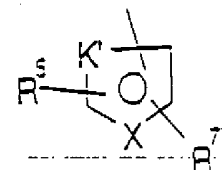
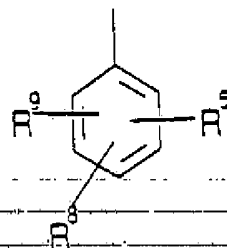
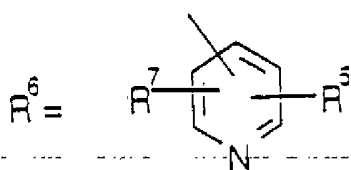


Je také možno postupovat tak, jak je znázorněno v následujícím schematu III. Bromované deriváty vzorce 9a a 9b, v nichž A', Z, Y, D, E, F, R⁵, R⁷ a m mají svrchu uvedený význam (připravené reakcí sloučenin vzorce 3a a 3b s chloridem kyseliny vzorce 8d, v němž R⁵, R⁷ a A' mají svrchu uvedený význam) se nechají reagovat s tetrakis(trifenylfosfin)paladiem (0) a s bis(tributylcínem) v přítomnosti chloridu lithného za vzniku cínových meziproduktů vzorce 11a a 11b. Následující reakcí tributylcínových derivátů vzorce 11a a 11b s bromovanými deriváty vzorce 10a, 10b nebo 10c, v nichž M' znamená atom bromu nebo jodu a K', X, R⁵, R⁷, R⁸ a R⁹ mají svrchu uvedený význam se v přítomnosti tetrakis(trifenylfosfin)paladia (0) získají výsledné látky vzorce 12a a 12b.

S C H E M A III



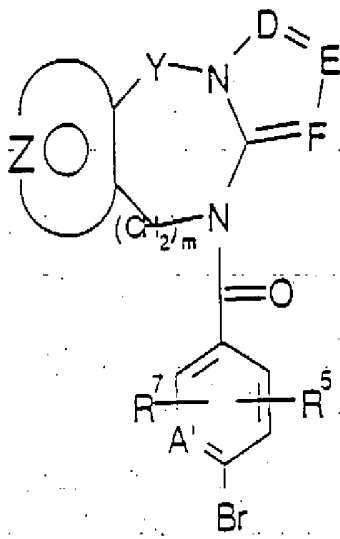
Schema III - pokrač.

11a11b10a10b10c12a12b

Jak je zřejmé z následujícího schematu IV je možno reakcí bromovaných derivátů vzorce 9a a 9b, v nichž Z, Y, D, E, F, A', R⁵, R⁷ a n mají svrchu uvedený význam s deriváty tributylcínu vzorce 13a, 13b a 13c, v nichž R⁵, R⁷, R⁸, R⁹, K' a X mají svrchu uvedený význam získat deriváty vzorce 14a a 14b, v nichž spojovací skupinou mezi dvěma aromatickými kruhy je methylenová skupina -CH₂-. Deriváty tributylcínu obecného vzorce 13a, 13b a 13c je možno připravit běžnými postupy, popsány v literatuře.

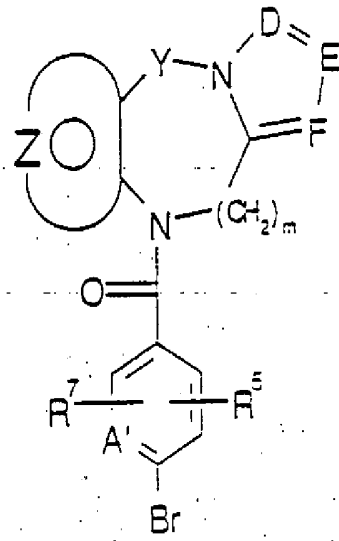
Deriváty obecného vzorce 14a a 14b je možno připravit také tak, že se nechají reagovat deriváty tributylcínu obecného vzorce 11a, 11b s brommethylovými nebo jodmethylovými deriváty obecného vzorce 15a, 15b a 15c, v nichž R⁵, R⁷, R⁸, R⁹, X a K' mají svrchu uvedený význam a M' znamená atom jodu nebo bromu. Tento postup je znázorněn v dalším schematu V.

S C H E M A IV

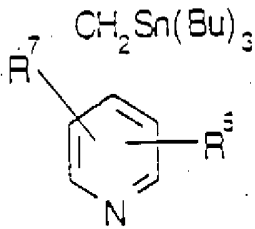


9a

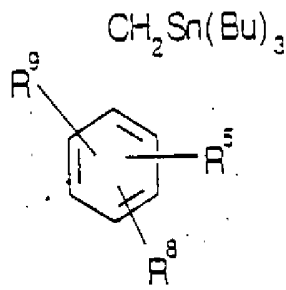
A' je CH
nebo.
A' je N



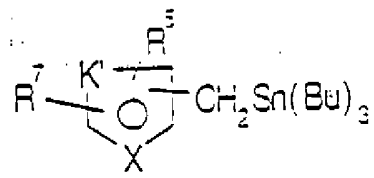
9b



13a



13b

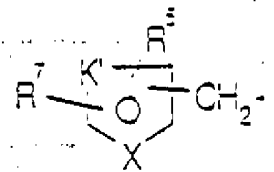
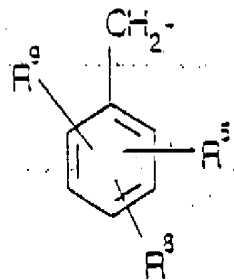
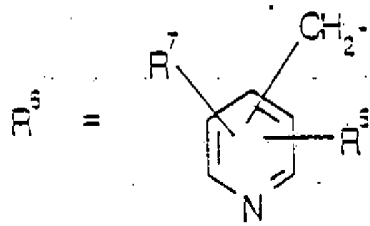
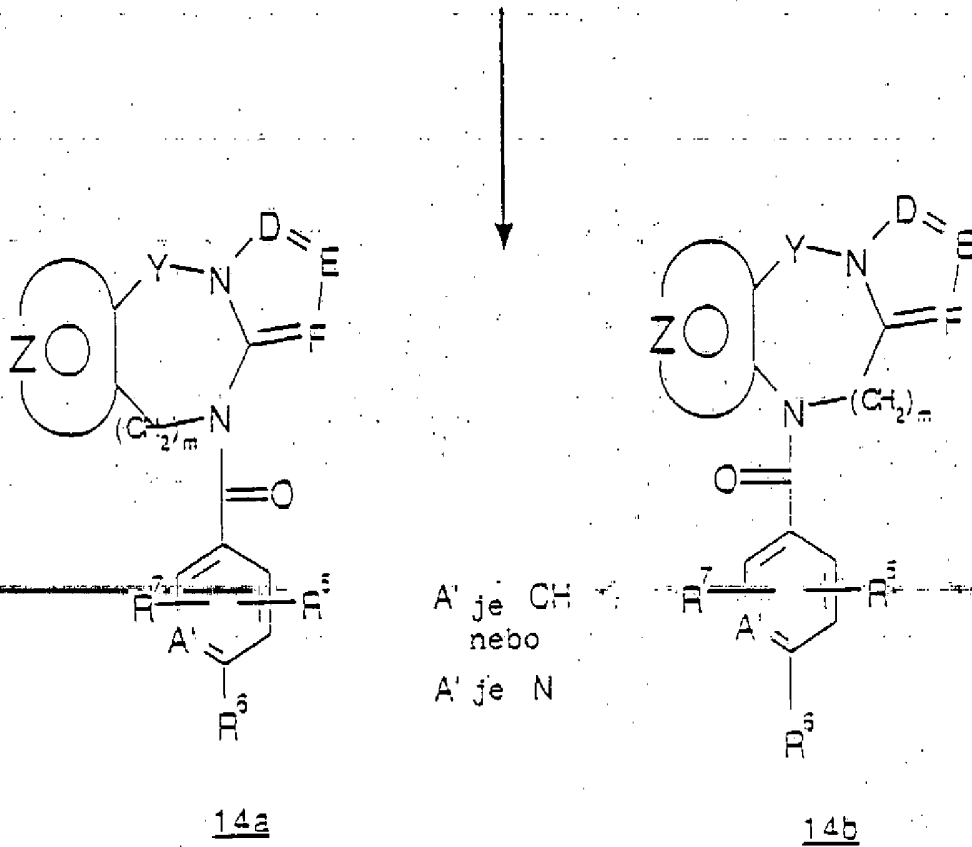


13c

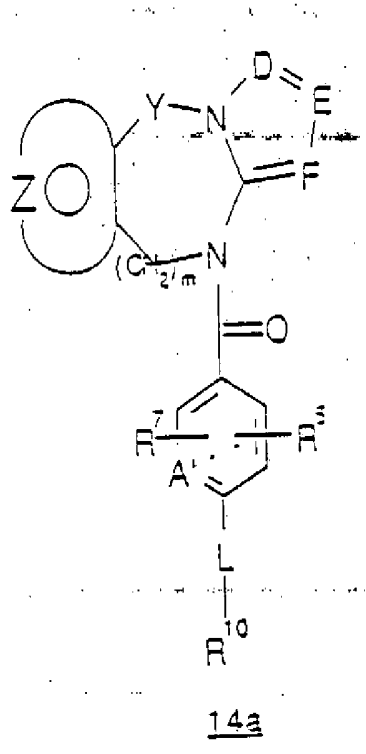
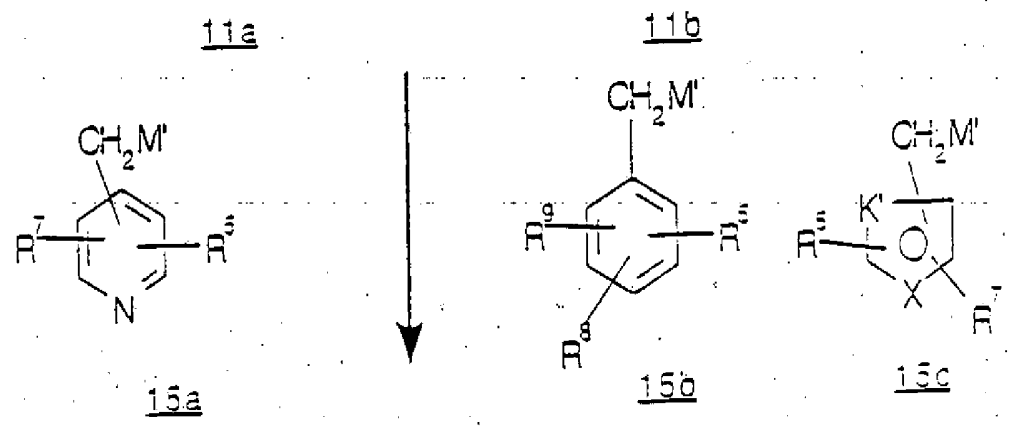
14a

14b

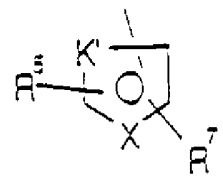
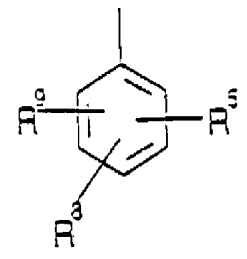
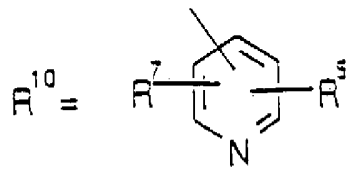
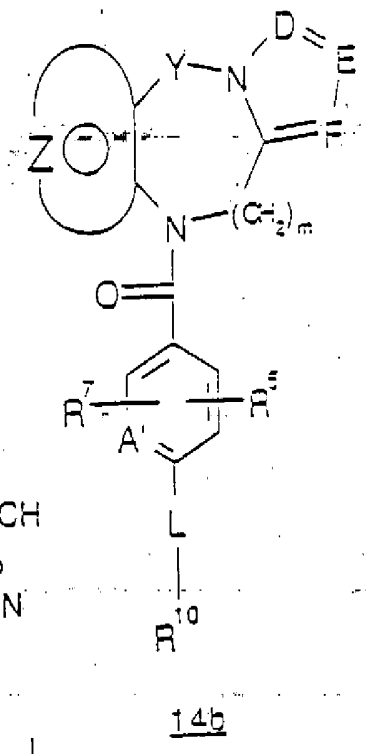
Schema IV - pokrač.



S C H E M A V



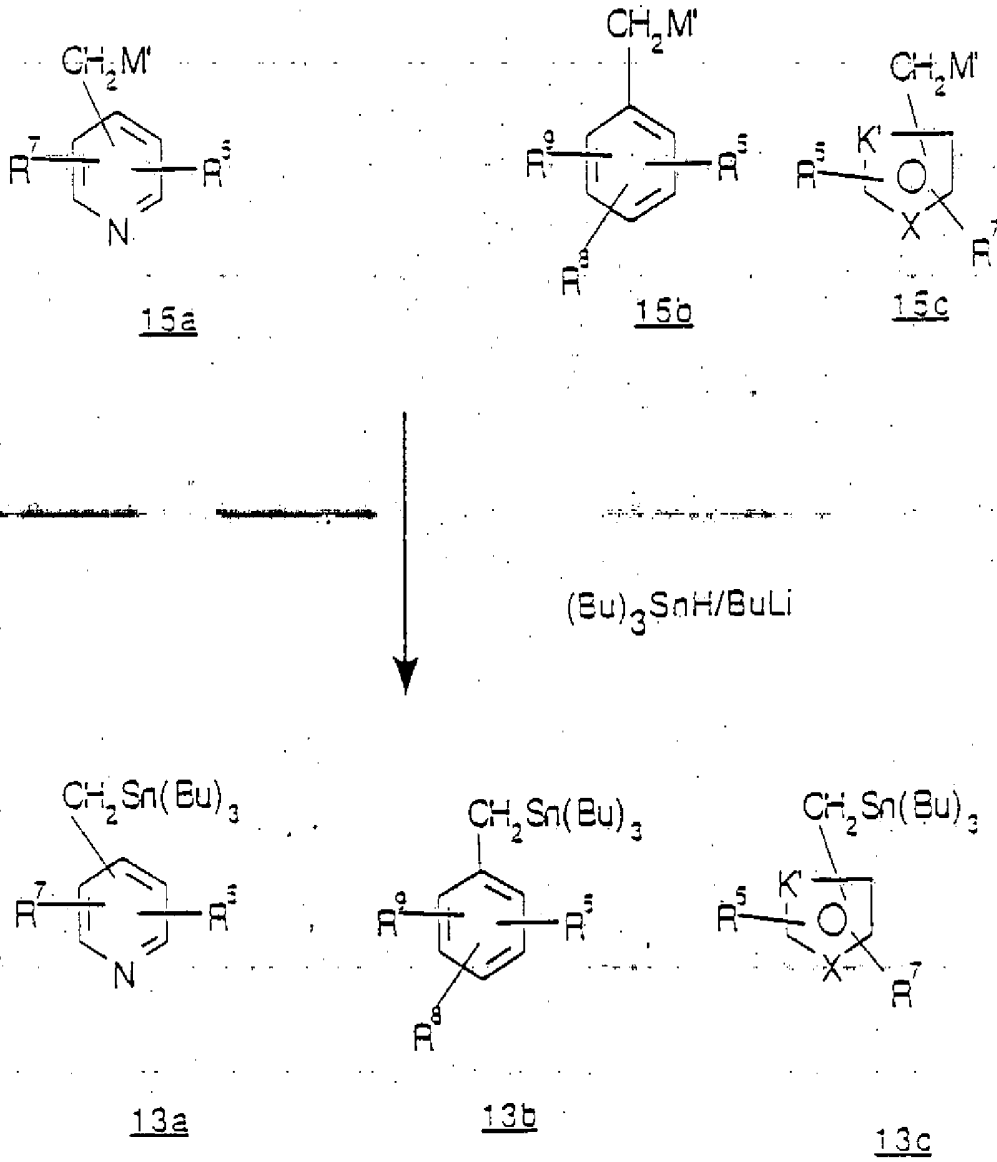
A' je CH
nebo
A' je N



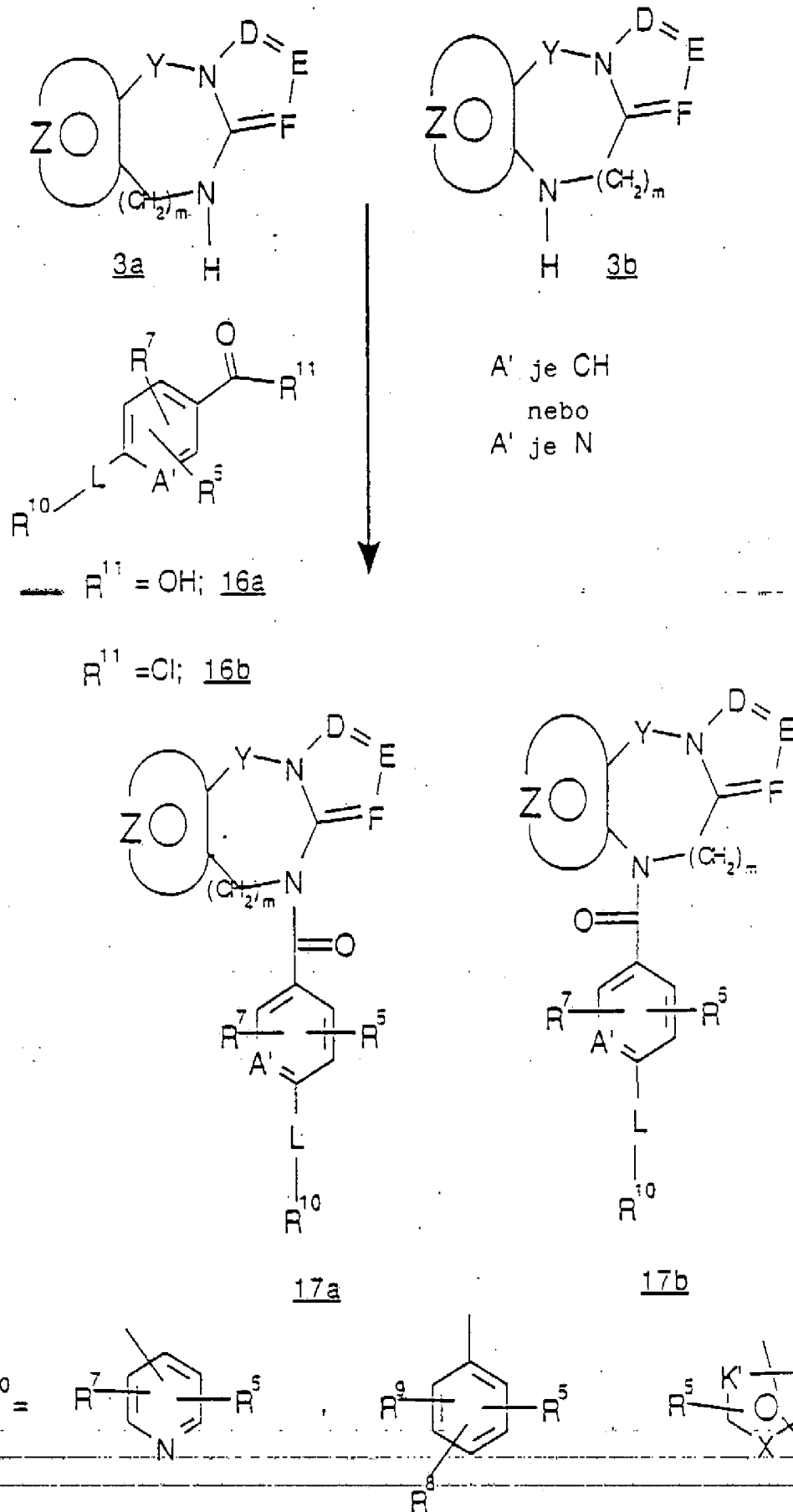
Sloučeniny tributylcínů vzorce 13a, 13b a 13c, v nichž L znamená methylenovou skupinu a K', X, R⁵, R⁷, R⁸ a R⁹ mají svrchu uvedený význam, je možno připravit reakcí hydridů tributylcínů s butyllithiem s následnou reakcí s brommethylovými deriváty vzorce 15a, 15b nebo 15c, v nichž M' znamená atom bromu, jak je znázorněno v následujícím schematu VI.

Sloučeniny 17a a 17b podle vynálezu, v nichž L znamená O, S, SO, SO₂, CO nebo -CH₂- je s výhodou možno připravit reakcí tricyklických diazepinových derivátů vzorce 3a nebo 3b s předem vytvořenými karboxylovými kyselinami vzorce 16a, s výhodou předem aktivovanými tvorbou chloridů vzorce 16b, jak je znázorněno v dalším schematu VII.

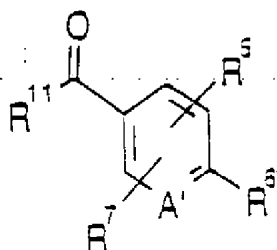
S C H E M A VI



SCHEMA VII



Karboxylové kyseliny vzorce 18a, s výhodou aktivované tvorbou chloridu kyseliny vzorce 18b je možno vyjádřit obecným vzorcem



18a : $R^{11} = \text{OH}$

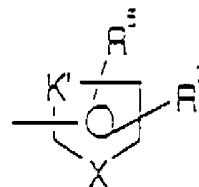
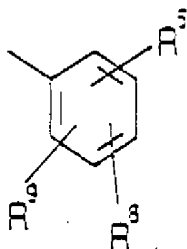
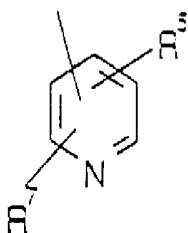
18b : $R^{11} = \text{Cl}$

A' je CH nebo N

kde

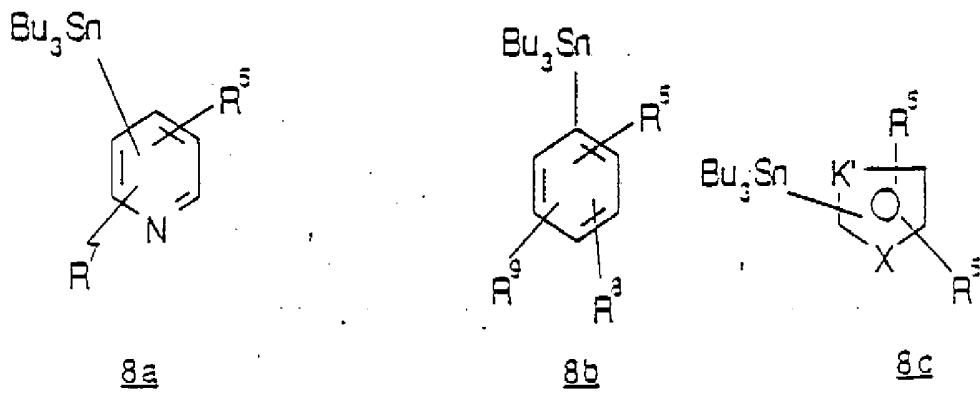
R^5 , R^7 a A' mají svrchu uvedený význam a

R^6 znamená některou ze skupin

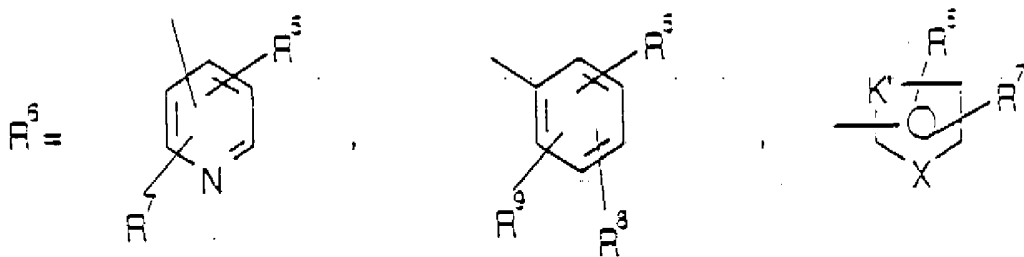
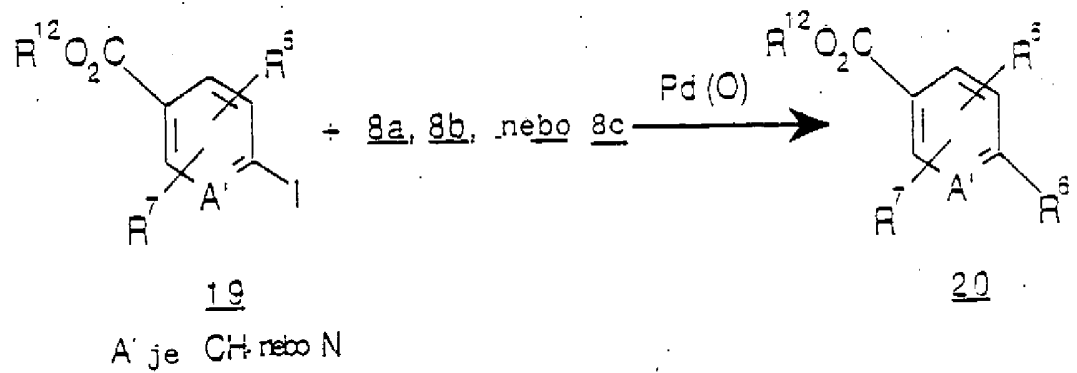


kde jednotlivé symboly mají svrchu uvedený význam,

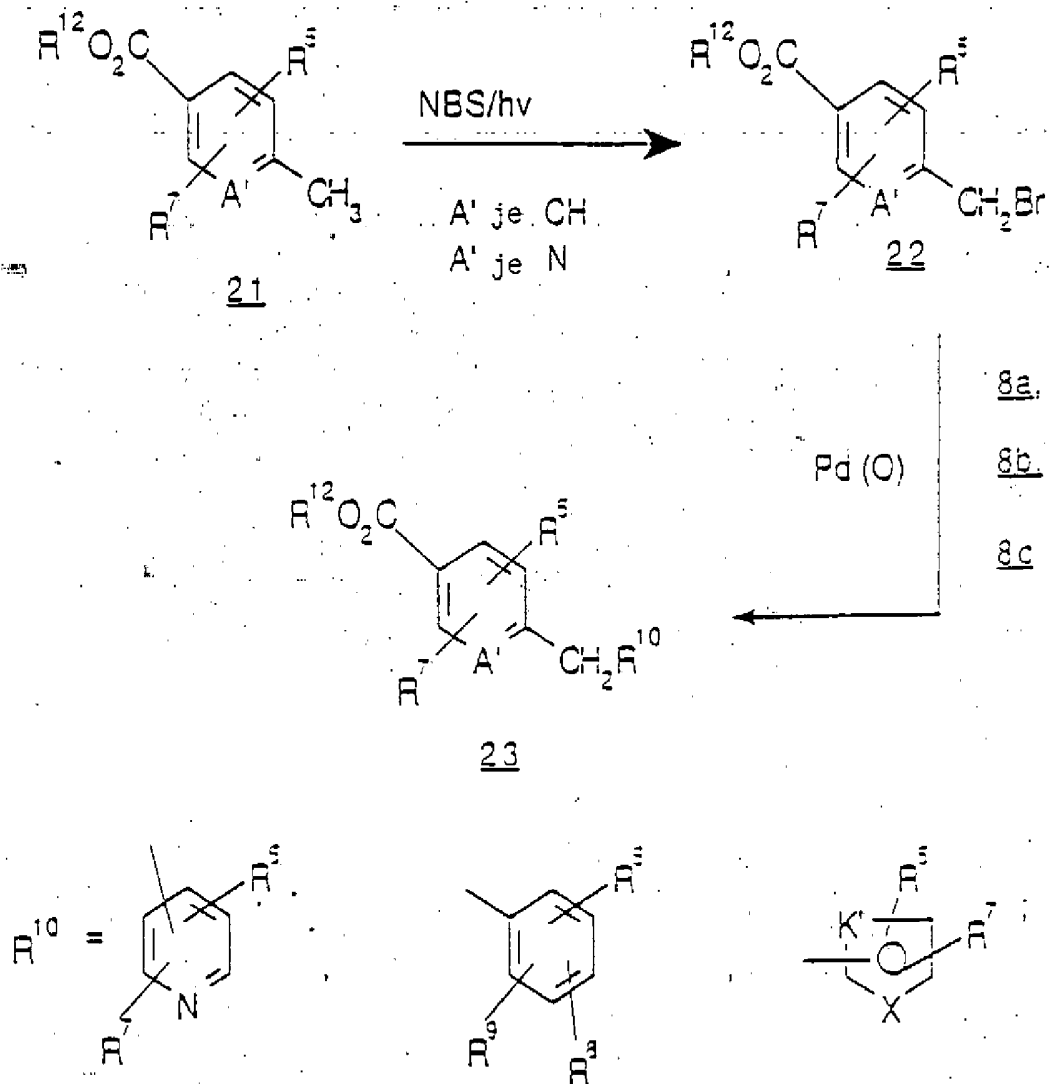
a je možno je připravit podle schematu VIII reakcí sloučeniny 19, v níž R^{12} je ochranná skupina (alkyl nebo benzyl), s deriváty tributylcínu 8a, 8b a 8c v přítomnosti paladia (O) za vzniku meziprojektu vzorce 20



S C H E M A V I I I



S C H E M A IX



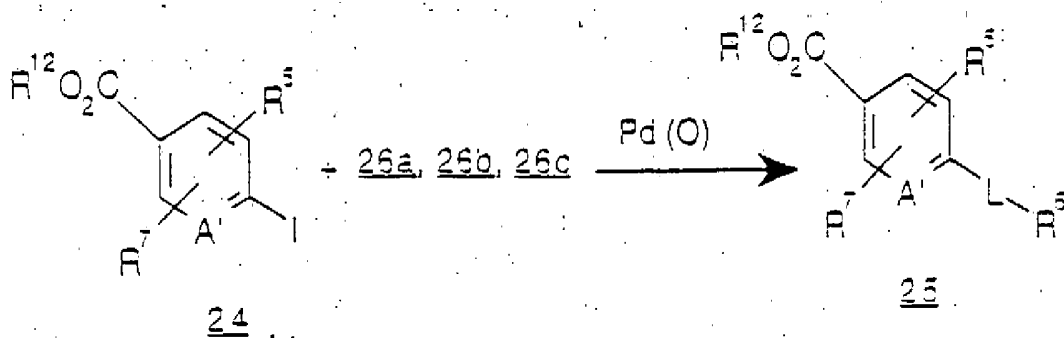
Bromací sloučeniny vzorce 21, v němž R^5 , R^7 a R^{12} mají svrchu uvedený význam působením N-bromsukcinimidu v přítomnosti ultrafialového světla se získá bromovaný meziprodukt vzorce 22, který se způsobem, popsáním ve schématu IX nechá reagovat se sloučeninami vzorce 8a, 8b a 8c v přítomnosti paladia (0) za vzniku meziproduktu vzorce 23, v němž A' znamená skupinu CH nebo atom dusíku.

Další meziprodukty, nutné pro vazbu na tricyklické deriváty vzorce 3a a 3b, v nichž Z, Y, D, E, F a m mají svrchu uvedený význam, je možno vyjádřit vzorcem 25, v němž R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ a R¹² mají svrchu uvedený význam a L znamená skupinu

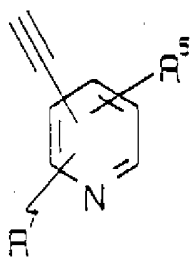


Tyto meziprodukty vzorce 25 je možno připravit způsobem, popsáným v následujícím schématu X

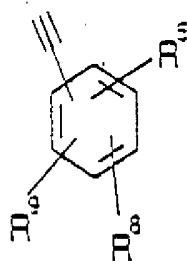
S C H E M A X



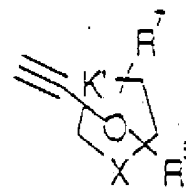
A' je CH nebo N



26a

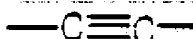


26b



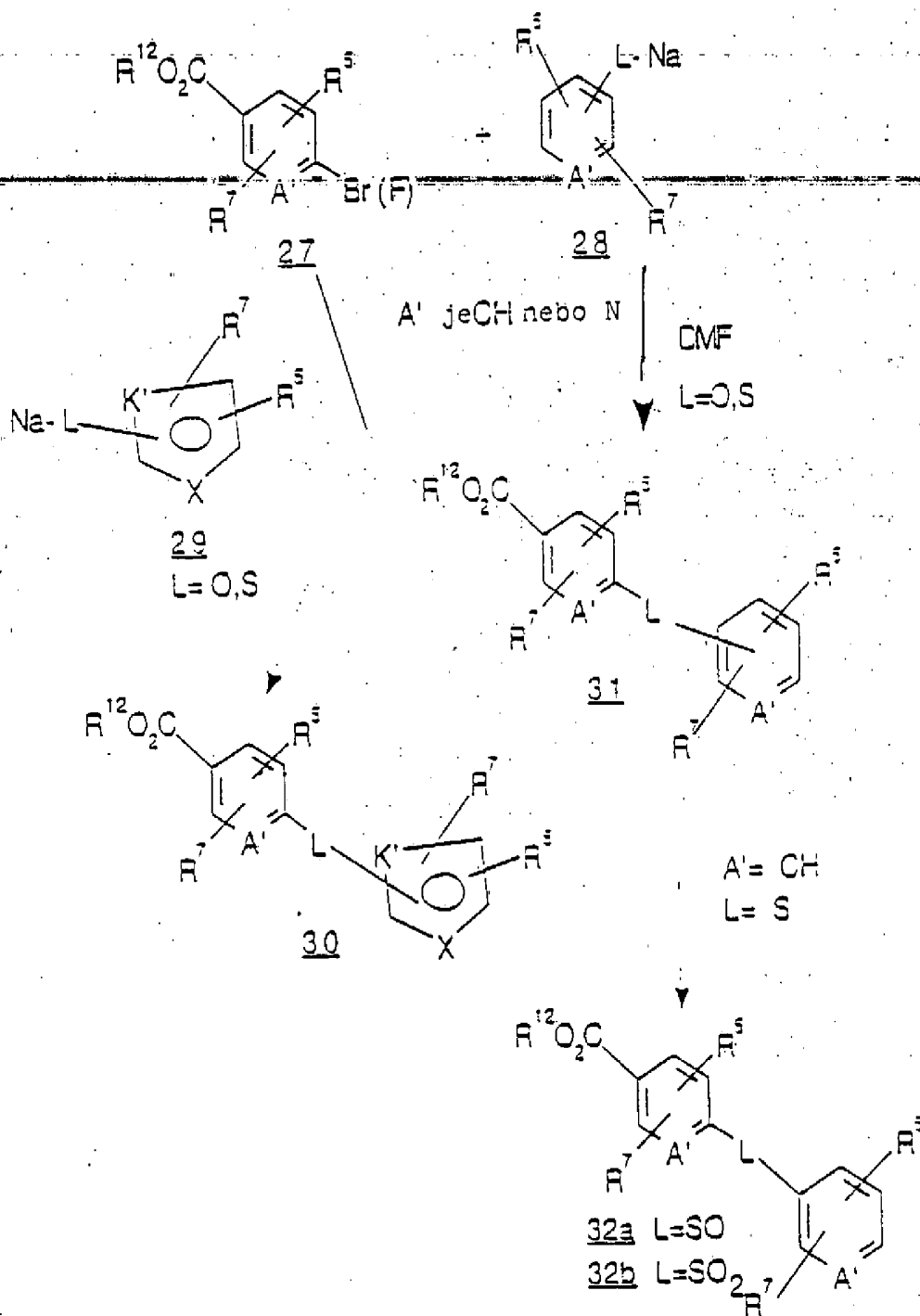
26c

Acetylenové meziprodukty vzorce 26a, 26b a 26c, v nichž R^5 , R^7 , R^8 a R^9 mají svrchu uvedený význam, připravené z odpovídajících aldehydů reakcí s tetrabrommethanem a trifenylofosfinem v methylenchloridu a pak s butyllithiem je možno nechat reagovat s jodovaným meziproduktem vzorce 24, v němž R^5 , R^7 a R^{12} mají svrchu uvedený význam v přítomnosti paladia (0) za vzniku produktů vzorce 26a, 26b a 26c, v nichž L znamená skupinu



Podle následujícího schematu XI je možno připravit také další meziprodukty pro vazbu na tricyklické deriváty vzorce 3a a 3b, v nichž L znamená atom kyslíku nebo síry a Z, Y, D, E, F a m mají svrchu uvedený význam. Tyto látky je možno vyjádřit vzorcem 30, 31 a 32, kde R^5 , R^6 , R^7 a R^{12} mají svrchu uvedený význam.

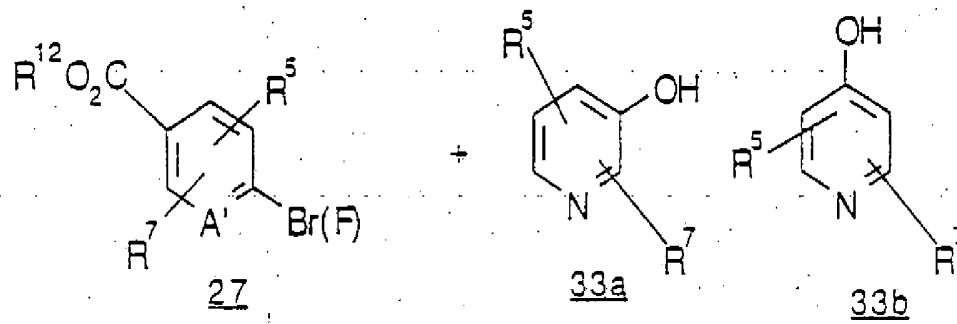
SCHEMA XI



Reakcí sloučeniny vzorce 27, v němž A' , R^5 , R^7 a R^{12} mají svrchu uvedený význam se sodnou solí vzorce 28 nebo 29 ve vhodném rozpouštědle, například DMF se získají mezi-
produkty vzorce 30 a 31. Další reakcí derivátu vzorce 31 s jedním molem kyseliny 3-chlorperbenzoové se jako mezi-
produkt získá sulfoxid vzorce 32a a jeho reakcí se dvěma moly kyseliny 3-chlorperbenzoové se získá sulfon vzorce 32b.

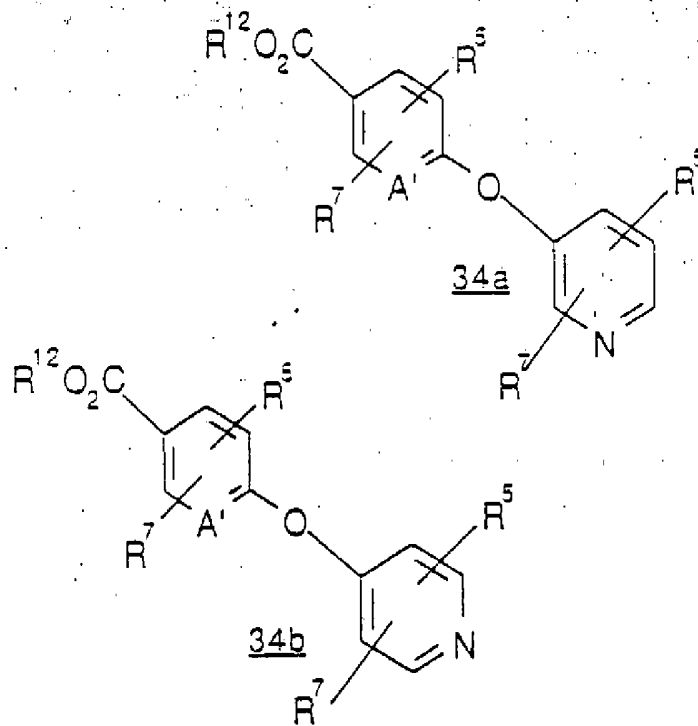
~~Další cenné meziproducty pro výrobu sloučenin podle vynálezu, v nichž spojovacím atomem mezi arylovou a heteroarylovou nebo heteroarylovou a heteroarylovou skupinou ve významu L je atom kyslíku, tak jak je znázorněno ve vzorcích 34a, 34b a 37 je možno připravit podle následujících schemat XII a XIII. Reakce se provádějí v inertních rozpouštědlech, jako N,N-dimethylformamidu, N,N-dimethylacetamidu, 1-methyl-2-pyrrolidinonu a podobně, MH znamená hydrid kovu, například hydrid lithia, draslíku nebo sodíku. Podle schemat XII a XIII je reakci možno provádět také tak, že se nejprve vytvoří anionty vzorce 33a, 33b a 35 reakcí příslušného alkoxidu, například reakcí s terc.butoxidem draslíku.~~

S C H E M A XII

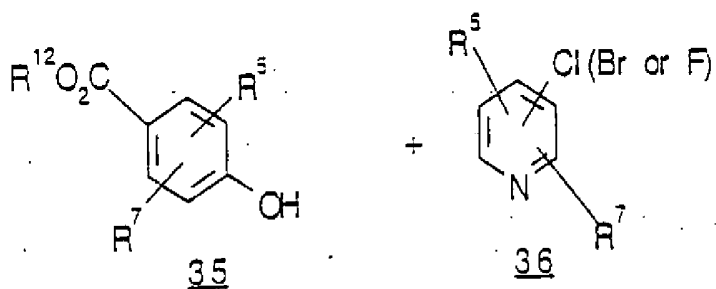


A' je CH
nebo N

MH



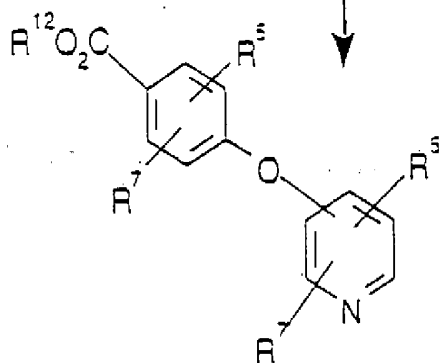
S C H E M A XIII



2- nebo 4-substituovaný

(Cl, Br, F)

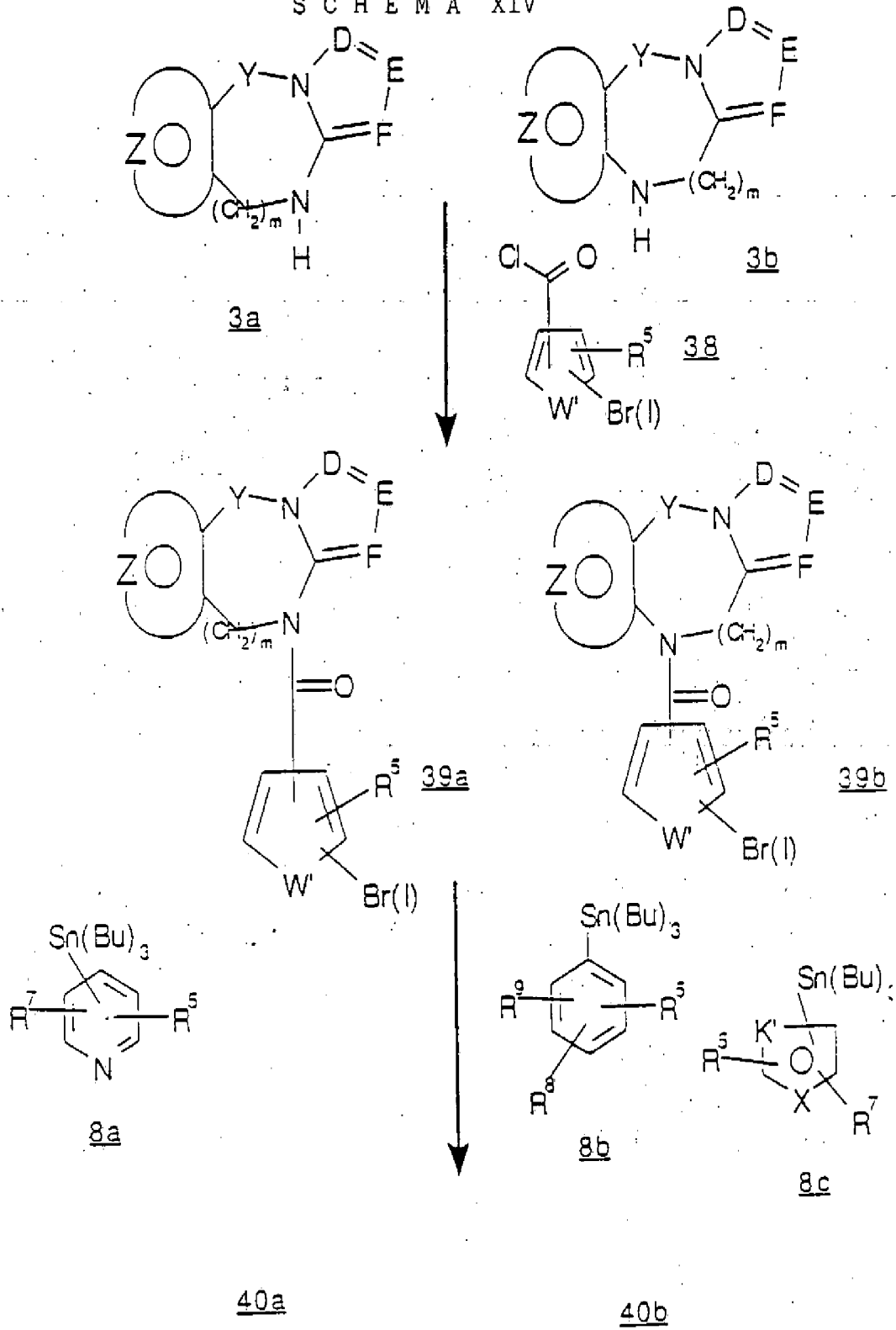
MH

37

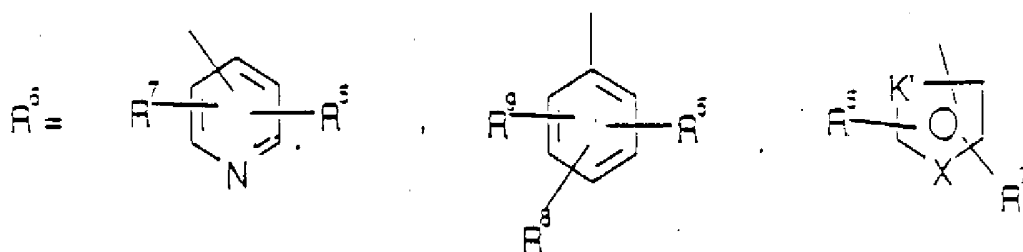
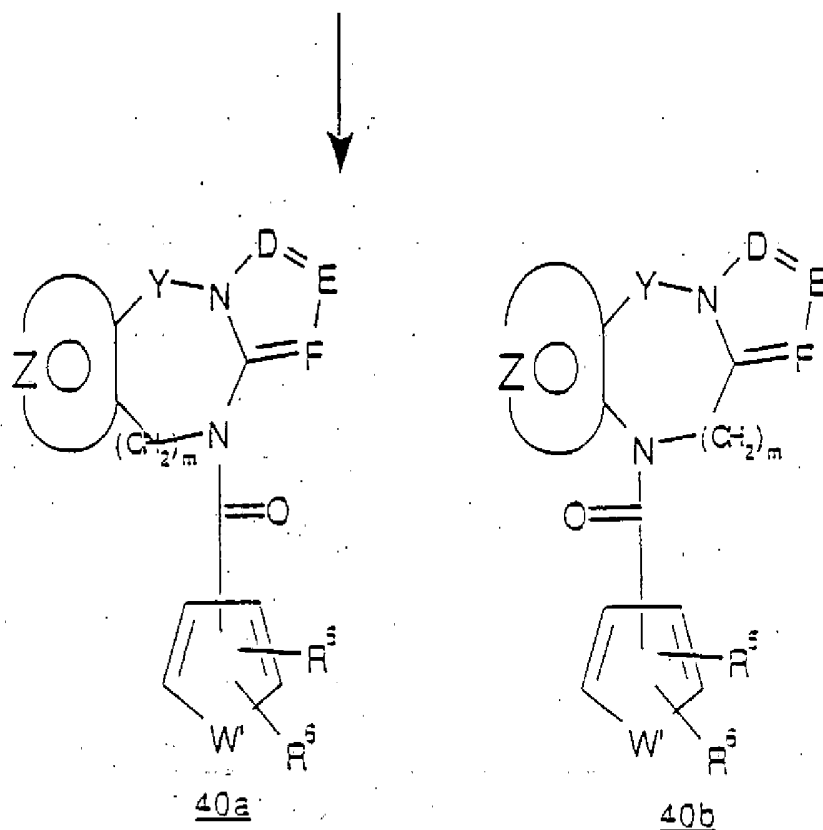
2- nebo 4-substituovaný

(Cl, Br, F)

SCHEMA XIV

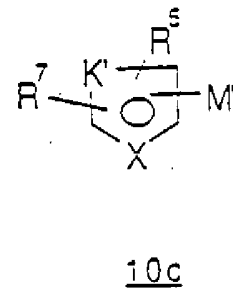
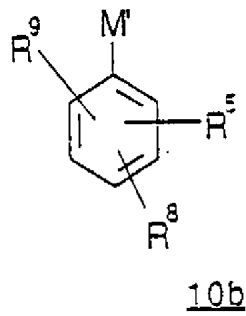
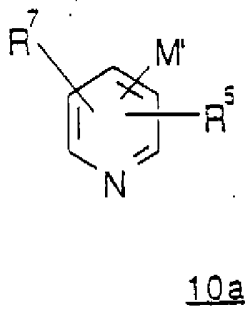
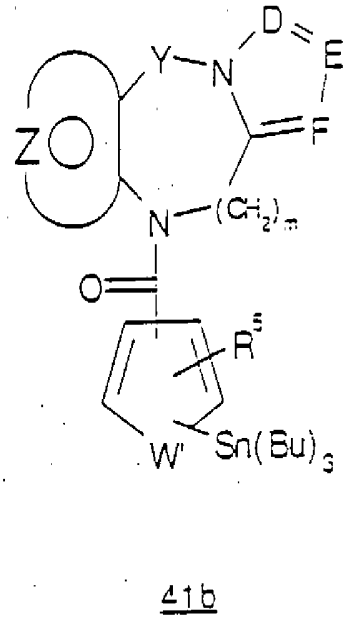
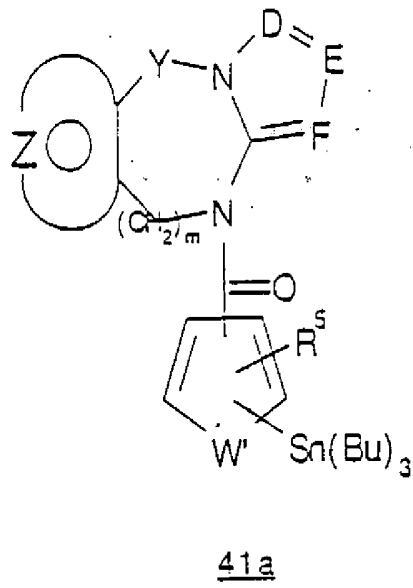
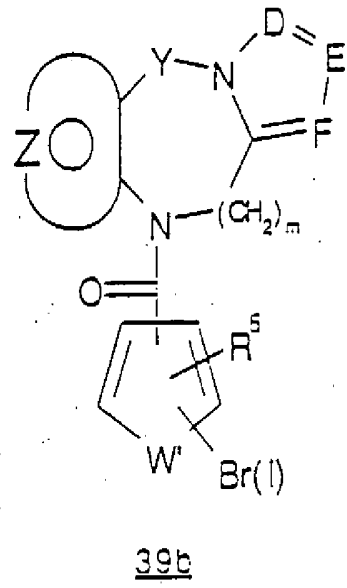
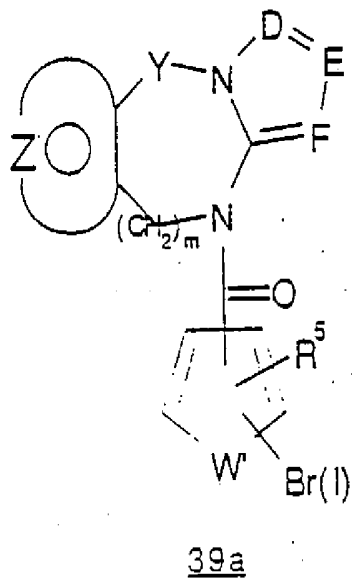


Schema XIV - pokrač.



Sloučeniny podle vynálezu je podle schematu XIV možno připravit reakcí tricyklických derivátů vzorce 3a a 3b, v nichž Z, Y, D, E, F a m mají svrchu uvedený význam, s chloridem kyseliny vzorce 38, v němž R^5 a W' mají svrchu uvedený význam, za vzniku meziproduktů vzorce 39a a 39b. Reakcí meziproduktů vzorce 39a a 39b s deriváty tributylcínů vzorce 8a, 8b a 8c, v nichž R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , K' a X mají svrchu uvedený význam se získají produkty 40a a 40b.

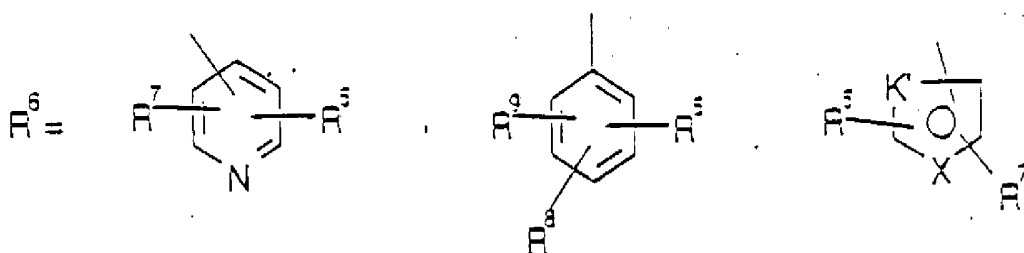
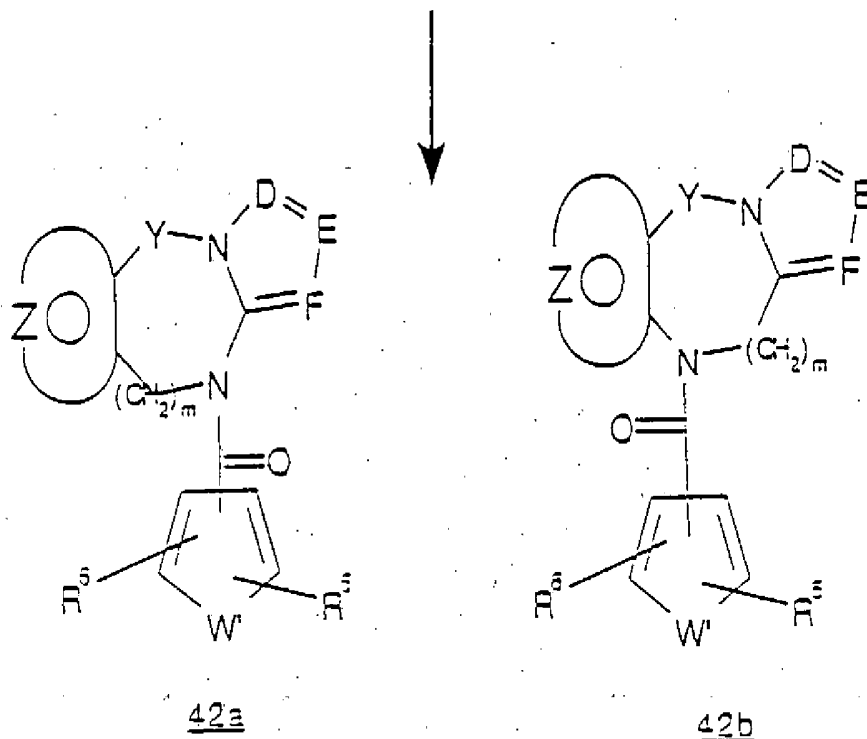
S C H E M A XV



42a

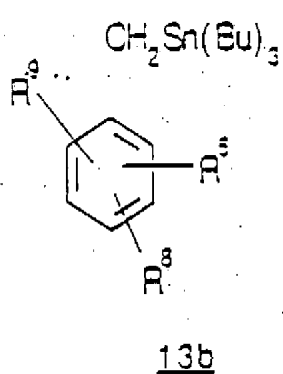
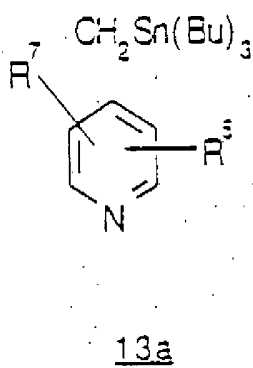
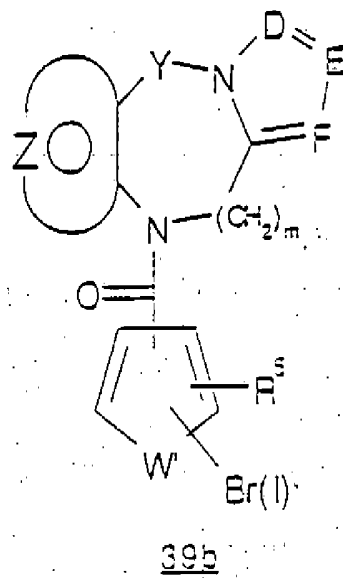
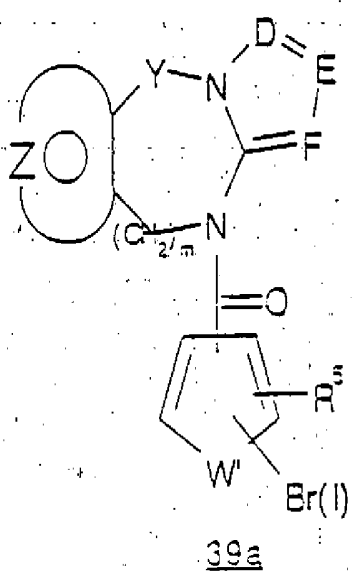
42b

S C H E M A XV - pokrač.

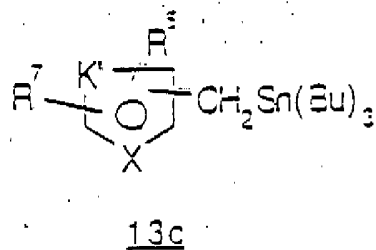


Jak je znázorněno ve schématu XV, je také možno nechat reagovat bromované deriváty 39a a 39b, v nichž obecné symboly mají svrchu uvedený význam, s tetrakis(trifenylo)fosfinpaládem (O) a bis(tributylcínem) v přítomnosti chloridu lithného za vzniku meziproduktů 41a a 41b. Další reakcí těchto derivátů s bromovanými deriváty 10a, 10b nebo 10c, kde M' je atom bromu nebo jodu a ostatní obecné symboly mají svrchu uvedený význam v přítomnosti tetrakis(trifenylo)fosfinpaládia (O) se získají produkty 42a a 42b.

S C H E M A X V I

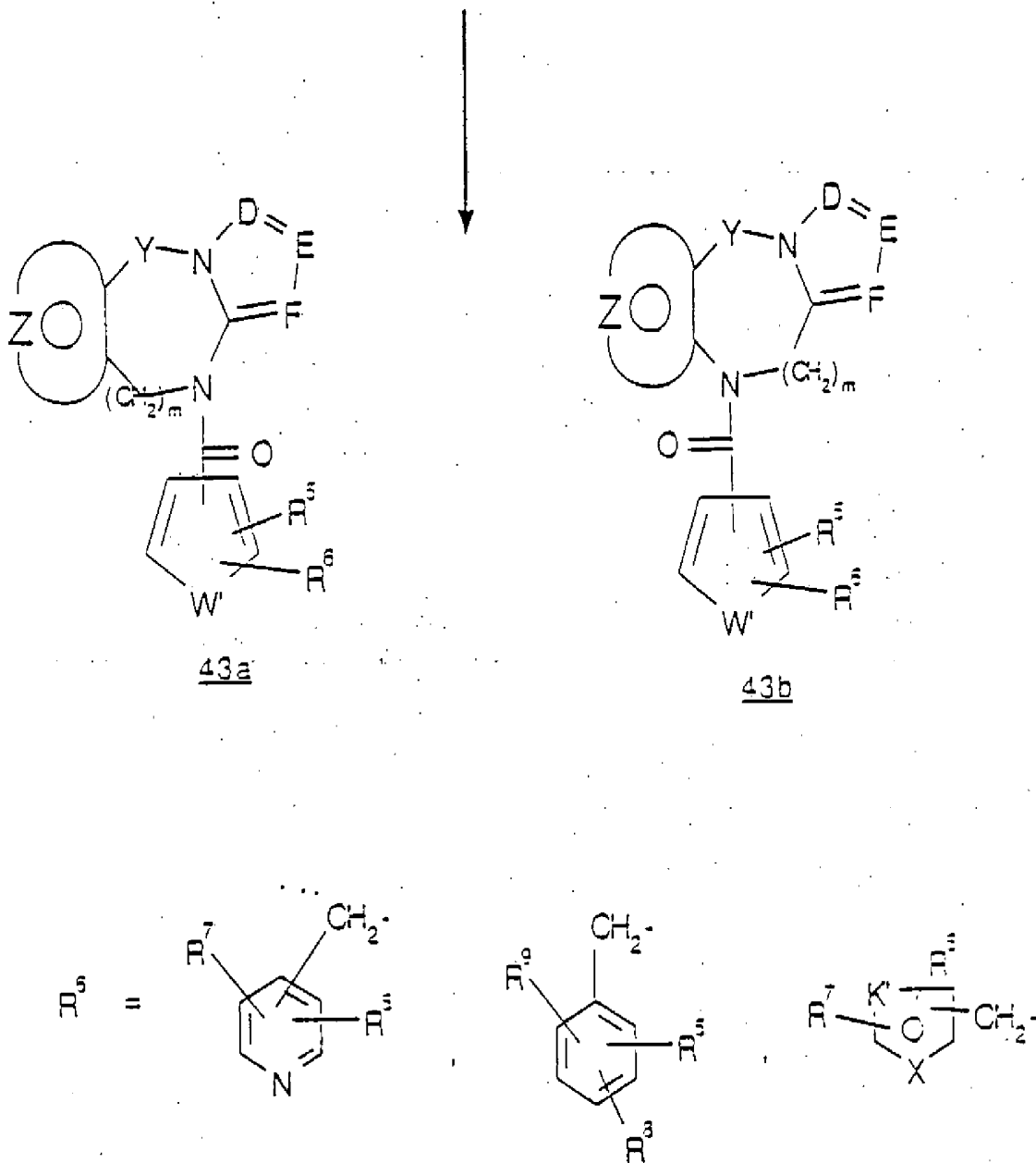


43a



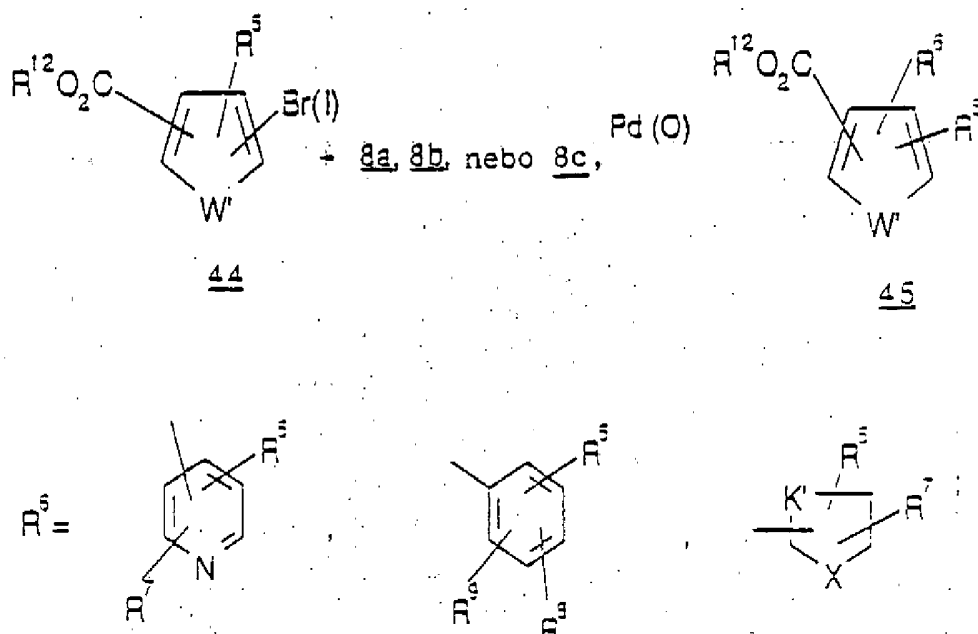
43b

Schema XVI - pokrač.



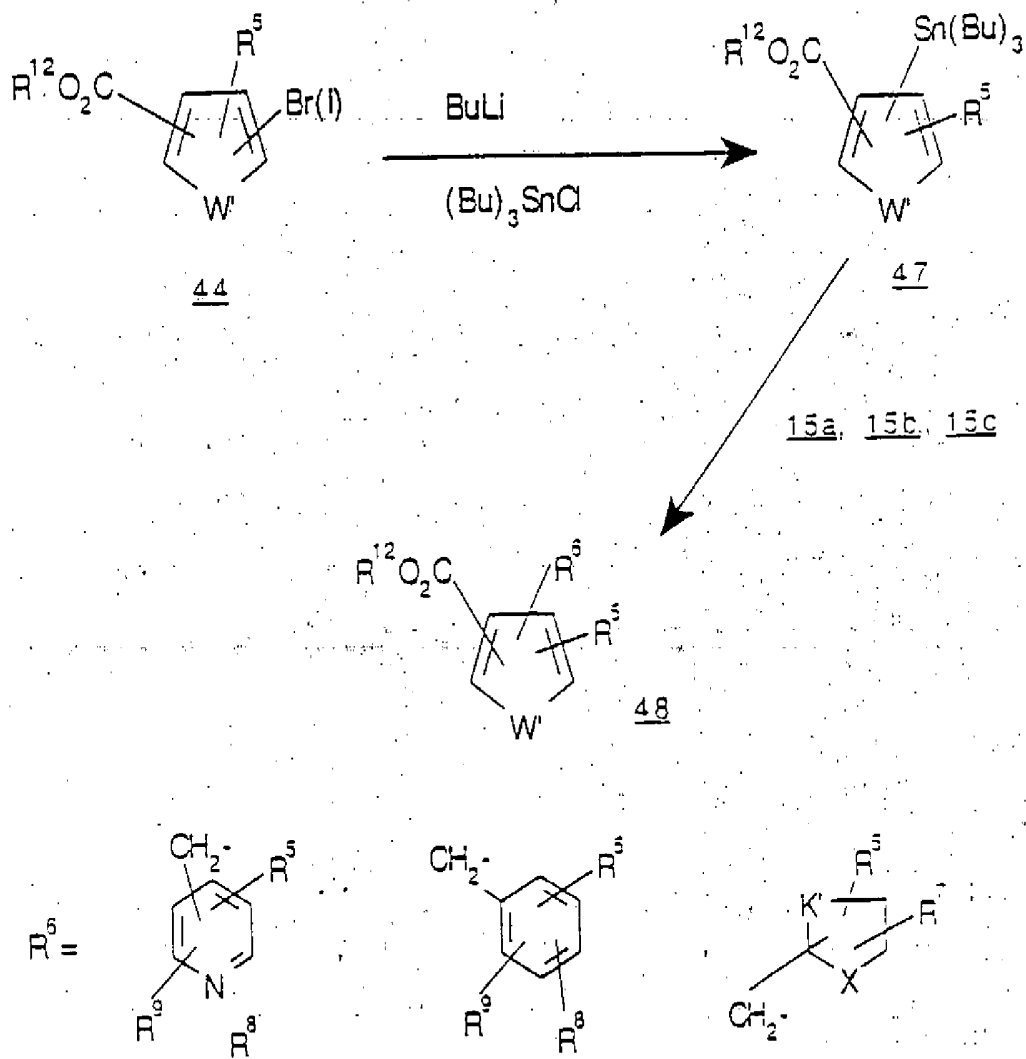
Jak je zřejmé ze schematu XVI, je možno reakcí bromovaných derivátů vzorce 39a a 39b s deriváty tributylcínů vzorce 13a, 13b a 13c získat deriváty vzorce 43a a 43b, v nichž spojovací jednotkou mezi dvěma aromatickými kruhy je methylenová skupina $-\text{CH}_2-$. Deriváty tributylcínů vzorce 13a, 13b a 13c lze připravit postupy, popsanými v literatuře.

S C H E M A XVII

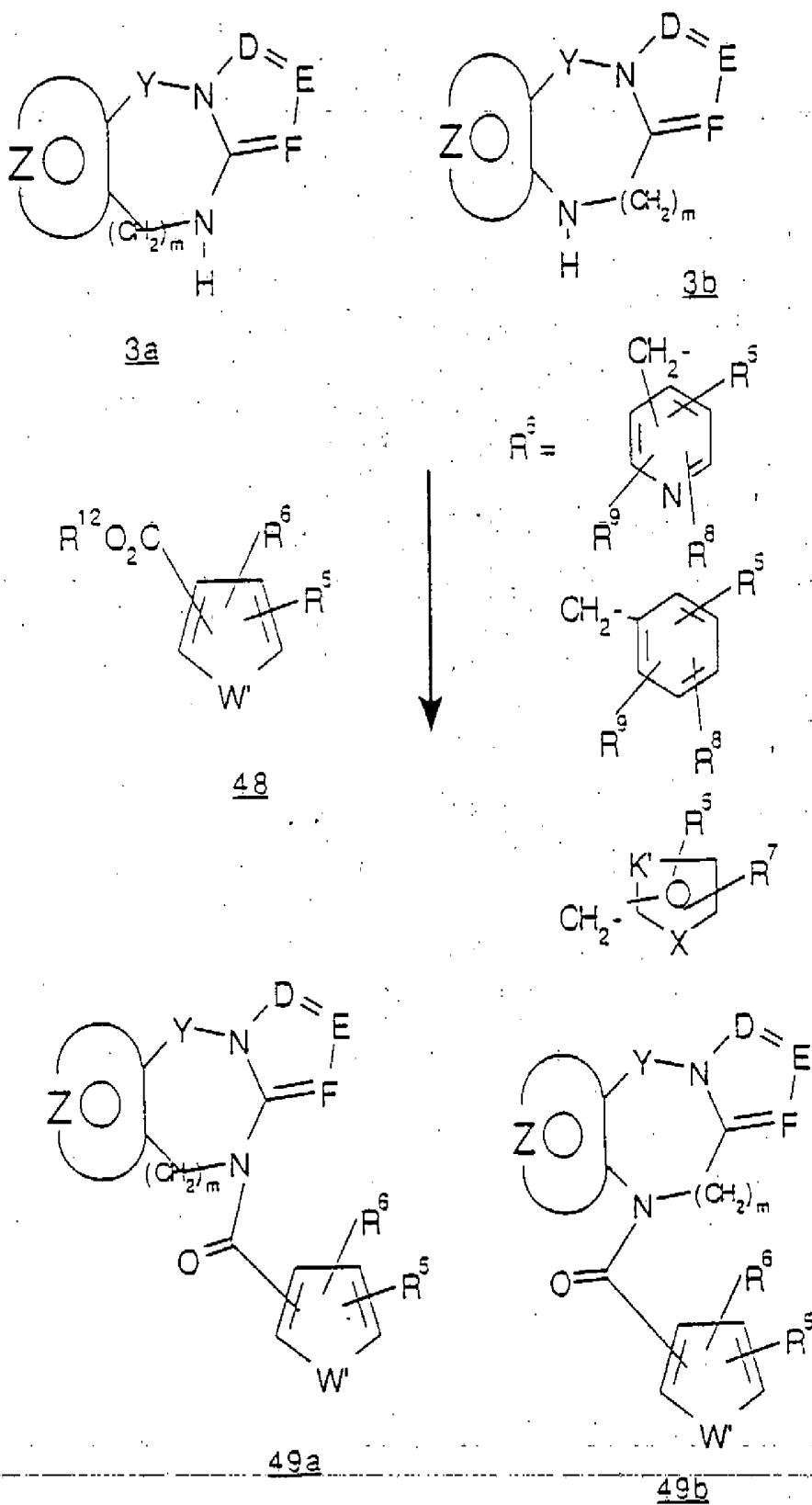


Tak jak je znázorněno v následujících schemech XVII a XVIII, je sloučeniny podle vynálezu možno připravit také reakcí sloučenin vzorce 44, v nichž W' , R^5 a R^{12} mají svrchu uvedený význam s deriváty tributylcínů vzorce 8a, 8b nebo 8c, kde R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , K a X mají svrchu uvedený význam. Reakcí se získají meziprodukty vzorce 45, v nichž R^6 má svrchu uvedený význam. Reakcí meziproduktů vzorce 45 s tricyklickými deriváty vzorce 3a a 3b, v nichž Z , Y , D , E , F a m mají svrchu uvedený význam, je možno získat produkty vzorce 46a a 46b.

S C H E M A X I X



SCHEMA XX



Sloučeniny podle vynálezu je možno připravit také způsoby, které jsou uvedeny ve schemech XIX a XX. Reakcí sloučenin vzorce 44, v nichž W' a R^5 mají svrchu uvedený význam a R^{12} má rovněž svrchu uvedený význam s butyllithiem a chloridem tributylcínů, je možno získat meziprodukty vzorce 47, které se nechají reagovat s deriváty vzorce 15a, 15b nebo 15c, v nichž jednotlivé obecné symboly mají svrchu uvedený význam, čímž se získají produkty vzorce 48, v nichž R^6 má svrchu uvedený význam. Reakcí sloučeniny vzorce 48 s tricyklickými deriváty vzorce 3a a 3b, v nichž jednotlivé obecné symboly mají svrchu uvedený význam, je možno připravit výsledné produkty vzorce 49a a 49b.

Praktické provedení vynálezu bude osvětleno následujícími příklady, které však nemají sloužit k omezení rozsahu vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Referenční příklad 1

10,11-dihydro-10-(4-jodbenzoyl)-5H-pyrolo[2,1-c][1,4]-benzodiazepin

Do míchaného roztoku 1,8 g 10,11-dihydro-5H-pyrolo-[2,1-c][1,4]benzodiazepinu a 3 ml triethylaminu ve 100 ml metylenchloridu se při teplotě 0°C přidá roztok 2,8 g 4-jodbenzoylchloridu ve 25 ml metylenchloridu.

Reakční směs se 4 hodiny míchá při teplotě místnosti, odpařuje se ve vakuu a zbytek se rozdělí do vody a chloroformu. Organický podíl se suší nad síranem sodným, filtruje se a zahustí odpařováním ve vakuu za vzniku hnědého zbytku, který se nechá krystalizovat ze směsi eteru a hexanu za vzniku 3,0 g požadovaného produktu:

Hmotové spektrum: 323(M+H).

Referenční příklad 2

10,11-dihydro-10-[4-(tributylstanyl)benzoyl]-5H-pyrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin

Směs 4,1 g 10,11-dihydro-10-(4-jodbenzoyl)-5H-pyrolo-[2,1-c][1,4]-benzodiazepinu, 200 mg tetrakis(trifenylfosfin)paladia (0), 11,6 g bis(tributyl)čínu a 4,0 g chloridu lithného ve 100 ml bezvodého dioxanu se 24 hodin refluxuje. Reakční směs se filtruje a zbytek se promyje dioxanem. Sloučené filtráty se odpaří ve vakuu za vzniku zbytku, který se po absorpci na sloupec silikagelu čistí chromatografií při eluci 30% roztokem

etylacetátu v hexanu. Vznikne 5,0 g pevné látky požadované sloučeniny.

Hmotové spektrum: 583(M+H).

Referenční příklad 3

2-(tributylstanyl)toluen

Do míchaného roztoku 3,4 g 2-bromtoluenu ve 100 ml bezvodého tetrahydrofuranu se při teplotě -78°C pomalu přidá 8 ml 2,5M roztoku butyllithia v hexanu. Reakční směs se 30 minut míchá a přidá se roztok 6,5 g tri-n-butylchloridu cínu ve 25 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se další 1 hodinu míchá, reakce se ukončí přidáním vody a extrahuje se eterem. Eterový extrakt se suší nad síranem sodným, filtruje se a filtrát se odpaří ve vakuu za vzniku 7,0 g zbytku.

Hmotové spektrum: 381(M+H).

Referenční příklad 4

1-(2-nitrofenyl)-1H-pyrolo-2-karboxaldehyd

Za stálého míchání se do roztoku 3,76 g 1-(2-nitrofenyl)pyrolu ve 20 ml N,N-dimethylformamidu při teplotě 0°C po kapkách přidá 3 ml oxychloridu fosforečného. Po 30 minutách míchání se reakční směs 1 hodinu zahřívá na teplotu 90°C , zchladí se na teplotu místnosti a přidá se drcený led. Přidáním 2N roztoku hydroxidu sodného se pH směsi upraví na pH 12 a vzniklá suspenze se filtru-

je, promyje se vodou a suší se za vzniku 5,81 g požadovaného produktu jako světle žluté pevné látky o teplotě tání 119-120°C.

Referenční příklad 5

4,5-dihydropyrol[1,2-a]chinoxalin

Do roztoku 1,0 g 1-(2-nitrofenyl)-1H-pyrol-2-karboxyaldehydu ve 40 ml etylalkoholu a 40 ml etylacetátu se v atmosféře argónu přidá 40 mg 10% roztoku paladia na aktivním uhlí. Reakční směs se 2 hodiny hydrogenuje při tlaku 0,28 MPa a následně se filtruje přes infusiorovou hlinku. Filtrát se zahustí ve vakuu, zbytek se rozpustí v eteru a přidá se hexan. Vznikne 0,35 g béžové pevné látky výsledné sloučeniny o teplotě tání 108-110°C.

Referenční příklad 6

N-(2-nitrobenzoyl)pyrol-2-karboxaldehyd

Do roztoku 5,6 g 2-pyrolkarboxaldehydu ve 40 ml tetrahydrofuranu, chlazeného v ledové lázni, se přidá 2,4 g 60% disperze hydridu sodného v minerálním oleji. Teplota reakční směsi se zvýší na 40°C, reakční směs se 20 minut míchá a během dalších 20 minut se po kapkách přidá 11,0 g 2-nitrobenzoylchloridu ve 20 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs míchá a chladí 45 minut, vlije se na směs ledové vody a eteru, a pak se filtruje. Filtrační koláč se promyje dalším eterem. Oddělí

se dva podíly filtrátu. Eterový podíl se suší a zahustí se ve vakuu za vzniku 10 g zbytku jako tmavého sirupu, který se rozetře s etanolem za vzniku krystalů, které se sbírají filtrací, promyjí se eterem a suší se za vzniku 3,2 g pevné látky o teplotě tání 95-99°C.

Referenční příklad 7

10,11-dihydro-5H-pyrol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5-on

V Parově hydrogenačním zařízení se v atmosféře vodíku 2 hodiny protřepává směs 1,5 g N-(2-nitrobenzoyl)pyrol-2-karboxaldehydu v 50 ml etylacetátu, 2 kapek koncentrované kyseliny chlorovodíkové a 0,3 g 10% roztoku paladia na aktivním uhlí. Reakční směs se filtruje přes infusiorovou hlinku a filtrát se zahustí ve vakuu za vzniku 1,0 g žlutého oleje. Zbytek se čistí po absorpci chromatografií na silné vrstvě při eluci směsí etylacetátu a hexanu v poměru 4:1 za vzniku 107 g olejovité pevné látky výsledné sloučeniny.

Referenční příklad 8

1-(2-nitrobenzoyl)-2-pyrolkarboxaldehyd

Do 5,56 g třikrát hexanem promyté 60% disperze hydridu sodného v minerálním oleji se v atmosféře argonu přidá 300 ml N,N-dimetylformamidu. Reakční směs se zchladí v ledové lázni a pomalu se přidá 13,2 g pyrol-2-karboxaldehydu. Reakční směs jako roztok se míchá dalších 10 minut, a pak se za stálého míchání pomalu přidá 30,0 g 2-nitrobenzylbromidu. Po ukončení adice se reakční směs



30 minut míchá, ledová lázeň se odstraní a reakční směs se 24 hodin míchá při teplotě místnosti. Po zahuštění ve vakuu vznikne zbytek, který se 1 hodinu míchá se směsí ledu a vody. Vzniklá pevná látka se sebere, suší se na vzduchu, a pak ve vakuu za vzniku 30,64 g požadovaného produktu jako žlutohnědé pevné látky o teplotě tání 128-132°C.

Referenční příklad 9.

10,11-dihydro-5H-pyrol[2,1-c][1,4]benzodiazepin

Směs 30,6 g 1-(2-nitrobenzyl)-2-pyrolkarboxaldehydu a 3,06 g 10% roztoku paladia na aktivním uhlí ve 400 ml etylacetátu a 400 ml etylalkoholu se 18 hodin hydrogeneje. Reakční směs se filtruje přes infusiorovou hliniku. Na filtrát se působí aktivním uhlím a znovu se filtruje přes infusiorovou hliniku. Po zahuštění filtrátu ve vakuu vznikne zbytek, který se rozpustí v metylenchloridu, který obsahuje etylalkohol. Roztok se nechá projít vrstvou silikagelu a vrstva se promyje roztokem hexanu a etylacetátu v poměru 7:1. Vznikne 16,31 g pevné látky výsledné sloučeniny o teplotě tání 145-148°C.

Referenční příklad 10

1-(o-nitrobenzyl)imidazol-2-karboxaldehyd

Do 2,0 g dvakrát pentanem promyté 60% disperze hydridu sodného v minerálním oleji se v atmosféře argonu přidá 110 ml N,N-dimetylfórmamidu. Během míchání a zevního

chlazení se přidá 4,80 g 2-imidazolkarboxaldehydu, a pak se chladicí lázeň. Malé zevní zahřívání způsobí vznik žlutého roztoku. Reakční směs se zchladí ledem a přidá se 10,8 g 2-nitrobenzylbromidu. Reakční směs se 18 hodin míchá při teplotě 0°C, těkavý podíl se odstraní ve vakuu a zbytek se míchá se směsí ledu a vody. Po filtraci se filtrační koláč se dostatečně promyje vodou, a pak se suší za odsávání. Po sušení vznikne 10,9 g pevné látky výsledné sloučeniny o teplotě tání 141-144°C.

Hmotové spektrum: 232 (MH+).

Referenční příklad 11

10,11-dihydro-5H-imidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin

Ve 150 ml horkého etylalkoholu se rozpustí 5,0 g 1-(o-nitrobenzyl)imidazo-2-karboxaldehydu, zchladí se na teplotu místnosti a filtruje se. Do filtrátu se přidá 0,5 g 10% roztoku paladia na aktivním uhlí a směs se 4 hodiny hydrogenuje při tlaku 0,336 MPa. Po přidání dalších 0,5 g 10% roztoku paladia na aktivním uhlí se směs 25 hodin hydrogenuje při tlaku 0,455 MPa. Směs se filtruje přes infusiorovou hlinku a filtrační koláč se promyje etylacetátem. Filtrát se odpařuje ve vakuu za vzniku zbytku, který se rozpustí v metylenchloridu. Na roztok se působí aktivním uhlím a směs se filtruje přes infusiorovou hlinku. Do filtrátu o teplotě varu se přidá hexan za vzniku 1,86 g krystalické pevné látky výsledné sloučeniny o teplotě tání 164-170°C.

Referenční příklad 12

10,11-dihydro-5H-imidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin

Do suspenze 4 mmol lithiualuminiumhydridu ve 20 ml bezvodého tetrahydrofuranu se přidá 1 mmol roztoku 10,11-dihydro-11-oxo-5H-imidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepinu a směs se 24 hodin refluxuje. Po zchlazení na teplotu 0°C se do směsi po kapkách přidá 0,12 ml vody a 6 ml 1N roztoku hydroxidu sodného. Reakční směs se extrahuje etylacetátem a rozpouštědlo se odstraní za vzniku požadovaného produktu jako pevné látky. Krystalizací ze směsi metylenchloridu a hexanu vzniknou krystaly o teplotě tání 164-170°C.

Referenční příklad 13

10-[(6-brom-3-pyridinyl)karbonyl]-10,11-dihydro-5H-pyrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin

Do roztoku 1,0 g 10,11-dihydro-5H-pyrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepinu a 10 ml triethylaminu v 50 ml dichlormetanu se v atmosféře argonu přidají 3 g 6-brompyridin-3-karbonylbromidu. Reakční směs se 16 hodin míchá při teplotě místnosti, a pak se vlije do 100 ml vody. Organický podíl se oddělí a promyje se 2% roztokem kyseliny chlorovodíkové, vodou a nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a suší se nad síranem sodným. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a vzniklý zbytek se po absorpci na silikagel čistí chromatografií při eluci směsí etylacetátu a hexanu. Vznikne pevná látka výsledného produktu.

Referenční příklad 14

9,10-dihydro-4H-furo-[2,3-e]pyrolo[1,2-a][1,4]diazepin

Do suspenze 4 mmol lithiualuminiumhydridu ve 25 ml bezvodého tetrahydrofuranu se přidá 1 mmol 9,10-dihydro-4H-furo-[2,3-e]pyrolo[1,2-a][1,4]diazepin-9-onu. Reakční směs se refluxuje 12 hodin a přes noc se nechá stát. Do reakční směsi se po kapkách přidá 0,12 ml vody, a pak se přidá 6 ml 1N roztoku hydroxidů sodného. Reakční směs se extrahuje etylacetátem a extrakt se suší nad síranem sodným. Podíl těkavých látek se odstraní ve vakuu za vzniku pevné látky výsledné sloučeniny.

Referenční příklad 15

9,10-dihydro-4H-furo-[2,3-e]pyrolo[1,2-a][1,4]diazepin
Roztok 1 mmol 4H-furo-[2,3-e]pyrolo[1,2-a][1,4]diazepinu a 0,2 g 10% roztoku paladia na aktivním uhlí v 10 ml etanolu se 18 hodin hydrogenuje. Reakční směs se filtruje přes infusiorovou hlinku a filtrát se odpaří ve vakuu za vzniku pevné látky výsledné sloučeniny.

Referenční příklad 16

10-[(6-jod-3-pyridinyl)karbonyl]-10,11-dihydro-5H-pyrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin

Do roztoku 1,0 g 10,11-dihydro-5H-pyrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepinu a 10 ml triethylaminu v 50 ml

dichlormetanu se v atmosféře argonu přidají 3,2 g 6-jodpyridin-3-karbonylchloridu. Reakční směs se 16 hodin míchá při teplotě místnosti, a pak se vlije do 100 ml vody. Organický podíl se oddělí a promyje se 2% roztokem kyseliny chlorovodíkové, vodou a nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a suší se nad síranem sodným. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a vzniklý zbytek se po absorpci na silikagel čistí chromatografií při eluci směsí etylacetátu a hexanu. Vznikne pevná látka výsledného produktu.

Referenční příklad 17

9,10-dihydro-4H-pyrolo-[1,2-a]thieno[2,3-e][1,4]diazepin:

Do směsi 7,0 g 9-oxo-9,10-dihydro-4H-pyrolo[1,2-a]-thieno[2,3-e][1,4]diazepinu ve 25 ml bezvodého tetrahydrofuranu se přidá 9 ml 10 M roztoku bor-dimetylsulfidu v tetrahydrofuranu. Reakční směs se refluxuje 6 hodin, roztok se zchladí na teplotu místnosti a po kapkách se přidá 25 ml metanolu. Těkavý podíl se odstraní ve vakuu a do vytvořeného zbytku se přidá 100 ml 2N roztoku hydroxidu sodného. Reakční směs se 5 hodin refluxuje a filtruje. Pevná látka se extrahuje dichlormetanem a extrakt se promyje 2N roztokem kyseliny citronové, vodou a suší se nad síranem sodným. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu za vzniku pevné látky výsledné sloučeniny.

Referenční příklad 18

4,10-dihydro-5H-pyrolo[1,2-a]thieno[3,2-e][1,4]diazepin
Do suspenze 7,0 g 5-oxo-4,5-dihydropyrolo[1,2-a]thieno-
[3,2-e][1,4]diazepinu ve 25 ml bezvodého tetrahydro-
furanu se přidá 9 ml 10M roztoku bor-dimetylsulfidu v
tetrahydrofuranu. Reakční směs se 6 hodin refluxuje,
roztok se zchladí na teplotu místnosti a po kapkách se
přidá 25 ml metanolu. Těkavý podíl se odstraní ve vakuu
a do vytvořeného zbytku se přidá 100 ml 2N roztoku
hydroxidu sodného. Reakční směs se 5 hodin refluxuje a
po filtraci se pevný podíl extrahuje dichlormetanem.
Extrakt se promyje 2N roztokem kyseliny citronové,
vodou a suší se nad síranem sodným. Rozpouštědlo se
odstraní za vzniku pevné látky výsledné sloučeniny.

Referenční příklad 19

5,6-dihydro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,5]benzodiazepin
Do směsi 7,0 g 5,6-dihydro-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-
[1,5]benzodiazepin-5-onu ve 25 ml tetrahydrofuranu se
přidá 9 ml 10M roztoku borandimetylsulfidu v tetra-
hydrofuranu. Reakční směs se 6 hodin refluxuje, roztok
se zchladí na teplotu místnosti a po kapkách se přidá
25 ml metanolu. Těkavý podíl se odstraní ve vakuu a do
vytvořeného zbytku se přidá 100 ml 2N hydroxidu sodné-
ho. Reakční směs se 5 hodin refluxuje a po zchlazení se
extrahuje dichlormetanem. Extrakt se promyje 2N rozto-
kem kyseliny citronové, vodou a suší se nad síranem
sodným. Rozpouštědlo se odstraní za vzniku pevné látky,

kteřá se po absorpci na silikagel čistí chromatografií za vzniku výsledné sloučeniny.

Referenční příklad 20

1-(2-nitrofenyl)-1H-pyrol-2-karboxaldehyd

V atmosféře argonu se hexanem promyje 4,7 g 60% disperze hydridu sodného v oleji, a pak se přidá se 200 ml bezvodého N,N-dimetylformamidu a směs se zchladí na teplotu 0°C. Do reakční směsi se po malých částech přidá 10,11 g pyrol-2-karboxyaldehydu. Směs se 10 minut míchá a po kapkách se přidá 15,0 g 1-fluor-2-nitrobenzenu. Po ukončení adice se reakční směs 16 hodin míchá při teplotě místnosti a směs se zahustí při teplotě 65°C ve vysokém vakuu. Do vytvořeného zbytku se přidá 400 ml dichlormetanu a směs se promyje 150 ml vody, 150 ml nasyceného roztoku chloridu sodného a suší se nad síranem sodným. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu za vzniku žluté pevné látky, ze které krystalizací ze směsi etylacetátu a hexanu v poměru 9:1 vznikne 17,0 g světle žlutých krystalů o teplotě tání 119-122°C.

Referenční příklad 21

4,10-dihydro-5H-pyrol[1,2-a]thieno[3,2-e][1,4]diazepin

Do ledově studené směsi 2,1 g pyrol-2-karboxylové kyseliny a 3,2 g metyl-3-aminothiofen-2-karboxylátu ve 40 ml bezvodého dichlormetanu se přidají 4 g N,N-dicyklohexylkarbodiimidu. Reakční směs se 3 hodiny míchá při teplotě místnosti a filtruje se. Filtrační koláč se

promyje dichlormetanem, a pak se dvakrát extrahuje 60 ml acetonu. Acetonový extrakt se zahustí dosucha za vzniku 0,8 g pevné látky o teplotě tání 214-218°C.

Do suspenze 1,19 g této sloučeniny ve 20 ml bezvodého tetrahydrofuranu se přidá 0,2 g 60% disperze hydridu sodného v oleji. Po vývoji vodíku se směs míchá a 4,5 hodiny refluxuje, pak se zchladí a vlije se do směsi ledu a vody. Pevná látka jako sraženina se oddělí filtrací a rozetře se s petroleterem (teplota varu 30-60°C) za vzniku 0,75 g pevné látky 4,10-dihydro-4,10-dioxo-5H-pyrolo[1,2-a]thieno[3,2-e][1,4]diazepinu o teplotě tání 280-290°C.

Do 1M roztoku diboranu v tetrahydrofuranu chlazeného ve směsi ledu a vody se přidá 0,362 g shora uvedené sloučeniny a směs se 65 hodin míchá při teplotě místnosti. Roztok se zahustí dosucha a do vytvořeného zbytku se přidá směs ledu a vody. Směs se okyselí ředěnou kyselinou chlorovodíkovou, míchá se, a pak se přivede na zásadité pH přidáním pevného hydrogenuhličitanu sodného. Reakční směs se filtruje za vzniku 0,223 g pevné látky jako pěny o teplotě tání 80-85°C.

Referenční příklad 22

10,11-dihydro-5H-1,2,4-triazolo[3,4-c][1,4]benzodiazepin

Směs 2,2 g 2-kyanoanilinu, 2,0 g metylbromacetátu a 1,3 g uhličitanu draselného ve 12 ml bezvodého N,N-dimethylformamidu se 40 minut zahřívá při teplotě 150-155°C.

Chlazená směs se vlije do směsi ledu a vody a směs se

filtruje za vzniku 2 g metyl-[N-(2-kyanofenyl)amino]-acetátu jako žluté pevné látky o teplotě tání 70-78°C.

Do roztoku 0,5 g metoxidu sodného v 50 ml metanolu se přidají 2,0 g této sloučeniny a reakční směs se v atmosféře vodíku 19 hodin protřepává za přítomnosti Raney-Ni jako katalyzátoru. Reakční směs se filtruje přes infusiorovou hlinku a filtrát se odpaří. Do vytvořeného zbytku se přidá voda a směs se filtruje za vzniku 2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-3-onu jako žluté pevné látky o teplotě tání 167-170°C.

Při teplotě 80-85°C se 15 minut míchá 1,6 g shora uvedené sloučeniny a 0,84 g sírníku fosforečného v 10 ml bezvodého pyridinu (sušeného nad hydroxidem draselným). Reakční směs se vlije do vody a 30 minut se míchá. Po filtraci vznikne 1,0 g 1,2,4,5-tetrahydro-3H-1,4-benzodiazepin-3-thionu jako žluté pevné látky o teplotě tání 150-153°C.

Směs 0,5 g této sloučeniny a 0,5 g N-formylhydrazinu v 6 ml bezvodého n-butanolu se 16 hodin refluxuje a rozpouštědlo se odstraní. Zbytek jako pryžovitá látka se rozetře se studenou vodou a směs se filtruje. Pevná látka se rozetře s acetonem za vzniku 0,19 g žluté pevné látky o teplotě tání 232-237°C.

Referenční příklad 23

4,5-dihydro-6H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,5]benzodiazepin

Směs 0,8 g 2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin-2-thionu a 0,80 g N-formylhydrazinu v 8 ml n-butanolu

se 18 hodin míchá a refluxuje. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a do vytvořeného zbytku jako pevné látky se přidá ledová voda. Reakční směs se filtruje za vzniku 0,312 g šedé pevné látky výsledné sloučeniny o teplotě tání 162-165°C.

Referenční příklad 24

4,5-dihydro-6H-imidazo[1,2-a][1,5]benzodiazepin

V parní lázni se 1,5 hodiny zahřívá směs 30 g kyseliny akrylové a 33 g o-fenylendiaminu. Chlazená černá směs se rozetře s ledovou vodou a vodný podíl se dekantuje. Do zbytku se přidá led a vodný roztok hydroxidu amoného. Reakční směs se extrahuje dichlormetanem a extrakt se zahustí dosucha. Vytvořený zbytek se rozetře s tetrachlormetanem a filtruje se. Olejovitá pevná látka se rozetře s malým množstvím etanolu za vzniku 9,7 g pevné látky. Rozetřením pevné látky s etylacetátem vznikne 2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin-2-on jako pevná látka o teplotě tání 75-107°C.

Při teplotě přibližně 80°C se 20 minut míchá 11,3 g shora uvedené sloučeniny a 5,9 g sirníku fosforečného v 70 ml bezvodého pyridínu. Reakční směs se vlije do vody a 30 minut se míchá. Po filtraci vznikne 8,6 g 2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepin-2-thionu jako pevné látky o teplotě tání 154-157°C.

Směs 0,70 g shora uvedené sloučeniny, 1,0 g aminoacetaldehyddimetylacetalu a 15 mg monohydrátu 4-metylbenzensulfonylové kyseliny v 6 ml bezvodého n-butanolu se 4 hodiny refluxuje a rozpouštědlo se

odstraní ve vakuu. Vzniklý zbytek se 55 minut refluxuje s 10 ml 3N roztoku kyseliny chlorovodíkové. Do chlazené směsi se přidá led a přidáním pevného hydrogenuhličitanu sodného se přivede na zásadité pH. Reakční směs se pak extrahuje dichlormetanem a extrakt se suší nad síranem sodným. Rozpouštědlo se odstraní za vzniku oranžového sirupu, který stáním tuhne. Olejovitá pevná látka se rozetře s acetonem za vzniku 0,185 g světle žluté pevné látky. t. tání 119-122°C.

Referenční příklad 25

etyléster kyseliny 1-(2-nitrofenyl)-2-pyrolactové

Do míchané směsi 1,88 g 1-(2-nitrofenyl)pyrolu, 4,80 g etyljodacetátu a 2,22 g $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ve 40 ml dimethylsulfoxidu se při udržování teploty směsi na teplotě místnosti použitím lázně studené vody po kapkách přidá 10 ml 30% roztoku peroxidu vodíku. Reakční směs se při teplotě místnosti míchá 1 den, a následně se přidá 2,4 g etyljodacetátu, 1,1 g $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ a 5 ml 30% roztoku peroxidu vodíku. Reakční směs se opět míchá při teplotě místnosti 1 den. Po zředění směsi vodou se extrahuje dietylerem a organický extrakt se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného a suší se nad síranem sodným. Rozpouštědlo se odstraní a 2,12 g zbytku se po absorpci na silikagel čistí chromatografií při eluci směsí etylacetátu a hexanu v poměru 1:4 za vzniku 0,30 g hnědé pryže výsledné sloučeniny.

Referenční příklad 26

6,7-dihydro-5H-pyrolo-[1,2-a][1,5]benzodiazepin-6-on

Do roztoku 0,8 mmol etylesteru kyseliny 1-(2-nitro-fenyl)-2-pyrolactové ve 3 ml etanolu se v lázni studené vody přidá roztok dihydrátu chloridu cínatého ($\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) ve 2 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové.

Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 5 hodin a zchladí se v ledové lázni. Pomalu se přidá nasycený roztok uhličitanu sodného za vytvoření pevné látky jako sraženiny, která se oddělí filtrací a promyje se vodou. Po extrakci etylacetátem se etylacetátový extrakt suší nad síranem sodným a rozpouštědlo se odstraní za vzniku 0,16 g pevné látky, která se rozetře s eterem za vzniku 0,11 g špinavě bílé pevné látky výsledné sloučeniny.

Referenční příklad 27

6,7-dihydro-5H-pyrolo-[1,2-a][1,5]benzodiazepin

Do roztoku 0,070 g 6,7-dihydro-5H-pyrolo-[1,2-a]-[1,5]benzodiazepin-6-onu ve 2 ml tetrahydrofuranu se přidá 0,45 ml 2,0 M roztoku diboran-dimetylsulfidu v tetrahydrofuranu. Reakční směs se 3 hodiny refluxuje, vlije se do vody a přivede se na bazické pH přidáním 2N roztoku hydroxidu sodného. Tetrahydrofuran se odstraní ve vakuu za vzniku vodné směsi, která se extrahuje dietyleterem. Extrakt se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného a suší se nad síranem sodným. Rozpouštědlo se odstraní za vzniku 0,065 g bezbarvého oleje, který vytváří při chromatografii na tenké vrstvě při

eluci směsí etylacetátu a hexanu v poměru 1:2 jedinou skvrnu.

R_f = 0,81

Referenční příklad 28

1-[2-nitro-5-(etoxykarbonyl)benzyl]pyrol-2-karboxaldehyd

Do míchané a v hexanu promyté 60% disperze 2,2 g hydridu sodného v oleji v tetrahydrofuranu se přidá při teplotě 0°C roztok 4,5 g pyrol-2-karboxaldehydu ve 25 ml tetrahydrofuranu. Po ukončení adice se pomalu v atmosféře dusíku přidá roztok 15 g etyl-4-nitro-3-brommetylbenzoátu ve 30 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Reakční směs se 8 hodin míchá při teplotě 20°C a reakce se ukončí opatrným přidáním vody. Reakční směs se extrahuje chloroformem, promyje se vodou a suší se nad síranem sodným. Po zahuštění ve vakuu vznikne 12 g požadovaného produktu jako pevné látky.

Hmotové spektrum: 349(M+H).

Referenční příklad 29

1-[2-nitro-4-(etoxykarbonyl)benzyl]pyrol-2-karboxaldehyd

Výsledná sloučenina se připraví podle postupu referenčního příkladu 28 za použití 3-nitro-4-brommetylbenzoátu. Vznikne 13,0 g pevné látky výsledné sloučeniny.

Hmotové spektrum: 349(M+H).

Referenční příklad 30

etyl 10,11 -dihydro-5H-pyrol[2,1-c][1,4]benzo-
diazepin-7-karboxylát

Roztok 10,0 g 1-[2-nitro-5-(etoxykarbonyl)benzyl]pyrol-
-2-karboxaldehydu ve 150 ml absolutního etanolu s
obsahem 1,0 g 10% roztoku paladia na aktivním uhlí se
16 hodin hydrogenuje při tlaku 0,28 MPa, a následně se
filtruje přes vrstvu infusiorové hlinky. Filtrát se
zahustí ve vakuu. Vznikne 5,5 g pevné látky výsledné
sloučeniny.

Hmotové spektrum: 255 (M+H).

Referenční příklad 31

etyl 10,11-dihydro-5H-pyrol[2,1-c][1,4]benzo-
diazepin-8-karboxylát

Podle postupu hydrogenace v referenčním příkladě 30 a
za použití 1-[2-nitro-4-(etoxykarbonyl)benzyl]pyrol-
-2-karboxaldehydu vznikne 5,0 g pevné látky výsledné
sloučeniny.

Hmotové spektrum: 255 (M+H).

Referenční příklad 32

4-[(4-metylfenyl)thio]benzoová kyselina

Při teplotě místnosti se v atmosféře dusíku 10 minut
míchá směs 6,0 g 4-merkaptotoluenu a 9,2 g t-butoxidu
draselného v 50 ml dimetylsulfoxidu. Přidá se 11,5 g
kyseliny 4-brombenzoové a 0,2 g kovové mědi. Reakční

směs se 16 hodin míchá při teplotě 210°C, pak se vlije na drcený led a filtruje se přes infusiorovou hlinku. Filtrát se okyselí kyselinou chlorovodíkovou na pH 2 a vzniklá pevná látka se sebere a promyje vodou a 60 ml petroleteru. Vznikne 8,5 g výsledné sloučeniny o teplotě tání 105-107°C.

Hmotové spektrum: 245 (M+H).

Referenční příklad 33

4-(fenylthio)benzoová kyselina

Podle postupu uvedeného v příkladě 32 a za použití 6,0 g merkaptobenzenu, 12,22 g t-butoxidu draselného a 13,15 g 4-brombenzoové kyseliny se připraví 12,0 g pevné látky požadované sloučeniny o teplotě tání 101-103°C.

Hmotové spektrum: 231 (M+H).

Referenční příklad 34

4-(fenylthio)benzoylchlorid

Roztok 2,0 g výsledné sloučeniny referenčního příkladu 33 ve 30 ml thionylchloridu se 40 minut refluxuje v atmosféře dusíku. Těkavý podíl se odpaří ve vakuu a zbytek se dvakrát odpaří s 30 ml tetrachlormetanem za vzniku požadovaného produktu jako zbytku, který se rozpustí ve 30 ml metylenchloridu a použije v následující přípravě.

Referenční příklad 35

4-[(4-metylfenyl)thio]benzoylchlorid

Podle postupu uvedeného v referenčním příkladě 34 a za použití 2,0 g výsledného produktu referenčního příkladu 32 a 30 ml thionylchloridu vznikne 2,16 g požadovaného produktu jako roztoku ve 30 ml metylenchloridu.

Referenční příklad 36

4-(benzoyl)benzoylchlorid

Podle postupu uvedeného v referenčním příkladě 34 a za použití 2,0 g 4-benzoylbenzoové kyseliny a 30 ml thionylchloridu vznikne požadovaný produkt jako roztok ve 30 ml metylenchloridu.

Referenční příklad 37

4-[(4-metylfenyl)sulfonyl]benzoylchlorid

Podle postupu uvedeného v referenčním příkladě 34 a za použití 2,0 g výsledného produktu referenčního příkladu 38 a 30 ml thionylchloridu vznikne požadovaný produkt jako roztok ve 30 ml metylenchloridu.

Referenční příklad 38

4-[(4-metylfenyl)sulfonyl]benzoová kyselina

V atmosféře dusíku se 16 hodin refluxuje a míchá směs 4,0 g výsledného produktu referenčního příkladu 32 a 11,3 g kyseliny m-chlorperbenzoové ve 100 ml chloroformu.

Reakční směs se vlije do vody a organický podíl se oddělí, promyje se 2N roztokem kyseliny chlorovodíkové a vodou. Organický podíl se suší nad síranem sodným a odpařuje se dosucha za vzniku 6,5 g nažloutlého oleje výsledné sloučeniny.

Referenční příklad 39

4-(fenylsulfonyl)benzoová kyselina

V atmosféře dusíku se 16 hodin refluxuje a míchá směs 7,0 g výsledného produktu referenčního příkladu 33 a 11,5 g kyseliny m-chlorperbenzoové v 80 ml chloroformu. Reakční směs se odpařuje ve vakuu a vzniklý zbytek se uvede do suspenze ve 200 ml ledové vody. Vzniklý nerozpustný podíl se oddělí a suší se ve vakuové peci při teplotě 60°C. Vznikne 7,2 g požadovaného produktu o teplotě tání 128-132°C.

Hmotové spektrum: 263 (M+H).

Referenční příklad 40

metylester 4-[(4-metylfenyl)sulfonyl]benzoové kyseliny

Roztok 6,5 g výsledného produktu referenčního příkladu 38 ve 200 ml metylalkoholu s obsahem několika kapek kyseliny sírové se 16 hodin refluxuje. Těkavý podíl se odstraní ve vakuu a do vytvořeného zbytku se přidá 150 ml ledové vody. Filtrací se sebere vzniklá pevná látka a promyje se 200 ml vody. Pevný podíl se suší 16 hodin ve vakuu při teplotě 60°C. Vznikne 3,5 g bílé vločkovité látky.

Hmotové spektrum: 291,1(M+H); 313,1(M+Na).

Referenční příklad 41

4-[(4-metylfenyl)sulfonyl]benzoová kyselina

Reakční směs 2,5 g výsledné sloučeniny referenčního příkladu 40 se rozpustí v 60 ml směsi vody a metanolu v poměru 1:1 s 20 ml 5% roztoku hydroxidu sodného, a pak se míchá 8 hodin při teplotě místnosti. Těkavý podíl se odpaří ve vakuu za vzniku zbytku, který se míchá v 50 ml ledové vody a okyselí se přidáním přibližně 20 ml 10N roztoku kyseliny chlorovodíkové. Vytvořená pevná látka se sebere, promyje se 200 ml vody a suší se ve vakuu při teplotě 60°C za vzniku 2,0 g požadovaného produktu.

Hmotové spektrum: 277(M+H).

Referenční příklad 42

4-[(4-metylfenyl)sulfonyl]benzoylchlorid

Reakční směs 2,0 g výsledného produktu referenčního příkladu 41 a 30 ml thionylchloridu se 45 minut pod dusíkem zahřívá na teplotu 45°C. Těkavý podíl se odstraní ve vakuu za vzniku zbytku, který se odpaří s toluenem a tetrachlormetanem. Vzniklý zbytek se rozpustí ve 30 ml metylenchloridu za vzniku produktu, který se použije v následujícím příkladě.

Referenční příklad 43

etyléster kyseliny 4'-(2-propenyloxy)-[1,1'-bifenyl]-
-4-karboxylové

Ve 100 ml acetonu se pod dusíkem rozpustí 10,0 g
etylésteru 4'-hydroxy-[1,1'-bifenyl]-4-karboxylové
kyseliny, a pak se přidá 8,02 g alylbromidu. Za stálého
míchání se přidá 15,0 g uhličitanu draselného a reakční
směs se 16 hodin refluxuje. Reakční směs se zchladí na
0°C, vlije se do 200 ml směsi ledu a vody a extrahuje
se třikrát 150 ml chloroformu. Sloučené extrakty se
promyjí 1N roztokem kyseliny chlorovodíkové a vodou a
suší se nad síranem sodným. Po odpařování ve vakuu
vznikne 12,0 g požadovaného produktu o teplotě tání
89-92°C. Hmotové spektrum: 283(M+H).

Referenční příklad 44

kyselina 4'-(2-propenyloxy)-[1,1'-bifenyl]-
-4-karboxylová

Při teplotě místnosti se 4 hodiny míchá směs 6,0 g
výsledné sloučeniny referenčního příkladu 43 v 60 ml
etanolu a 30 ml 5N roztoku hydroxidu sodného. Směs se
vlije do 200 ml ledové vody, okyselí se kyselinou chlo-
rovodíkovou, třikrát se extrahuje 150 ml chloroformu a
promyje se nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sod-
ného a vodou. Organický podíl se suší nad síranem
sodným a odpařuje se ve vakuu za vzniku 4,4 g pevné
látky výsledné sloučeniny o teplotě tání 360°C.

Hmotové spektrum: 255. (M+H).

Referenční příklad 45

4'-(2-propenyloxy)-[1,1'-bifenyl]-4-karbonylchlorid

Pod dusíkem se 45 minut refluxuje směs 9,0 g výsledné sloučeniny referenčního příkladu 44 ve 45 ml thionylchloridu. Těkavý podíl se dvakrát odpaří ve vakuu za vzniku zbytku, který se dvakrát odpařuje ve vakuu z 30 ml tetrachlormetanu. Zbytku se rozpustí ve 30 ml metylenchloridu a vzniklý produkt se použije v syntéze následujícího příkladu.

Referenční příklad 46

tributyl-[2-(trifluormetyl)fenyl]cínan

V lázni suchého ledu a acetonu se pod dusíkem chladí roztok 10,0 g 2-bromtrifluormetylbenzenu ve 100 ml tetrahydrofuranu. Do chlazeného roztoku se stříkačkou po kapkách přidá 30,6 ml 1,6 M roztoku butyllithia. Po 1 hodině míchání se po kapkách přidá 15,9 g chloridu tributylcínu ve 30 ml tetrahydrofuranu. Po několika hodinách míchání se reakce ukončí přidáním 20 ml vody. Směs se 20 minut míchá, třikrát se extrahuje 100 ml chloroformu, organický podíl se filtruje přes infusiorovou hlinku a filtrát se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou. Organický podíl se suší nad síranem sodným a odpařuje se ve vakuu za vzniku 16,8 g požadovaného produktu.

Hmotové spektrum: 379,1.

Referenční příklad 47

2-(tributylstanyl)pyridin

V lázni suchého ledu a acetonu se pod dusíkem chladí roztok 10,0 g 2-brompyridinu ve 100 ml tetrahydrofuranu. Do chlazeného roztoku se stříkačkou po kapkách přidá 47,0 ml 1,6 M roztoku butyllithia. Po 1 hodině míchání se po kapkách přidá 24,7 g chloridu tributylcínu ve 30 ml tetrahydrofuranu. Po 1 hodině míchání se reakce ukončí přidáním 20 ml vody, a následně 100 ml vody. Směs se 20 minut míchá, třikrát se extrahuje 100 ml chloroformu, organický podíl se filtruje přes infuzíorovou hlinku a filtrát se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou. Organický podíl se suší nad síranem sodným a odpařuje se ve vakuu za vzniku 21,2 g požadovaného produktu.

Hmotové spektrum: 379,1.

Referenční příklad 48

2-(tributylstanyl)thiazol

V lázni suchého ledu a acetonu se pod dusíkem chladí roztok 10,0 g 2-bromthiazolu v 50 ml tetrahydrofuranu. Do chlazeného roztoku se stříkačkou po kapkách přidá 36,6 ml 1,6 M roztoku butyllithia. Po 1 hodině míchání se po kapkách přidá 29,8 g chloridu tributylcínu ve 20 ml tetrahydrofuranu. Po 1 hodině míchání se reakce ukončí přidáním 20 ml vody, a následně se přidá 50 ml vody. Směs se 20 minut míchá a třikrát se extrahuje 60

ml chloroformu. Organický podíl se suší nad síranem sodným a odpařuje se ve vakuu za vzniku 11,7 g požadovaného produktu.

Referenční příklad 49

10-[(6-chlor-3-pyridinyl)karbonyl]-10,11-dihydro-5H-pyrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin

Do roztoku 1,0 g 10,11-dihydro-5H-pyrolo[2,1-c]-[1,4]benzodiazepinu v 50 ml bezvodého metylenchloridu a 7 ml triethylaminu se v atmosféře dusíku přidá 1,43 g 6-chlorpyridin-3-karbonylchloridu. Reakční směs se 16 hodin míchá při teplotě místnosti, a pak se vlije do 100 ml vody. Organický podíl se oddělí a promyje se 2% roztokem kyseliny chlorovodíkové, vodou a nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a suší se nad síranem sodným. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a vzniklý zbytek se po absorpci na sloupec silikagelu čistí chromatografií při eluci gradientem poměrů od 7:1 do 1:1 směsi etylacetátu a hexanu. Vznikne 1,76 g nažloutlé krystalické pevné látky výsledného produktu. Hmotové spektrum: 324 (M+H).

Referenční příklad 50

4,5-dihydro-4,4-dimethyl-2-(2-thienyl)oxazol

Do roztoku 25,0 g 12-thiofenkarboxylchloridu ve 125 ml metylenchloridu se při udržování teploty pod 20°C po kapkách přidá roztok 30,4 g 2-amino-2-metyl-1-propanolu

ve 125 ml metylenchloridu. Reakční směs se při teplotě místnosti 2 hodiny míchá a promyje se vodou. Organický podíl se suší nad síranem hořečnatým a odpařuje se ve vakuu za vzniku zbytku, který se uvede do suspenze v metylenchloridu a po kapkách se přidá 67,7 g thionylchloridu, přičemž teplota se udržuje pod 30°C. Po 18 hodinách míchání při teplotě místnosti se těkavý podíl se odpaří ve vakuu za vzniku zbytku, který se rozpustí ve vodě. Vodný roztok se přivede na zásadité pH přidáním 1N roztoku hydroxidu sodného a extrahuje se eterem. Organický podíl se suší nad síranem hořečnatým a zahustí se ve vakuu za vzniku 31,1 g nažloutlého oleje výsledné sloučeniny.

Referenční příklad 51

4,5-dihydro-4,4-dimetyl-2-[3-(tributylstanyl)-
-(2-thienyl)oxazol

Do roztoku 5,0 g 4,5-dihydro-4,4-dimetyl-2-(2-thienyl)-oxazolu ve 20 ml eteru se pod dusíkem a při teplotě -70°C po kapkách přidá za stálého míchání 18,75 ml butyllithia. Reakční směs se 15 minut míchá při teplotě 70°C a 30 minut při teplotě 0°C. Reakční směs se zchladí na teplotu -70°C a přidá se 10,0 g chloridu tributylcínu. Reakční směs se ukončí přidáním vody a extrahuje se eterem. Organický podíl se dvakrát promyje 100 ml vody, suší se a odpařuje se ve vakuu za vzniku 17,4 g zbytku, který se po absorpci na silikagel čistí

chromatografií při eluci směsí hexanu a etylacetátu v poměru 7:1. Vznikne 12,4 g nažloutlého oleje, který se použije v příkladě 19.

Hmotové spektrum: 472 (M+H).

Referenční příklad 52

4-(4-metylfenoxy)benzoová kyselina

V atmosféře dusíku se do roztoku 4,36 g 4-metylfenolu v 70 ml bezvodého dimetylsulfoxidu za stálého míchání přidá 9,0 g t-butoxidu draselného. Po 15 minutách míchání se přidá 0,1 g kovové mědi, a pak 10,0 g 4-jodbenzoové kyseliny. Reakční činidla se 18 hodin míchají při teplotě 210°C pod dusíkem. Zchlazená reakční směs se dvakrát extrahuje 900 ml chloroformu a zbývající vodná fáze se okyselí během chlazení v ledové lázni přidáním 2N roztoku kyseliny chlorovodíkové na pH 3. Vznikne 8,1 g požadovaného produktu.

Hmotové spektrum: 229,0 (M+H).

Referenční příklad 53

4-(4-metylfenoxy)benzoylchlorid

Do roztoku 2,0 g 4-(4-metylfenoxy)benzoové kyseliny ve 30 ml metylenchloridu se přidá 1,67 g oxalylchloridu a reakční směs se 30 minut míchá a zahřívá pod refluxem v atmosféře dusíku. Po odpaření ve vakuu vznikne zbytek, který se dvakrát odpařuje 30 ml tetrachlormetanu.

Referenční příklad 54

4-(4-propylfenyl)benzoylchlorid

Směs 2,0 g 4-(4-propylfenyl)benzoové kyseliny a 3 ml thionylchloridu se 45 minut míchá a zahřívá pod refluxem. Reakční směs se odpařuje ve vakuu za vzniku zbytku, který se dvakrát odpařuje z 50 ml tetrachlormetanu. Vznikne zbytek, který se rozpustí v metylenchloridu.

Referenční příklad 55

metylester kyseliny 6-hydroxynikotinové

Při teplotě 0-5°C se 30 minut nechá probublávat plynná kyselina chlorovodíková 500 ml metylalkoholu. Roztok se nechá ohřát na teplotu místnosti a přidá se 50 g kyseliny 6-hydroxynikotinové. Reakční směs se 2 dny refluxuje a míchá. Ve vakuu se odstraní metylalkohol a zbytek se uvede do suspenze ve 200 ml vody a vlije se do 300 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Filtrací se oddělí nerozpustné krystaly, promyjí se 500 ml vody a suší se ve vakuu při teplotě 60°C za vzniku 53,9 g požadovaného produktu.

Referenční příklad 56

o-triflát metyl-6-hydroxypyridin-3-karboxylátu

Pod dusíkem se chladí na teplotu 0°C roztok 8,0 g pyridinu a 5,0 g metylesteru kyseliny 6-hydroxynikotonové v 50 ml metylenchloridu. Během chlazení se

přidá 22,0 g anhydridu kyseliny trifluorsulfonové. Reakční směs se zahřívá pod refluxem 16 hodin, odpařuje se ve vakuu za vzniku zbytku, který se míchá s 200 ml ledové vody. Oddělí se pevný podíl, který se suší ve vakuové peci při teplotě 30°C za vzniku 7,0 g požadovaného produktu.

Referenční příklad 57

2-(tributylstanyl)thiofen

Do chlazeného roztoku 8,4 g thiofenu ve 200 ml eteru o teplotě 0°C se pod dusíkem za stálého míchání přidá stříkačkou po kapkách 48,0 g butyllithia. Po 1 hodině míchání se reakční směs zchladí na teplotu -78°C a po kapkách se stříkačkou přidá 35,0 ml chloridu tributylcínu. Po 30 minutách míchání při teplotě místnosti se reakce ukončí přidáním 60 ml vody. Směs se vlije na drcený led a třikrát se extrahuje 200 ml eteru. Organický podíl se suší a odpařuje ve vakuu za vzniku 46,2 g zbytku jako požadovaného produktu.

Referenční příklad 58

metyl-6-(2-thienyl)pyridin-3-karboxylát

Pod dusíkem se 16 hodin za přítomnosti tetrakis(trifenylfosfin)paladia (0) míchá a zahřívá pod refluxem roztok 2,0 g o-triflátu metyl-6-hydroxypyridin-3-karboxylátu a 5,23 g 2-(tributylstanyl)thiofenu v 50 ml bezvodého toluenu. Reakční směs se zředí 50 ml chloroformu a filtruje se přes vrstvu infusiorové

hlínky. Filtrát se odpaří ve vakuu za vzniku zbytku, který se dvakrát extrahuje a dekantuje 100 ml směsi eteru a petroleteru v poměru 1:1. Sloučené extrakty se odapří ve vakuu za vzniku 1,6 g požadovaného produktu.

Referenční příklad 59

6-(2-thienyl)pyridin-3-karboxylová kyselina

Pod dusíkem se 16 hodin míchá při teplotě místnosti roztok 2,0 g metyl-6-(2-thienyl)pyridin-3-karboxylátu ve 100 ml metylalkoholu a 50 ml 5N roztoku hydroxidu sodného. Reakční směs odpařuje ve vakuu asi na jednu čtvrtinu objemu, a pak se zředí 150 ml studené vody. Přidáním kyseliny octové se směs okyselí na pH 4 a sebere se požadovaný produkt jako bílá látka, která se promyje 400 ml studené vody při dosažení neutrálního pH. Pevná látka se promyje 50 ml petroleteru a suší se ve vakuu při teplotě 40°C za vzniku požadovaného produktu.

Referenční příklad 60

6-(2-thienyl)pyridin-3-karbonylchlorid

Reakční směs 1,8 g 6-(2-thienyl)pyridin-3-karboxylové kyseliny v 50 ml thionylchloridu se 1 hodinu refluxuje za nepřístupu vody. Po odpařování reakční směsi dosucha a jejím následném odpařování z 50 ml tetrachlormetanu vznikne zbytek, který se rozpustí v 60 ml metylenchloridu a použije pro následující syntézu.

Příklad 1

10,11-dihydro-10-[4-(2-thienyl)benzoyl]-5H-
-pyrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin

Směs 1,64 g 10,11-dihydro-10-(4-jodbenzoyl)-5H-pyrolo-
[2,1-c][1,4]benzodiazepinu, 200 mg tetrakis(tri-
fenylfosfin)paladia(0) a 1,9 g 2-tri-n-butylstanyl-
thiofenu ve 200 ml toluenu se 16 hodin refluxuje v
atmosféře dusíku. Reakční směs se odpaří ve vakuu za
vzniku zbytku, který se po absorpci na sloupec
silikagelu čistí chromatografií při eluci směsí
etylacetátu a hexanu v poměru 5:1. Vznikne 1,2 g pevné
látky požadované sloučeniny.

Hmotové spektrum: 371 (M+H).

Příklad 2

10,11-dihydro-10-[4-(2-nitrofenyl)benzoyl]-5H-
-pyrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin

Směs 3,0 g 10,11-dihydro-10-[4-(tributylstanyl)benzo-
yl]-5H-pyrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepinu, 200 mg tetra-
kis(trifenylfosfin)paladia(0) a 2,0 g 1-brom-2-nitro-
benzenu ve 200 ml toluenu se 16 hodin refluxuje.

Reakční směs se filtruje a filtrát se odpaří ve vakuu
za vzniku zbytku, který se po absorpci na sloupec
silikagelu čistí chromatografií při eluci 30% roztokem
etylacetátu v hexanu. Vznikne 1,2 g pevné látky
požadované sloučeniny.

Hmotové spektrum: 410 (M+H).

Příklad 3

10,11-dihydro-10-[4-(3,5-difluorfenyl)benzoyl]-5H-
-pyrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin

Směs 1,5 g 10,11-dihydro-10-[4-(tributylstanyl)-
benzoyl]-5H-pyrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepinu, 200 mg
tetrakis(trifenylfosfin)paladia(0) a 1 ml 3,5-difluor-
-1-brombenzenu ve 200 ml toluenu se 16 hodin refluxuje.
Reakční směs se filtruje a filtrát se odpaří ve vakuu
za vzniku zbytku, který se po absorpci na sloupec
silikagelu čistí chromatografií při eluci 30% roztokem
etylacetátu v hexanu. Vznikne 700 mg pevné látky
požadované sloučeniny.

Hmotové spektrum: 401 (M+H).

Příklad 4

10,11-dihydro-10-[4-(fenyletynyl)-5H-pyrolo[2,1-c]-
[1,4]benzodiazepin

Směs 2,0 g 10,11-dihydro-10-(4-jodbenzoyl)-5H-pyrolo-
[2,1-c][1,4]benzodiazepinu, 200 mg chloridu paladnatého
a 1,0 g fenylacetyleny ve 250 ml acetonitrilu se 4 hodin
refluxuje. Reakční směs se chladí na teplotu místnosti,
žlutá krystalická pevná látka se sebere, suší a nechá
se krystalizovat z metylalkoholu. Vznikne 1,2 g
požadované sloučeniny.

Hmotové spektrum: 389 (M+H).

Příklad 5

10,11-dihydro-10-[4-(2-metylfenyl)benzoyl]-5H-
-pyrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin

Směs 2,0 g 10,11-dihydro-10-(4-jodbenzoyl)-5H-pyrolo-
[2,1-c][1,4]benzodiazepinu, 200 mg tetrakis(trifenyl-
fosfin)paladia(0) a 3,0 g 2-(tributylstanyl)toluenu ve
200 ml toluenu se 16 hodin refluxuje. Reakční směs se
odpaří ve vakuu za vzniku zbytku, který se po absorpci
na sloupec silikagelu čistí chromatografií při eluci
30% roztokem etylacetátu v hexanu. Vznikne 1,0 g pevné
látky požadované sloučeniny.

Hmotové spektrum: 379 (M+H).

Příklad 6

10,11-dihydro-3-[(dimethylamino)metyl]-10-[4-(2-
-thienyl)benzoyl]-5H-pyrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin

Směs 400 mg 10,11-dihydro-10-[4-(2-thienyl)benzoyl]-
-5H-pyrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepinu, 10 ml 40% roztoku
formalinu a 10 ml 40% roztoku N,N-dimethylaminu v 50 ml
směsi tetrahydrofuranu a metylalkoholu v poměru 1:1 se
3 hodiny zahřívá pod refluxem. Reakční směs se odpaří
ve vakuu za vzniku zbytku, který se extrahuje chloro-
formem, promyje se vodou a suší se nad síranem sodným.
Po filtraci a odpaření filtrátu ve vakuu vznikne zby-
tek, který se po absorpci na silikagel čistí chromato-
grafií při eluci 30% roztokem etylacetátu v hexanu.
Vznikne 300 mg pevné látky výsledné sloučeniny.

Hmotové spektrum: 428 (M+H).

Příklad 7

5-([1,1'-bifenyl]-4-ylkarbonyl)-5,10-dihydro-4H-pyrazol[5,1-c][1,4]benzodiazepin

Do míchaného roztoku 185 mg 5,10-dihydro-4H-pyrazol[5,1-c][1,4]benzodiazepinu v 50 ml metylenchloridu, který obsahuje 2,0 ml triethylaminu, se pomalu při teplotě místnosti přidá roztok 300 mg 4-bifenylkarbonylchloridu v 10 ml metylenchloridu. Reakční směs se 16 hodin míchá při teplotě místnosti a odpařuje se ve vakuu za vzniku zbytku, který se extrahuje chloroformem, promyje se vodou a suší se nad síranem sodným. Po filtraci a odpaření filtrátu ve vakuu vznikne zbytek, který se po absorpci na silikagel čistí chromatografií při eluci 30% roztokem etylacetátu v hexanu. Vznikne 250 mg pevné látky výsledné sloučeniny.

Hmotové spektrum: 366 (M+H).

Příklad 8

10,11-dihydro-10-[[2'-(trifluormetyl)-[1,1'-bifenyl]-4-yl]karbonyl-5H-pyrol[2,1-c][1,4]benzodiazepin

Do roztoku 2,0 g 10,11-dihydro-10-(4-jodbenzoyl)-5H-pyrol[2,1-c][1,4]benzodiazepinu a 4,2 g m-trifluormetyltributylcínu ve 100 ml toluenu a 30 ml N,N-dimethylformamidu se v atmosféře dusíku přidá 0,5 g tetrakis(trifenylfosfin)paladia a vytvořená reakční směs se 12 hodin zahřívá na teplotu 120°C. Toluén se odpaří ve vakuu a zbytek jako olej se zředí 50 ml chloroformu a

filtruje se přes infusiorovou hlinku. Filtrát se třikrát promyje 50 ml vody, suší se nad síranem sodným a odpařuje se ve vakuu za vzniku zbytku, který se po absorpci na silikagel čistí chromatografií při eluci gradientem poměru od 7:1 do 1:1 směsi etylacetátu a hexanu. Vznikne 1,75 g pevné látky výsledné sloučeniny o teplotě tání 138-141°C.

Hmotové spektrum: 433,4 (M+H); 455,4 (M+Na).

Příklad 9

10,11-dihydro-10-[4-(2-pyridinyl)benzoyl]-5H-pyrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin

Do roztoku 2,0 g 10,11-dihydro-10-(4-jodbenzoyl)-5H-pyrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepinu a 4,39 g 2-[(tri-n-butyl)stanyl]pyridinu v 30 ml toluenu se v atmosféře dusíku přidá 0,2 g tetrakis(trifenylfosfin)paladia a vytvořená reakční směs se 16 hodin zahřívá na teplotu 120°C. Po odpaření toluenu ve vakuu se zbytek jako olej zředí 50 ml chloroformu a promyje se vodou. Suší se nad síranem sodným, filtruje se přes infusiorovou hlinku a odpařuje se ve vakuu za vzniku zbytku, který se po absorpci na silikagel čistí chromatografií při eluci gradientem poměrů od 7:1 do 1:1 směsi etylacetátu a hexanu. Vznikne 1,44 g pevné látky výsledné sloučeniny o teplotě tání 170-172°C.

Hmotové spektrum: 366,1 (M+H); 388,1 (M+Na).

Příklad 10

10,11-dihydro-10-[4-(2-thiazolyl)benzoyl]-5H-pyrolo-
[2,1-c][1,4]benzodiazepin

Do roztoku 1,1 g 10,11-dihydro-10-(4-jodbenzoyl)-5H-pyrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepinu a 1,49 g 2-(tributylstanyl)thiazolu (referenční příklad 48) v 50 ml toluenu se v atmosféře dusíku přidá 0,2 g tetrakis-(trifenylfosfin)paladia a vytvořená reakční směs se 16 hodin zahřívá na teplotu 120°C. Toluén se odpaří ve vakuu a zbytek se po absorpci na silikagel čistí chromatografií při eluci gradientem poměrů od 7:1 do 1:1 směsi etylacetátu a hexanu. Vznikne 0,62 g pevné amorfni látky výsledné sloučeniny.

Hmotové spektrum: 372,3 (M+H); 395,3 (M+Na).

Příklad 11

10,11-dihydro-10-[4-[(4-metylfenyl)thio]benzoyl]-5H-pyrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin

Do roztoku chlazeného na teplotu 0°C 1,0 g 10,11-dihydro-5H-pyrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepinu v 50 ml bezvodého metylenchloridu se pod dusíkem po kapkách přidá roztok 2,50 g 4-[(4-metylfenyl)thio]benzoylchloridu ve 30 ml metylenchloridu. Přidá se 5,0 ml triethylaminu a reakční směs se 16 hodin míchá při teplotě místnosti. Po zředění 50 ml chloroformu a promyje se 50 ml vody, 50 ml 2N roztokem kyseliny chlorovodíkové, 50 ml vody, 50 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 50 ml vody. Organický

podíl se suší nad síranem sodným a vzniklý zbytek se po absorpci na silikagel čistí chromatografií při eluci gradientem poměrů od 7:1 do 3:1 směsi etylacetátu a hexanu. Vznikne 1,96 g pevné látky výsledné sloučeniny. Hmotové spektrum: 411,2 (M+H); 433,2 (M+Na).

Příklad 12

10,11-dihydro-10-[4-fenylsulfonyl]benzoyl]-5H-pyrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin

Do roztoku chlazeného na teplotu 0°C 1,0 g 10,11-dihydro-5H-pyrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepinu ve 30 ml bezvodého metylenchloridu se pod dusíkem po kapkách přidá roztok 1,82 g 4-(fenylsulfonyl)benzoylchloridu ve 30 ml metylenchloridu. Přidá se 7,0 ml triethylaminu a reakční směs se 16 hodin míchá při teplotě místnosti. Po zředění 50 ml chloroformu se reakční směs promyje 50 ml vody, 50 ml 2N roztokem kyseliny chlorovodíkové, 50 ml vody, 50 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 50 ml vody. Organický podíl se suší nad síranem sodným a vzniklý zbytek se po absorpci na silikagel čistí chromatografií při eluci gradientem poměrů od 7:1 do 3:1 směsi etylacetátu a hexanu. Vznikne 2,2 g pevné látky výsledné sloučeniny.

Hmotové spektrum: 429,2 (M+H); 451,2 (M+Na).

Příklad 13

10,11-dihydro-10-[4-[(4-metylfenyl)sulfonyl]benzoyl]-
-5H-pyrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin

Směs 2,13 g [4-[(4-metylfenyl)sulfonyl]benzoylchloridu
(referenční příklad 42) a 1,0 g 10,11-dihydro-5H-
pyrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepinu ve 30 ml bezvodého
metylenchloridu, která obsahuje 7 ml triethylaminu, se
pod dusíkem 16 hodin míchá. Po zředění 7 ml chloroformu
se směs promyje 2N roztokem kyseliny chlorovodíkové,
vodou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a
vodou. Organický podíl se suší nad síranem sodným a
vzniklý zbytek se po absorpci na silikagel čistí
chromatografií při eluci gradientem poměrů od 7:1 do
3:1 směsi etylacetátu a hexanu. Vznikne 1,3 g pevné
látky výsledné sloučeniny.

Hmotové spektrum: 443,2 (M+H); 465,2 (M+Na).

Příklad 14

10,11-dihydro-10-[[4'-(2-propenyloxy)[1,1'-bifenyl]-
4-yl]karbonyl]-5H-pyrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin

Do roztoku chlazeného na teplotu 0°C 3,3 g 10,11-di-
hydro-5H-pyrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepinu v 60 ml
bezvodého metylenchloridu se pod dusíkem přidá 22,0 ml
triethylaminu, a následně roztok 1,2 ekv. 4'-(2-pro-
penyloxy)[1,1'-bifenyl]-4-karbonylchloridu ve 20 ml
metylenchloridu. Reakční směs se 16 hodin míchá při
teplotě místnosti. Po zředění 50 ml chloroformu se
reakční směs promyje 50 ml vody, 50 ml 2N roztokem

kyseliny chlorovodíkové, 50 ml vody, 50 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 50 ml vody.

Organický podíl se suší nad síranem sodným a vzniklý zbytek se po absorpci na silikagel čistí chromatografií při eluci gradientem poměrů od 7:1 do 3:1 směsi etylacetátu a hexanu. Vznikne 4,8 g pevné látky výsledné sloučeniny.

Hmotové spektrum: 421,2 (M+H); 443,2 (M+Na).

Příklad 15

10,11-dihydro-10-[4-(fenylthio)benzoyl]-5H-pyrolo-[2,1-c][1,4]benzodiazepin

Do roztoku chlazeného na teplotu 0°C 1,0 g 10,11-dihydro-5H-pyrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepinu v 50 ml bezvodého metylenchloridu se pod dusíkem přidá 5,0 ml triethylaminu, a následně roztok 2,16 g 4-(fenylthio)benzoylchloridu (referenční příklad 34) ve 30 ml metylenchloridu. Reakční směs se 16 hodin míchá při teplotě místnosti. Po zředění 50 ml chloroformu se reakční směs promyje 50 ml vody, 50 ml 2N roztokem kyseliny chlorovodíkové, 50 ml vody, 50 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 50 ml vody.

Organický podíl se suší nad síranem sodným a vzniklý zbytek se po absorpci na silikagel čistí chromatografií při eluci gradientem poměrů od 7:1 do 3:1 směsi etylacetátu a hexanu. Vznikne 1,92 g pevné látky výsledné sloučeniny.

Hmotové spektrum: 397,1 (M+H); 419,1 (M+Na).

Příklad 16

10-(4-benzoylbenzoyl)-10,11-dihydro-5H-pyrolo[2,1-c]-
[1,4]benzodiazepin

Směs 2,16 g 4-(benzoyl)benzoylchloridu (referenční příklad 36) a 1,0 g 10,11-dihydro-5H-pyrolo[2,1-c]-[1,4]benzodiazepinu ve 30 ml metylenchloridu, která obsahuje 7 ml triethylaminu, se pod dusíkem 16 hodin míchá. Po zředění 50 ml chloroformu se směs promyje 2N roztokem kyseliny chlorovodíkové, vodou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou. Organický podíl se suší nad síranem sodným a vzniklý zbytek se po absorpci na silikagel čistí chromatografií při eluci gradientem poměrů od 7:1 do 3:1 směsi etylacetátu a hexanu. Vznikne 1,8 g pevné látky výsledné sloučeniny. Hmotové spektrum: 393,2 (M+H); 415,2 (M+Na).

Příklad 17

5-([1,1'-bifenyl]-4-ylkarbonyl)-4,5-dihydropyrolo-
[1,2-a]chinoxalin

Do směsi 0,5 g 4,5-dihydropyrolo-[1,2-a]chinoxalinu a 0,96 g 4-bifenylkarbonylchloridu v 50 ml metylenchloridu se v atmosféře argonu přidá 7 ml triethylaminu a vzniklá reakční směs se 16 hodin míchá při teplotě místnosti. Po zředění 50 ml chloroformu se směs promyje vodou, 2N roztokem kyseliny chlorovodíkové, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou. Organický podíl se suší nad síranem sodným a vzniklý zbytek se po absorpci na silikagel čistí chromatografií při eluci

gradientem poměrů od 7:1 do 1:1 směsi etylacetátu a hexanu. Vznikne 0,87 g pevné látky výsledné sloučeniny. Hmotové spektrum: 351,2 (M+H); 373,2 (M+Na).

Příklad 18

10,11-dihydro-10-[4-(4-metylfenoxy)benzoyl]-5H-pyroló-[2,1-c][1,4]benzodiazepin

Do míchaného roztoku, chlazeného na teplotu 0°C, 1,0 g 10,11-dihydro-5H-pyroló[2,1-c][1,4]benzodiazepinu ve 30 ml metylenchloridu se pod dusíkem přidá po kapkách 30 ml triethylaminu, a následně roztok 1,2 ekv. 4-(4-metylfenoxy)benzoylchloridu (výsledná sloučenina referenčního příkladu 53 vyrobená z výsledné sloučeniny referenčního příkladu 52 a thionylchloridu) v 10 ml metylenchloridu. Reakční směs se 16 hodin míchá při teplotě místnosti a při teplotě místnosti a zahustí se ve vakuu. Vzniklý zbytek se rozpustí v metylenchloridu, promyje se vodou, 2N roztokem kyseliny chlorovodíkové, vodou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou. Po sušení nad síranem hořečnatým se vzniklý zbytek odpařuje ve vakuu. Vznikne 2,2 g výsledné sloučeniny.

Hmotové spektrum: 395,1 (M+H).

Příklad 19

10-([1,1'-bifenyl]-4-ylkarbonyl)-10,11-dihydro-5H-pyroló[2,1-c][1,4]benzodiazepin

Do roztoku 0,9 g 10,11-dihydro-5H-pyroló[2,1-c]-

1,4]benzodiazepinu ve 30 ml metylenchloridu chlazeného na teplotu 0°C se přidá 1,6 ml triethylaminu, a následně roztok 1,2 ekv. 4-bifenylkarbonylchloridu v 10 ml metylenchloridu. Reakční směs se 16 hodin míchá při teplotě místnosti. Po zředění 50 ml chloroformu se reakční směs promyje 20 ml vody, 20 ml 2N roztokem kyseliny chlorovodíkové, 20 ml vody, 20 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 20 ml vody. Organický podíl se suší a odpařuje ve vakuu za vzniku zbytku, který se po absorpci na silikagel čistí chromatografií při eluci směsí etylacetátu a hexanu v poměru 1:3. Vznikne 1,5 g výsledné sloučeniny.

Příklad 20

10-([1,1'-bifenyl]-4-ylkarbonyl)-10,11-dihydro-N,N-dimetyl-5H-pyrol[2,1-c][1,4]benzodiazepin-3-metanamin

V atmosféře dusíku se míchá roztok 0,6 g 10-([1,1'-bifenyl]-4-ylkarbonyl)-10,11-dihydro-5H-pyrol[2,1-c]-[1,4]benzodiazepinu v 50 ml směsi metylalkoholu a tetrahydrofuranu v poměru 1:1. Do reakční směsi se pod dusíkem za stálého míchání přidá 10 ml 30% roztoku formaldehydu, 10 ml 40% roztoku dimethylaminu a 2 kapky kyseliny octové. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 16 hodin, třikrát se extrahuje 100 ml chloroformu a organický podíl se dvakrát promyje 50 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a dvakrát 50 ml vody. Po sušení a odpařování ve vakuu vznikne 0,68 g zbytku, který se míchá s petroleterem za

vzniku 0,62 g krystalické pevné látky o teplotě tání 85-87°C.

Příklad 21

10,11-dihydro-10-[(4'-propyl[1,1'-bifenyl]-4-yl)-
karbonyl]-5H-pyrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin

Do míchaného roztoku, chlazeného na teplotu 0°C, 2,0 g 10,11-dihydro-5H-pyrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepinu ve 30 ml metylenchloridu se pod dusíkem přidá po kapkách 30 ml triethylaminu, a následně roztok 4'-(propyl)[1,1'-bifenyl]-4-karbonylchloridu v 10 ml metylenchloridu.

Reakční směs se 16 hodin míchá při teplotě místnosti, a pak se vlije do ledové vody a třikrát se extrahuje 50 ml metylenchloridu. Organický podíl se promyje vodou, 2N roztokem kyseliny citronové, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou a suší se nad síranem hořečnatým. Vzniklý zbytek se odpařuje ve vakuu za vzniku 1,4 g krystalické pevné výsledné sloučeniny o teplotě tání 118-120°C.

Hmotové spektrum: 407,3 (M+H); 429,3 (M+Na).

Příklad 22

10,11-dihydro-10-[2-(2-thienyl)pyridin-5-yl]karbonyl]-
-5H-pyrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin

Do roztoku 5 mmol 10,11-dihydro-5H-pyrazolo[2,1-c]-
[1,4]benzodiazepinu ve 30 ml metylenchloridu, chlaze-
ného na teplotu 0°C, se přidá 10,0 mmol triethylaminu, a
následně roztok 6 mmol výsledné sloučeniny příkladu 60,

6-(2-thienyl)pyridin-3-karbonylchloridu. Reakční směs se 16 hodin míchá při teplotě místnosti, a pak se zředí 60 ml chloroformu a promyje se 40 ml vody, 40 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 40 ml vody. Organický podíl se suší a odpařuje se ve vakuu. Vzniklý zbytek se se po absorpci na silikagel čistí chromatografií při eluci směsí etylacetátu a hexanu v poměru 3:1 za vzniku výsledné sloučeniny.

Sloučeniny podle vynálezu byly podrobeny biologickým zkouškám, jejichž výsledky budou dále uvedeny.

Zkoušky na vazbu na receptory V_1 v játrech krys

Plasmatické membrány z krysích jater, u nichž dochází k expresi podtypu V_1 receptoru pro vasopressin se izolují pomocí sacharosového gradientu způsobem podle publikace Lesko a další, 1973. Membrány se pak rychle uvedou do suspenze v 50,0 mM tris.HCl pufru o pH 7,4 s obsahem 0,2 % sérového albuminu skotu BSA a 0,1 mM fenylmethylsulfonylfluoridu PMSF a pak se uchovávají ve zmrazeném stavu při teplotě -70°C až do použití ke zkouškám. Při provádění pokusů se do vyhloubení mikrotitrační plotny s 96 vyhloubeními uloží 100 mikrolitrů 100,0 mM tris.HCl pufru, který obsahuje ještě 10,0 mM chloridu hořečnatého, 0,2 % BSA, inaktivovaného teplem a směs inhibitorů proteáz: leupeptin 1,0 mg %, aprotinin 1,0 mg %, 1,10-fenanthrolin 2,0 mg %, inhibitor trypsinu 10,0 mg %, a 0,1 mM PMSF a mimoto 20,0 mikrolitrů 0,8 nM (fenylalanyl-3,4,5- ^3H)vasopressinu se specifickou aktivitou

45,1 Ci/mmol a reakce se zahájí přidáním 80 mikrolitrů suspenze tkáňových membrán s obsahem 20 mikrogramů tkáňové bílkoviny. Plotny se uloží v klidu při teplotě místnosti na 120 minut k dosažení rovnovážného stavu. Nespecifické vzorky se analyzují v přítomnosti 0,1 mikromol neznačeného antagonisty fenylalanylasopressinu, přidaného v objemu 20,0 mikrolitrů do konečného inkubačního objemu 200 mikrolitrů.

Zkoumané látky se rozpustí v 50% dimethylsulfoxidu a přidají v objemu 20,0 mikrolitrů, takže konečný inkubační objem zkoumaného vzorku látky je 200 mikrolitrů. Po ukončení vazby se obsah každého vyhloubení zfiltruje při použití přístroje Brändel^R cell Harvester (Gaithersburg, MD). Radioaktivita, zachycená na filtračním kotouči v komplexu vazné látky a receptoru se stanoví pomocí kapalinové scintilace při použití počítače Packard LS Counter s účinností pro tritium 65%. Údaje jsou vyjádřeny jako hodnoty IC_{50} při použití programu LUNDON-2 pro kompetici (LUNDON SOFTWARE, OH).

Vazba na receptory V_2 dřeně krysích ledvin

Dřeň krysích ledvin se vyjme, rozdělí na malé části a uloží do roztoku 0,154 mM chloridu sodného s obsahem 1,0 mM EDTA, kapalná fáze se několikrát vymění, až je roztok prostý krve. Pak se materiál homogenizuje v 0,25 M roztoku sacharosu s obsahem 1,0 mM EDTA a 0,1 mM PMSF při použití homogenizátoru Potter-Elvehjem s teflonovým pístem. Homogenát se zfiltruje přes čtyři vrstvy mulu. Filtrát se znovu homogenizuje homogenizátorem s těsně lnoucím místem. Výsledný homogenizát se odstředí 15 minut při 1500 g. Usazenina buněčných jader se odloží a supernatant se znovu odstředí 30 minut při 40 000 g. Výsledná usazenina je tvořena tmavou vnitřní částí a zevní světle růžovou částí. Tato růžová část se uvede do suspenze v malém množství 50,0 mM tris.HCl pufru o pH 4. Obsah bílkovin se stanoví podle publikace Lowry a další, J. Biol. Chem., 1953. Suspenze membrán se uchovává při teplotě -70°C v 50,0 mM tris.HCl s obsahem 0,2 % inaktivovaného BSA a 0,1 mM PMSF po podílech 1,0 ml s obsahem 10,0 mg bílkoviny na ml suspenze až do použití při pokusech na vazbu.

Při provádění pokusů na vazbu se do vyhloubení mikrotitrační plotny s 96 vyhloubeními přidá 100,0 mikrolitrů 100,0 mM tris.HCl pufru s obsahem 0,2 % BSA, inaktivovaného teplem, 10,0 mM chloridu hořečnatého a směs inhibitorů proteáz: leupeptin 1,0 mg %, aprotinin 1,0 mg %, 1,10-fenantrolin 2,0 mg %, inhibitor trypsinu 10,0 mg % a 0,1 mM PMSF a mimoto 20,0 mikrolitrů ^3H -arginin⁸ vasopresinu se specifickou aktivitou 75,0 Ci/mmol při koncentraci 0,8 nM a reakce se zahájí přidáním 80,0 mikrolitrů suspenze tkáňových membrán s obsahem 200,0 mikrogramů tkáňových bílkovin. Plotny se nechají v klidu stát 120 minut při teplotě místnosti k dosažení rovnovážného stavu. Nespecifická

vazba se stanoví v přítomnosti 1,0 mikroM nezačtené vazné látky, přidané v objemu 20 mikrolitrů. Zkoumané látky se rozpustí v 50% dimethylsulfoxidu DMSO a přidají v objemu 20,0 mikrolitrů do konečného inkubačního objemu 200 mikrolitrů. Po ukončení vazby se obsah každého vyhloubení zfiltruje při použití přístroje Brandel^R celi Harvester (Gait-hersburg, MD). Radioaktivita, zachycená na filtračním koutouči komplexem vazné látky a receptoru se stanoví kapalinovou scintilací při použití počítače Packard LS Counter, se 65% účinností pro trícium. Údaje se vyhodnotí jako hodnoty IC₅₀ při použití programu Lndon-2 pro kompetici LUNDON SOFTWARE, OH). Výsledky jsou v tabulce I.

Pokusy s vazbou radioaktivně značené vazné látky z membrán lidských krevních destiček

Zdroj destiček: Hudson Valley Blood Services, Westchester Medical Center, Valhalla, NY.

Příprava membrán krevních destiček:

Zmrazená plasma, bohatá na krevní destičky, PRP, získaná od Hudson Valley Blood Services se nechá rozmraznout při teplotě místnosti. Zkumavky, obsahující PRP se odstředí při teplotě 4 °C celkem 10 minut při 16 000 g a supernatant se odloží. Destičky se znovu uvedou do suspenze ve stejném objemu 50,0 mM tris.HCl o pH 7,5 s obsahem 120 mM chloridu sodného a 20,0 mM EDTA. Suspenze se znovu odstředí 10 minut při 16 000 g a popsané promytí se ještě jednou opakuje. Promývací kapalina se odloží a rozrušené pelety se homogenizují v pufru s malou iontovou silou, jde o 5,0 mM tris.HCl o pH 7,5 s obsahem 5,0 mM EDTA. Homogenát se odstředí 10 minut při 39 000 g. Výsledná usazenina se znovu uvede do suspenze v 70,0 mM tris.HCl pufru o pH 7,5 a

pak se znovu odstředí 10 minut při 39 000 g. Výsledná usazenina se znovu uvede do suspenze v 50,0 mM tris.HCl pufru o pH 7,4 s obsahem 120 mM NaCl a 5,0 mM HCl, materiál obsahuje 1,0 až 2,0 mg bílkoviny na 1 ml suspenze.

Vazba na podtyp V_1 receptorů pro vasopressin v membránách lidských krevních destiček

Do vyhloubení mikrotitrační plotny s 96 vyhloubeními se přidá 100 mikrolitrů 50,0 mM tris-HCl pufru s obsahem 0,2 % BSA a směsi inhibitoru proteázy jako svrchu. Pak se přidá 20 mikrolitrů ^3H -vazné látky (Manning nebo Arg^8 Vasopressin) do konečné koncentrace v rozmezí 0,01 až 10,0 nM. Vazba se zahájí přidáním 80,0 mikrolitrů suspenze destiček, přibližně 100 mikrogramů bílkoviny. Reakční složky se promísí několikrát pomocí pipety. Nespecifická vazba se měří v přítomnosti 1,0 mikromole neznačené vazné látky (Manning nebo Arg^8 Vasopressin). Směs se nechá v klidu stát při teplotě místnosti 90 minut. Po této době se směs rychle zfiltruje za odsávání při použití filtru GF/B a přístroje Brandel^R Harvester. Radioaktivita, zachycená na filtračních kotoučích se měří po přidání scintilační kapaliny pomocí scintilačního počítače.

Vazba na membrány buněčné linie myších fibroblastů LV-2 po transfekci cDNA, takže dochází k expresi lidského receptoru V_2 pro vasopressin

Příprava membrán

Z lahví s objemem 175 ml, obsahujících buněčný materiál v souvislé vrstvě se odsaje živné prostředí. Lahve s lnoucími buňkami se pak vypláchnou 2 x 5 ml fyziologického roztoku s obsahem fosfátového pufru, PBS a kapalina se

pokaždé odsaje. Nakonec se přidá 5 ml Hanksova disociačního prostředí, prostého enzymů (Specialty Media, Inc., Lafayette, NJ) a lahve se nechají 2 minuty v klidu stát. Pak se obsah všech lahví vlije do zkumavky pro odstředivky a odstředí 15 minut při 300 g k usazení buněk. Hanksovo prostředí se odsaje a buněčný materiál se homogenizuje pomocí polytronového homogenizátoru, nastaveného na hodnotu 6 celkem 10 sekund v 10,0 mM tris.HCl pufru o pH 7,4 s obsahem 0,25 M sacharosu a 1,0 mM EDTA. Homogenizovaný materiál se odstředí 10 minut při 1500 g k odstranění buněčných stěn. Pak se supernatant odstředí 60 minut při 100 000g k usazení bílkoviny receptoru. Po odstředění se usazenina znovu uvede do suspenze v malém objemu 50,0 mM tris.HCl o pH 7,4. Obsah bílkoviny se stanoví Lowryho metodou a membrány s obsahem receptoru se uvedou do suspenze v 50,0 mM tris.HCl pufru s obsahem 0,1 mM fenylmethylsulfonylfluoridu PMSF a 0,2 % sérového albuminu skotu BSA, získá se 2,5 mikrogramů bílkoviny receptoru na 1 ml suspenze.

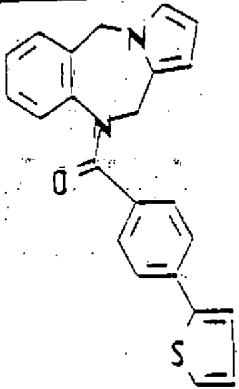
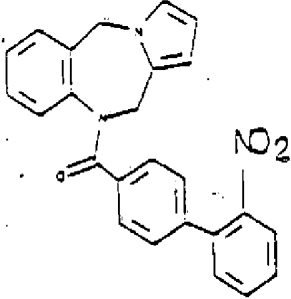
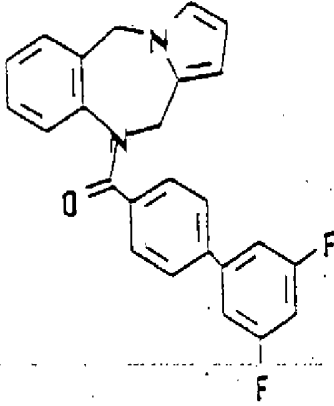
Vazba na receptor

Při zkouškách na vazbu se do vyhloubení mikrotitrační plotny s 96 vyhloubeními vloží 100,0 mikrolitrů 100,0 mM tris.HCl pufru s obsahem 0,2 % BSA, inaktivovaného teplem, 10,0 mM chloridu hořečnatého, směs inhibitorů proteáz: leupeptin 1,0 mg %, aprotinin 1,0 mg %, 1,10-fenanthrolin 2,0 mg %, inhibitor trypsinu 10,0 mg %, 0,1 mM PMSF, mimoto se přidá 20,0 mikrolitrů 0,8 nM ³H-arginin⁸ vasopressinu se specifickou aktivitou 75,0 Ci/mmol a reakce se zahájí přidáním 80,0 mikrolitrů tkáňových membrán (200,0 mikrogramů bílkoviny). Plotny se nechají v klidu stát 120 minut k dosažení rovnovážného stavu. Nespecifická vazba se stanoví v přítomnosti 1,0 mikroM nezačleněné vazné látky, přidané v objemu 20 mikrolitrů. Zkoumané látky se rozpustí v 50%

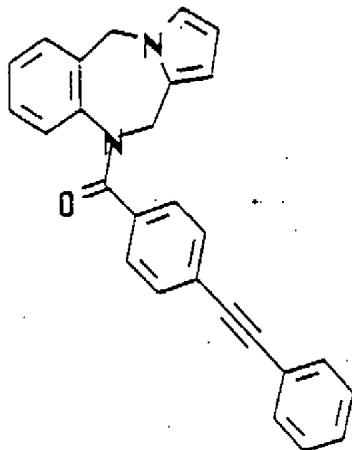
dimethylsulfoxidu DMSO a přidají v objemu 20,0 mikrolitrů do konečného inkubačního objemu 200 mikrolitrů. Po ukončení vazby se obsah každého vyhloubení zfiltruje při použití přístroje Brandel^R cell Harvester (Gaithersburg, MD). Radioaktivita, zachycená na filtračním kotouči komplexem vazné látky a receptoru se stanoví pomocí kapalinové scintilace při použití počítače Packard LS Counter, se 65% účinností pro tritium. Údaje se analyzují k získání hodnoty IC_{50} při použití programu LUNDON-2 pro kompetici (LUNDON SOFTWARE, OH).

T A B U L K A I

Zkouška na vazbu na receptory V_1 v játrech krysy a receptory V_2 z dřené krysích ledvín nebo $^{\#}$ vazba na receptor V_1 lidských krevních destiček a na $^{\#\#}$ membránu myší buněčné linie fibroblastů LV-2 po transfekci pomocí cDNA pro expresi lidského receptoru V_2

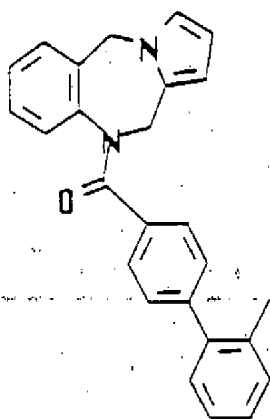
Př. č.	vzorec	IC ₅₀ (mikromol)	
		V_1	V_2
1		0,013 [*]	0,51 ^{**}
2		0,064 [*]	0,096 ^{**}
3		0,085 [*]	2,5 ^{**}

4



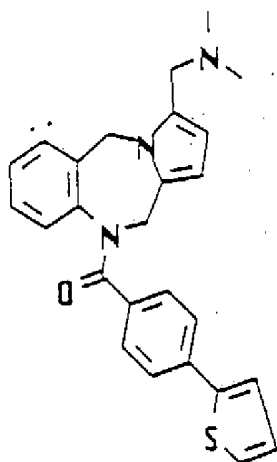
1, μM (35 %) * 1, μM (63 %) **

5



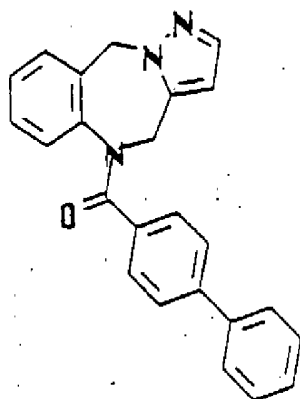
0,088 * 2,0 **

6



0,063 * 15, μM **

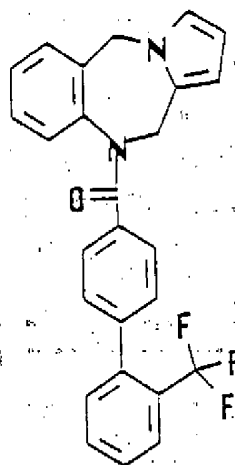
7



0,014*

1,7**

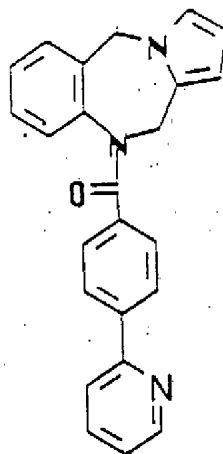
8



0.67

3.3

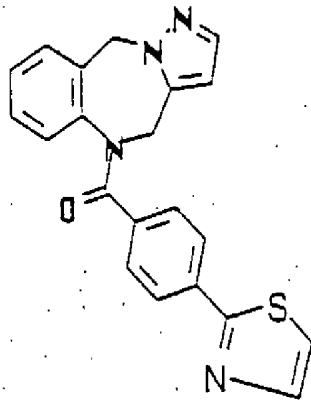
9



0.4

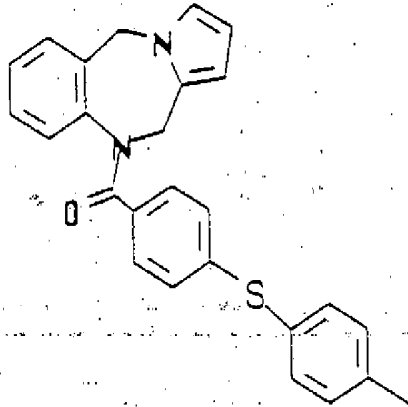
1.2

10



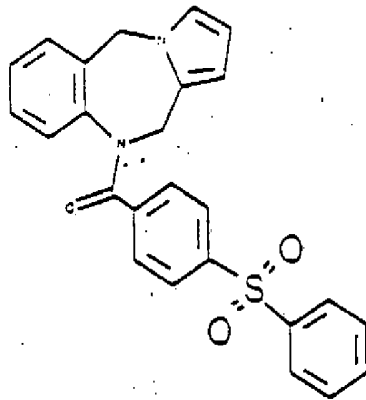
10, μM (58 %) 10, μM (48 %)

11



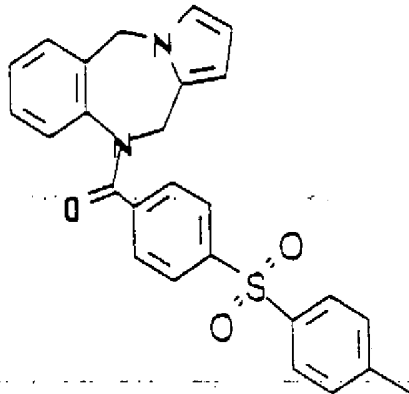
1, μM (15 %)* 1, μM (32 %)**

12

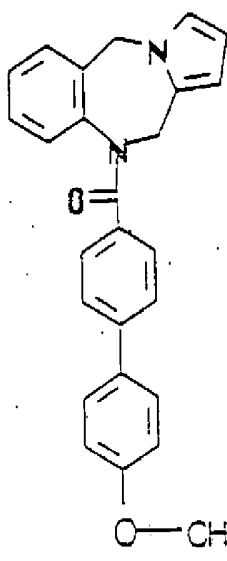


10, μM (42 %) 10, μM (66 %)

13

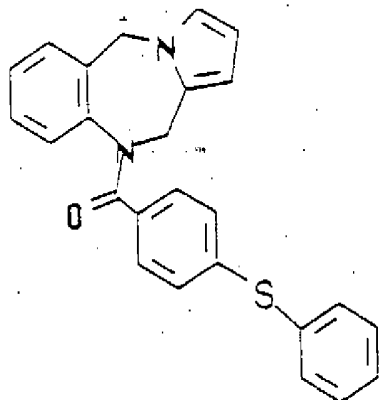


0.021* 1, μM (51 %)



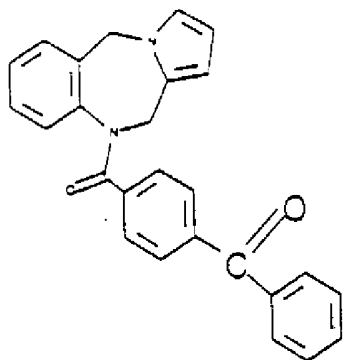
10, μM (9 %)* 1, μM (63 %)

14



1, μM (47 %)* 1, μM (42 %)**

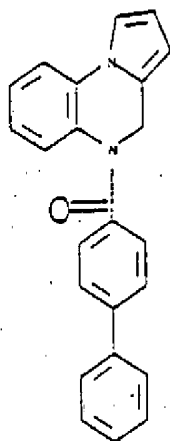
15



10, μM (82 %)* 1, μM (42 %)

16

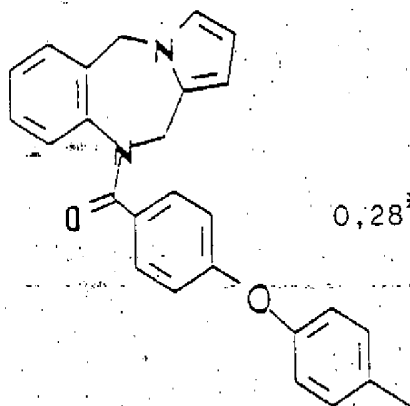
17



1, μM (63 %)

1, μM (55 %)

18

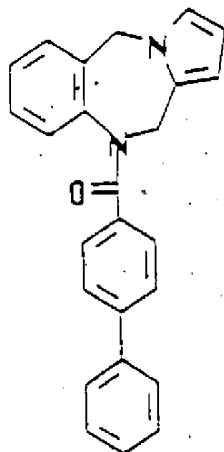


0.28*

1, μM (50 %) **

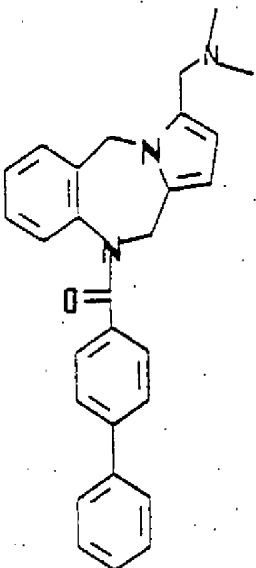
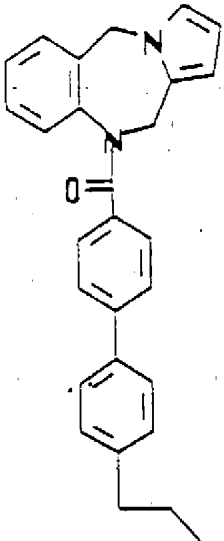
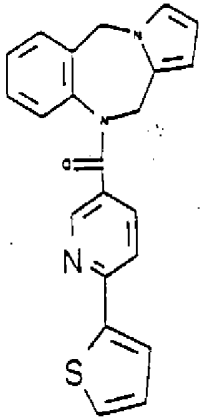
1, μM (58 %)

19



0.0029*

0.39**

20		0.013 [*]	10, μM (78 %) ^{**}
21		0.012 [*]	0.058 ^{**}
22		0.96 [*]	3.6 ^{**}

Účinnost antagonisty receptoru V_2 pro vasopressin u bdících hydratovaných krys

Bdícím hydratovaným krysám se podávají zkoumané látky perorálně nebo jinak v nosném prostředí v dávce 0,1 až 100 mg/kg. Pro každou sloučeninu se užijí 2 až 4 krysy. Po jedné hodině se intraperitoneálně podá argininvasopressin (AVP, antidiuretický hormon, ADH) rozpuštěný v arašídovém oleji, dávka je 0,4 mikrogram/kg. V každé skupině se dvěma krysám nepodá argininvasopressin, nýbrž pouze arašídový olej jako nosné prostředí, aby bylo možno získat kontrolu, již se podá pouze nosné prostředí. Po 20 minutách se každé kryse perorálně podá 30 ml/kg dionisované vody pomocí sondy a krysy se pak jednotlivě umístí do metabolických klecí, vybavených nálevkou a odměrným válcem a 4 hodiny se shromažďuje moč. Stanoví se objem moči a osmotický tlak při použití osmometru Fiske One-Ten (Fiske Assoc., Norwood, MA USA). Koncentrace sodíku, draslíku a chloridů v moči se stanoví při použití nespecifických elektrod pomocí analyzátoru Beckman 53 (Elektrolyt 3).

V následujících výsledcích jsou snižený objem moči a snižený osmotický tlak oproti AVP-kontrola průkazem účinnosti. Výsledky této zkoušky jsou pro některé sloučeniny podle vynálezu uvedeny v tabulce II.

T a b u l k a II

Účinek, antagonistující účinnost vasopressinu V_2
u bdících hydratovaných krys

Př.č.	dávka mg/kg	N	objem moči ml/4h	osmotický tlak mOsm/kg
*		78	13,3±0,3	229±6
**		6	12,1±1	487±53
		4	12,4±0,8	361±30
***		76	2±0,2	1226±58
1	10	2	5	1148
2	10	2	5,5	1257
3	10	2	5,9	1205
4	10	3	6,3	1033
	5	10	2	992
7	10	2	7,5	1005
8	10	2	8	887
9	10	2	8,3	857
11	10	2	11	825
12	10	2	5,6	1254
13	10	2	5,5	1380
14	10	2	4	1247
15	10	2	4	1278
16	10	2	6	1022
17	10	2	10,3	929
18	10	2	5,3	919
19	10	2	3,5	1598

20	10	2	3,5	1650
21	10	2	4,5	1347

* kontrola - zatížení vodou

** kontrola - zatížení vodou + DMSO (10%)

*** kontrola AVP

Účinnost antagonistů receptorů V_1 pro vasopressin u bdících krys

Bdící krysy se zajistí v poloze břichem vzhůru pomocí elastického pásu. Oblast kořene ocasu se místně umrtví infiltrací 0,2 ml 2% prokainu. Za aseptických podmínek se izoluje ventrální ocasní tepna a touto tepnou se do spodní části břišní aorty zavede kanyla, vyrobená ze stavených úseků PE 10 a 20. Kanyla se zajistí, heparinizuje při použití 1000 jednotek/ml, načech se rána uzavře jedním nebo dvěma stehy Dexonu 4-0. Do odpovídající žíly se rovněž zavede kanyla pro nitrožilní podávání účinných látek. Chirurgický zákrok trvá přibližně 5 minut. V případě potřeby se operační oblast znovu umrtví 2% prokainem nebo lidokainem.

Zvířata se umístí do klecí z plastické hmoty ve vzpřímené poloze. Kanyla se připojí na převaděč tlaku Scatham P23Db a zaznamenává se pulzující krevní tlak. Zvýšení systolického krevního tlaku jako odpověď na podání 0,01 a 0,2 mezinárodní jednotky I U vasopressinu (350 IU = 1 mg) se zaznamená před podáním jakékoliv účinné látky. Pak se každé kryse perorálně podá zkoumaná účinná látka v dávce 0,1 až 100 mg/kg a v objemu 10 ml/kg nebo se účinná látka podává nitrožilně v dávce 0,1 až 30 mg/kg a objemu 1 ml/kg. Injekce vasopressinu se opakuje ještě po 30, 60, 90, 120, 180, 240 a 300 minutách. Antagonismus účinných látek se vy-

jadruje v procentech odpovědi na vasopressin před podáním účinné látky, tato odpověď se považuje za 100 %.

Výsledky uvedených zkoušek pro reprezentativní sloučeniny podle vynálezu jsou uvedeny v tabulce III.

T a b u l k a III

Účinek na receptory pro vasopressin

Př.č.	dávka mg/kg	Max inhibice %	čas (min)
1	30 p.o.	53	120
3	10 i.v.	92	30
4	30 i.v.	30	90
7	10 i.v.	90	30
9	10 i.v.	70	30
11	30 i.v.	54	300
14	30 i.v.	50	90
16	10 i.v.	67	240
17	30 i.v.	63	60
18	30 i.v.	36	300
19	10 i.v.	60	30
20	10 i.v.	61	240

Vazba na receptory oxytocinu

a) Příprava membrán

Krysi samice kmene Sprague-Dawley s hmotností přibližně 200 až 250 g se předem ošetří nitrosvalovou injekcí (i.m.) 0,3 mg/kg hmotnosti diethylstilbestrolu DES. Po 13 hodinách se krysy usmrtí pentobarbitalovou narkosou. Dělohy se vyjmou, zbaví se tuku a pojivové tkáně a omyjí v

50 ml fyziologického roztoku chloridu sodného. Tkáně ze 6 krys se spojí, homogenizují v 50 ml 0,01 mM tris-HCl pufru s obsahem 0,5 mM dithiothreitolu a 1,0 mM EDTA, pH se upraví na 7,4, k homogenizaci se užije polytronový homogenizátor s nastavením na hodnotu 6, užijí se tři průchody přístrojem vždy po dobu 10 sekund. Materiál se zfiltruje přes dvě vrstvy mulu a filtrát se 10 minut odstředí při 1000 g. Čirý supernatant se odstraní a znovu odstředí 30 minut při 165 000 g. Usazenina, obsahující receptory se znovu uvede do suspenze v 50,0 mM tris.HCl pufru o pH 7,4 s obsahem 5,0 mM MgCl₂, koncentrace bílkovin je 2,5 mg/ml. Materiál se užije ke zkouškám na vazbu na receptory pro ³H-oxytocin.

b) Vazba na radioaktivně značený oxytocin

Vazba 3,5-³H-oxytocinu, ³H-OT na jeho receptoru se provádí na mikrotitračních plotnách při různých koncentracích uvedené látky v pufru 50,0 mM tris.HCl o pH 7,4 s obsahem 5,0 mM MgCl₂ a směs se inhibitorů proteáz: BSA 0,1 mg, aprotinin 1,0 mg, 1,10-fenantrolin 2,0 mg, trypsin 10,0 mg a PMSF 0,3 mg/100 ml pufru. Nespecifická vazba se stanoví v přítomnosti 1,0 mikromol neznačeného OT. Vazná reakce se ukončí po 60 minutách při 22 °C rychlou filtrací přes filtr ze skelných vláken při použití přístroje Brandel^R cell Harvester (Biomedical Research and Development Laboratories, Inc., Gaithersburg, MD). Pokusy s kompeticí se provádějí při použití 1,0 nM ³H-OT a různé koncentrace inhibitorů. Koncentrace inhibitoru, nahrazující 50 % ³H-OT, IC₅₀, se vypočítá pomocí programu LUNDON-2 (LUNDON SOFTWARE Inc., Ohio, USA).

Výsledky pro reprezentativní sloučeniny podle vynálezu jsou uvedeny v následující tabulce IV.

T a b u l k a IV

Zkoušky na vazbu oxytocinu

Př.č.	dávka /uM	inhibice % při 10/uM	IC ₅₀ /uM
2	10	100	0,094±0,003
3	10	89	2,6
4	10	62	
6	10	100	0,33
7	10	100	0,23
8	10	95	1,27
9	10	100	0,13
10	10	77	2,5
11	10	86	1,8
12	10	69	
13	10	67	
14	10	67	
15	10	98	2,1
16	10	100	0,11
17	10	92	1,09
18	10	99	0,12
19	10	81	0,043
20	10	100	0,11
21	10	68	
22	10	98	0,48

Sloučeniny podle vynálezu je možno použít ve formě solí, odvozených od farmaceuticky přijatelných kyselin nebo bází. Jde například o soli s anorganickými kyselinami, jako kyselinou chlorovodíkovou, sírovou, dusičnou nebo fosforečnou nebo s organickými kyselinami, jako kyselinou octovou, šťavelovou, jantarovou nebo maleinovou. Z dalších solí je možno uvést soli s alkalickými kovy nebo kovy alkalických zemin, jako doli sodné, draselné, vápenaté nebo hořečnaté nebo soli s organickými bázemi. Slou-

čeniny podle vynálezu je rovněž možno použít ve formě esterů, karbamátů a dalších běžných "prekursorových" forem, které se po podání in vivo mění tak, že dochází k uvolnění účinné složky.

V případě, že se sloučeniny podle vynálezu užívají ke svrchu uvedeným účelům, je možno je mísit s farmaceutickými nosiči, jako rozpouštědly, ředidly a podobně a podávat perorálně v běžných lékových formách, jako jsou tablety, kapsle, dispergovatelné prášky, granuláty nebo suspenze, obsahující například 0,05 až 5 % suspenzního činidla, sirupy s obsahem například 10 až 50 % cukru a elixíry s obsahem například 20 až 50 % ethanolu a podobně. Sloučeniny podle vynálezu je možno podávat také parenterálně ve formě sterilních injekčních roztoků nebo suspenzí, obsahujících 0,05 až 5 % suspenzního činidla v isotonickém prostředí. Tyto farmaceutické prostředky obsahují například 25 až 90 % účinné složky v kombinaci s nosičem, s výhodou 5 až 60 % hmotnostních účinné složky.

Účinná látka sloučeniny podle vynálezu může záviset na použité látce, způsobu podání a závažnosti léčeného onemocnění. Obecně je však možno dosáhnout uspokojivých výsledků při podávání sloučenin podle vynálezu v denních dávkách přibližně 0,5 až 500 mg/kg hmotnosti, s výhodou rozděleně 2x až 4x denně nebo ve formě se zpomaleným uvolněním účinné látky. V případě většiny velkých savců bude denní dávka v rozmezí 1 až 100, s výhodou 2 až 80 mg. Lékové formy pro vnitřní podání budou obsahovat 0,5 až 500 mg účinné látky, homogenně promísené s pevným nebo kapalným farmaceutickým nosičem. Při použití uvedených dávek po jejich případné úpravě je možno dosáhnout optimálních léčebných výsledků. Je například možno podat několik dílčích dávek v průběhu dne nebo dávky snižovat podle výsledků léčení.

Účinné látky je možno podávat perorálně, nitrožilně, nitrosvalově nebo podkožně. Z pevných nosičů je možno uvést škrob, laktosu, hydrogenfosforečnan vápenatý, mikrokrystallickou celulosu, sacharosu a kaolin. Z kapalných nosičů je možno uvést sterilní vodu, polyethylenglykoly, netoxická smáčedla a jedlé oleje, jako kukuřičný, arašídový a sezamový olej podle povahy účinné složky a způsobu podání. Obvykle se užívají také pomocné látky, jako látky pro úpravu chuti, barviva, konzervační látky a antioxidační činidla, jako jsou vitamin E, kyselina askorbová, BHT a BHA .

Výhodné farmaceutické prostředky z hlediska snadné výroby a podávání jsou pevné prostředky, zvláště tablety a kapsle s pevnou nebo kapalnou náplní. Nejvýhodnější je perorální podání.

Účinné látky je však možno podat také parenterálně nebo intraperitoneálně. Roztoky nebo suspenze účinných látek ve volné formě nebo ve formě farmaceuticky přijatelných solí je možno připravit ve vodě s obsahem smáčedla, jako hydroxypropylcelulosa. Je také možno připravit disperze v glycerolu, kapalných polyethylenglykolech a směsích těchto látek s různými oleji. Za podmínek běžného skladování a použití budou tyto prostředky obsahovat konzervační látky k zábraně růstu mikroorganismu.

Farmaceutickými lékovými formami, vhodnými pro injekční použití jsou například sterilní vodné roztoky nebo disperze a sterilní prášky pro přípravu sterilních injekčních roztoků nebo disperzí těsně před použitím. Ve všech případech musí být forma sterilní a natolik tekutá, aby ji bylo možno podávat injekční stříkačkou. Musí být také stálá v průběhu výroby nebo skladování a musí být chráněna proti kontaminaci mikroorganismy, jako bakteriemi a houbami.

Nosičem může být rozpouštědlo nebo disperzní prostředí, obsahující například vodu, alkohol, jako ethanol, glycerol, propylenglykol a kapalným polyethylenglykol, směsi těchto látek nebo rostlinné oleje.

Nové sloučeniny podle vynálezu je možno použít k léčení chorob, při nichž by bylo žádoucí snížit koncentraci vasopressinu, jako je městnavé srdeční selhání nebo k léčení chorob s příliš vysokým zpětným vstřebáváním vody v ledvinách a také u stavů se zvýšeným cévním odporem a s koronární vasokonstrikcí.

Nové látky je zvláště možno použít k léčení a/nebo prevenci zvýšeného krevního tlaku, srdeční nedostatečnosti, křečí koronárních cév, ischemie srdečního svalu, spasmů ledvinových cév, jaterní cirhosis, městnavého srdečního selhání, nefritického syndromu, otoku mozku, mozkové ischemie, mrtvice, spojené s krvácením, thrombosis a abnormálních stavů retence vody.

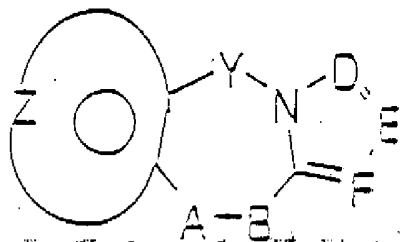
Látky, antagonistující oxytocin je možno použít k prevenci předčasného porodu, který je významnou příčinou zdravotních problémů a zvýšené úmrtnosti novorozenců.

Zastupuje:


JUDr. ZDENKA KOREJZOVÁ
ADVOKÁTKA

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Tricyklické diazepinové deriváty obecného vzorce I

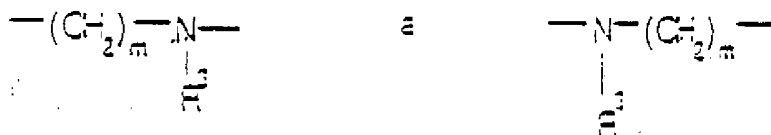


(I)

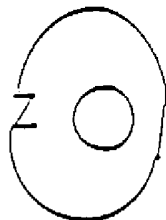
kde

Y znamená skupinu $-(CH_2)_n-$, kde n znamená celé číslo 0 nebo 1,

A-B znamená skupinu, zvolenou ze skupin



kde m znamená celé číslo 1 nebo 2 a skupina

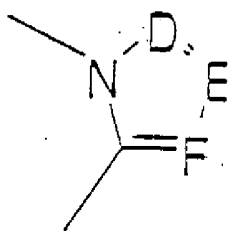


znamená

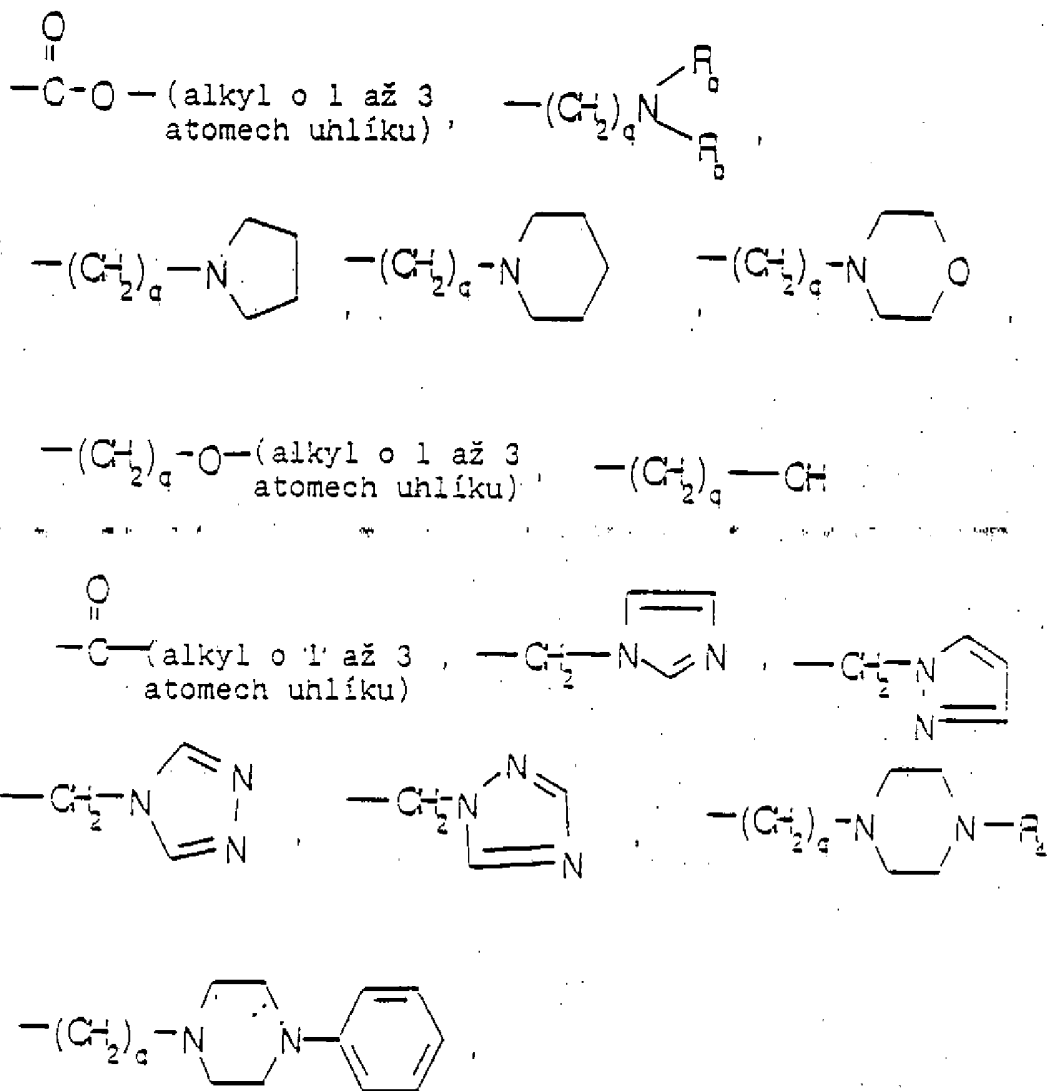
- 1) fenyl, popřípadě substituovaný jedním nebo dvěma substituenty ze skupiny alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, atom halogenu, aminoskupinu, alkoxykupinu o 1 až 3 atomech uhlíku nebo alkylaminoskupinu o 1 až 3 atomech uhlíku,
- 2) 5-členný (nenasycený) heterocyklický kruh, obsahující jeden heteroatom ze skupiny kyslík, dusík a síra,
- 3) 6-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, obsahující 1 atom dusíku,
- 4) 5- nebo 6-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, obsahující 2 atomy dusíku,
- 5) 5-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, obsahující 1 atom dusíku a mimoto atom kyslíku nebo síry,

příčemž 5- nebo 6-členné heterocyklické kruhy jsou popřípadě substituovány alkylovým zbytkem o 1 až 3 atomech uhlíku, atomem halogenu nebo alkoxykupinou o 1 až 3 atomech uhlíku,

skupina



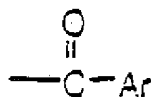
znamená 5-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, obsahující atom dusíku, D, E a F se volí ze skupiny uhlík nebo dusík a atomy uhlíku jsou popřípadě substituovány substituentem ze skupiny atom halogenu, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, hydroxyskupina, $-COCl_3$, $-COCF_3$,



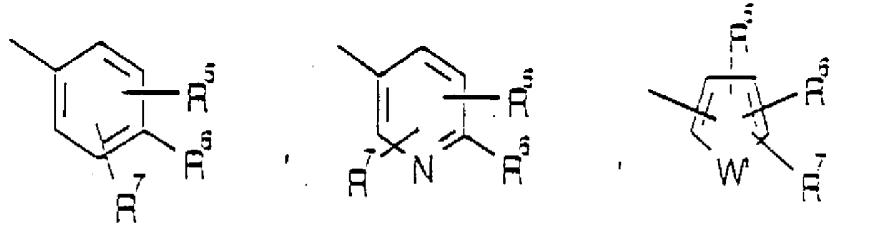
-CHO aminoskupina, alkoxykupina o 1 až 3 atomech uhlíku, alkylaminoskupina o 1 až 3 atomech uhlíku, -CONH-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku), -CON-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku)₂,

R₀ nezávisle znamená atom vodíku, methyl nebo ethyl,

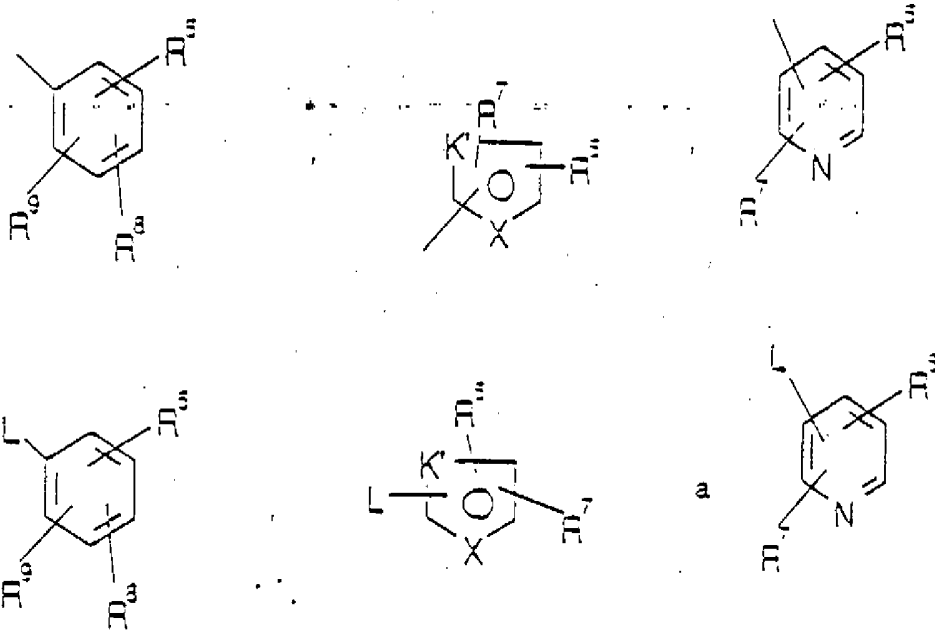
R³ znamená skupinu obecného vzorce



kde Ar znamená skupinu



kde R⁶ se volí ze skupin



kde L znamená O, S, SO, SO₂, -CO-, -CH₂-, -C=C-,

K¹ znamená CH nebo N,

X znamená O, S, nebo N-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

W¹ znamená O, S, NH, N-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo N-benzyl,

R⁴ znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo -CO-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku),

R¹ a R² znamená vodík, alkyl nebo alkoxy skupinu vždy o 1 až 3 atomech uhlíku nebo atom halogenu,

R^5 znamená vodík, alkyl nebo alkoxy skupinu vždy o 1 až 3 atomech uhlíku, skupinu $-O-CH_2-CH=CH_2$ nebo atom halogenu,

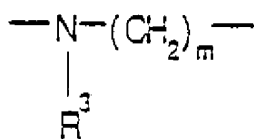
R^7 znamená vodík, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, atom halogenu, O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo CF_3 ,

R^8 a R^9 se nezávisle volí ze skupiny vodík, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -S-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, atom halogenu, -NH-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -N-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku) $_2$, $-OCF_3$, -OH, -CN, $-S-CF_3$, $-NO_2$, $-NH_2$, -O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, $-CO-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku)$ nebo CF_3 ,

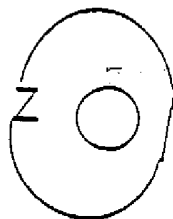
a farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin.

2. Tricyklické diazepinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, v nichž n znamená 0 nebo 1 a m znamená 1 nebo 2.

3. Tricyklické diazepinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, v nichž A-B znamená skupinu

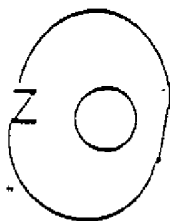


4. Tricyklické diazepinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, v nichž skupina



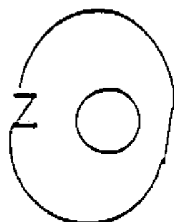
znamená fenyl, popřípadě substituovaný jedním nebo dvěma substituenty ze skupiny alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, atom halogenu, aminoskupina, alkoxykupina o 1 až 3 atomech uhlíku nebo alkylaminoskupina o 1 až 3 atomech uhlíku.

5. Tricyklické diazepinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, v nichž skupina



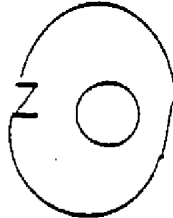
znamená 5-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, obsahující jeden heteroatom ze skupiny kyslík, dusík nebo síra a popřípadě substituovaný jedním nebo dvěma substituenty ze skupiny alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, atom halogenu nebo alkoxykupina o 1 až 3 atomech uhlíku.

6. Tricyklické diazepinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, v nichž skupina



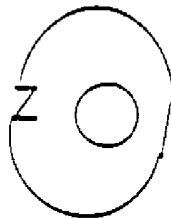
znamená 6-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, obsahující jeden atom dusíku a popřípadě substituovaný alkylovým zbytkem o 1 až 3 atomech uhlíku, atomem halogenu nebo alkoxykupinou o 1 až 3 atomech uhlíku.

7. Tricyklické diazepinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, v nichž skupina



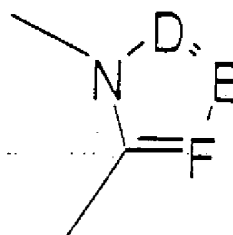
znamená 5- nebo 6-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, obsahující 2 atomy dusíku a popřípadě substituovaný nižším alkylovým zbytkem o 1 až 3 atomech uhlíku; atomem halogenu nebo alkoxykupinou o 1 až 3 atomech uhlíku.

8. Tricyklické diazepinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, v nichž skupina

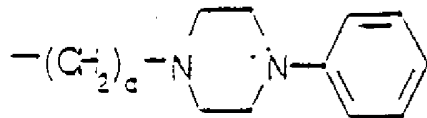
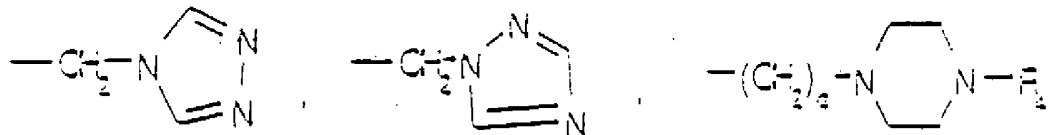
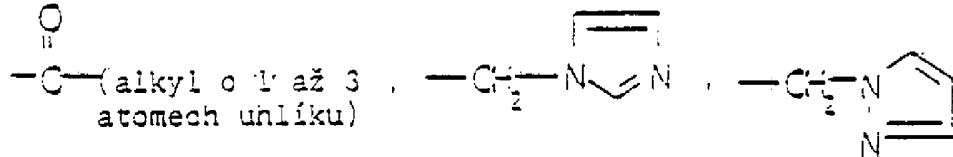
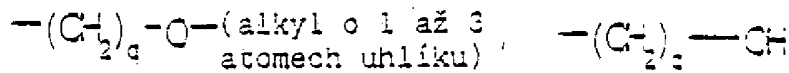
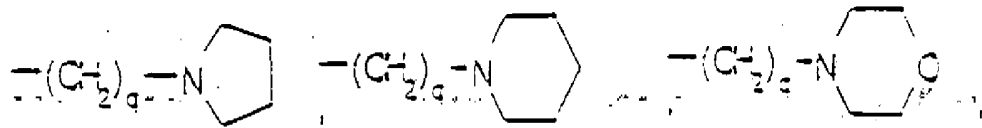
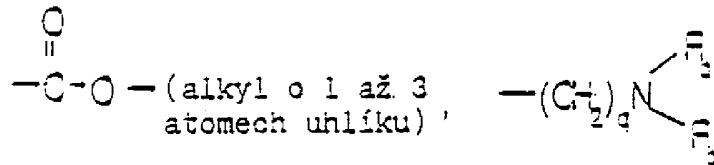


znamená 5-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, obsahující 1 atom dusíku a mimoto 1 atom kyslíku nebo síry a popřípadě substituovaný alkylovým zbytkem o 1 až 3 atomech uhlíku, atomem halogenu nebo alkoxykupinou o 1 až 3 atomech uhlíku.

9. Tricyklické diazepinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, v nichž skupina



znamená 5-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, v němž D, E a F znamenají atomy uhlíku a jeden z těchto atomů uhlíku je popřípadě substituován substituentem ze skupiny atom halogenu, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, hydroxyskupina, $-\text{COCl}_3$, $-\text{COCF}_3$,

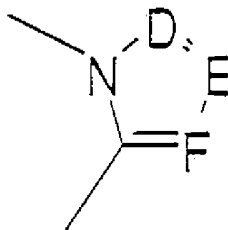


$-\text{CHO}$ aminoskupina, alkoxykupina o 1 až 3 atomech uhlíku, alkylaminoskupina o 1 až 3 atomech uhlíku, $-\text{CONH}-$ (alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku), $-\text{CON}-$ (alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku)₂,

q znamená celé číslo 1 nebo 2 a

R_b se nezávisle volí ze skupiny vodík, methyl nebo ethyl.

10. Tricyklické diazepinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, v nichž skupina



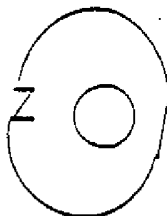
znamená 5-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, v němž D znamená atom dusíku a E a F znamenají atom uhlíku, přičemž jeden z těchto atomů uhlíku je popřípadě substituován substituentem ze skupiny atom halogenu, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku a alkoxykupina o 1 až 3 atomech uhlíku.

11. Tricyklické diazepinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, v nichž

Y znamená skupinu $-(CH_2)_n-$,

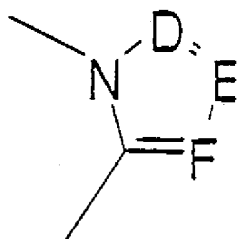
n znamená celé číslo 0 nebo 1,

skupina

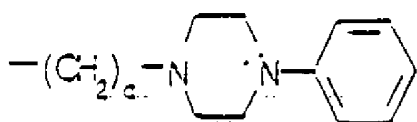
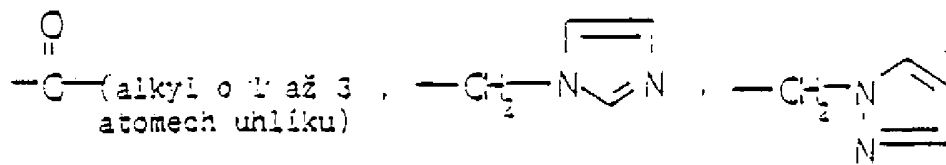
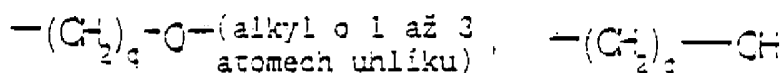
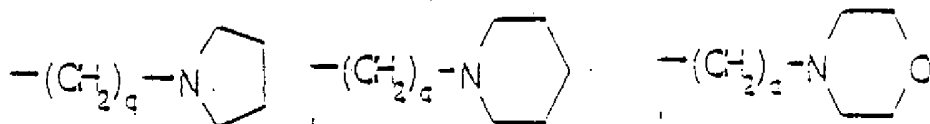
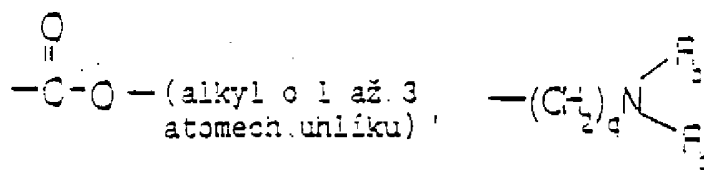


znamená fenyl, popřípadě substituovaný jedním nebo dvěma substituenty ze skupiny alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, atom halogenu, aminoskupina, alkoxykupina o 1 až 3 atomech uhlíku nebo alkylaminoskupina o 1 až 3 atomech uhlíku,

skupina



znamená 5-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, v němž D, E a F znamenají atomy uhlíku, přičemž jeden z těchto atomů uhlíku je popřípadě substituován substituentem ze skupiny atom halogenu, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, hydroxyskupina, $-\text{COCl}_3$, $-\text{COCF}_3$,



-CHO aminoskupina, alkoxykupina o 1 až 3 atomech uhlíku, alkylaminoskupina o 1 až 3 atomech uhlíku, -CONH-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku), -CON-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku)₂,

q znamená celé číslo 1 nebo 2 a

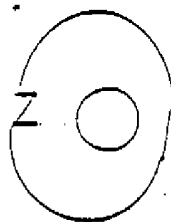
R₀ nezávisle znamená atom vodíku, methyl nebo ethyl.

12. Tricyklické diazepinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, v nichž

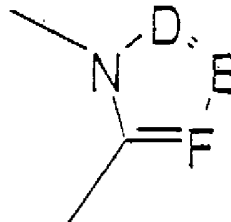
Y znamená $-(CH_2)_n-$,

n znamená 0 nebo 1,

skupina



znamená fenyli, popřípadě substituovaný jedním nebo dvěma substituenty ze skupiny alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, atom halogenu, aminoskupina, alkoxykupina o 1 až 3 atomech uhlíku nebo alkylaminoskupina o 1 až 3 atomech uhlíku, skupina



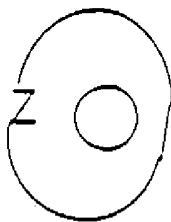
znamená 5-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, v němž D znamená atom dusíku a E a F znamenají atomy uhlíku, přičemž jeden z těchto atomů uhlíku je popřípadě substituován substituentem ze skupiny atom halogenu, alkyl

o 1 až 3 atomech uhlíku nebo alkoxykupina o 1 až 3 atomech uhlíku.

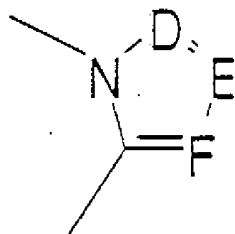
13. Tricyklické diazepinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, v nichž

Y znamená $-(CH_2)_n-$,

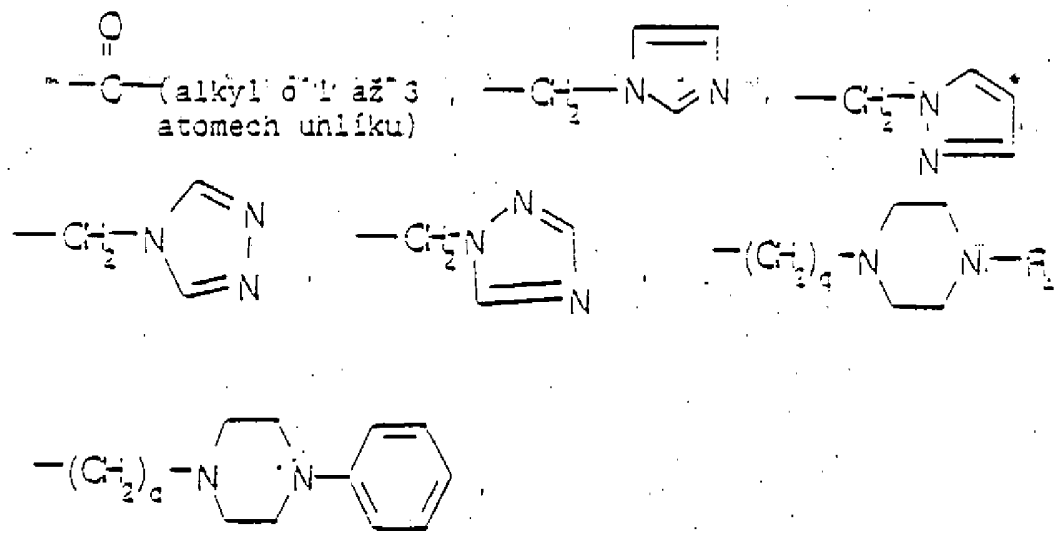
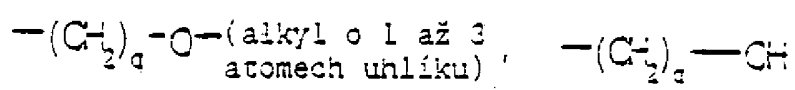
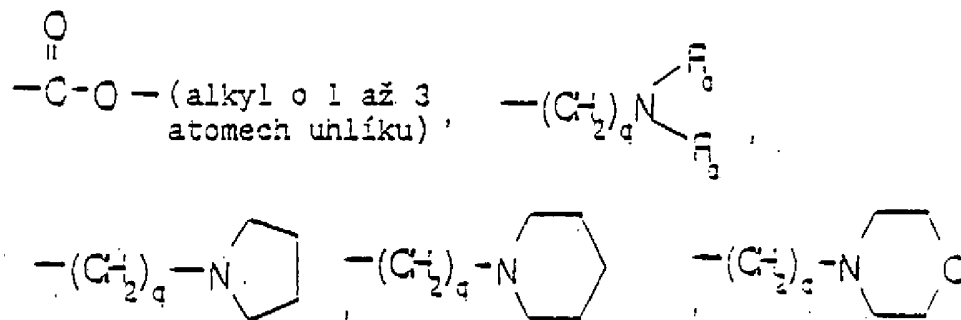
n znamená 0 nebo 1, skupina



znamená 5-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, obsahující jeden heteroatom ze skupiny kyslík nebo síra a popřípadě substituovaný substituentem ze skupiny alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, atom halogenu nebo alkoxykupina o 1 až 3 atomech uhlíku, skupina



znamená 5-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, v němž D, E a F znamenají atomy uhlíku, z nichž jeden je popřípadě substituován substituentem ze skupiny atom halogenu, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, hydroxykupina, $-COCl_3$, $-COCF_3$,



-CHO aminoskupina, alkoxykupina o 1 až 3 atomech uhlíku, alkylaminoskupina o 1 až 3 atomech uhlíku, -CONH-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku), -CON-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku)₂,

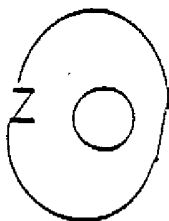
q znamená celé číslo 1 nebo 2 a

R_b nezávisle znamená vodík, methyl nebo ethyl.

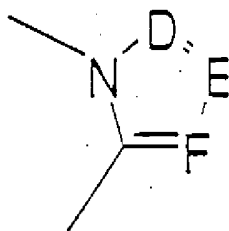
14. Tricyklické diazepinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, v nichž

Y znamená $\text{--}(\text{CH}_2)_n\text{--}$,

n znamená 0 nebo 1, skupina

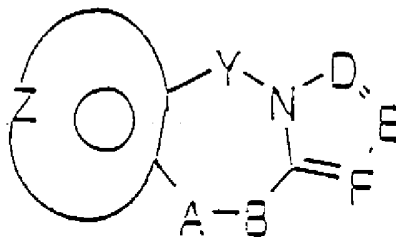


znamená 5-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, obsahující jeden heteroatom kyslíku nebo síry a popřípadě substituovaný substituentem ze skupiny alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, atom halogenu nebo alkoxykupina o 1 až 3 atomech uhlíku, skupina



znamená 5-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, v němž D znamená atom dusíku a E a F znamenají atom uhlíku, přičemž jeden z těchto atomů uhlíku je popřípadě substituován substituentem ze skupiny alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, atom halogenu nebo alkoxykupina o 1 až 3 atomech uhlíku.

15. Tricyklické diazepinové deriváty podle nároku 1, obecného vzorce I

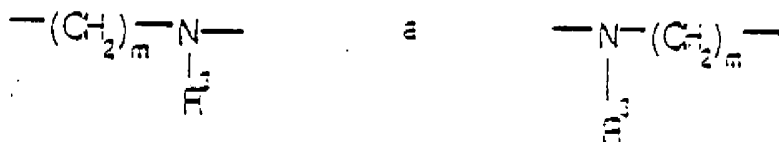


(I)

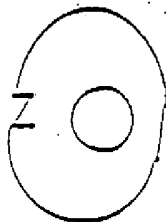
kde

Y znamená skupinu $-(CH_2)_m-$, kde n znamená celé číslo 0 nebo 1,

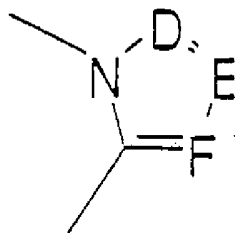
A-3 znamená skupinu, zvolenou ze skupin



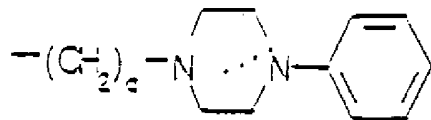
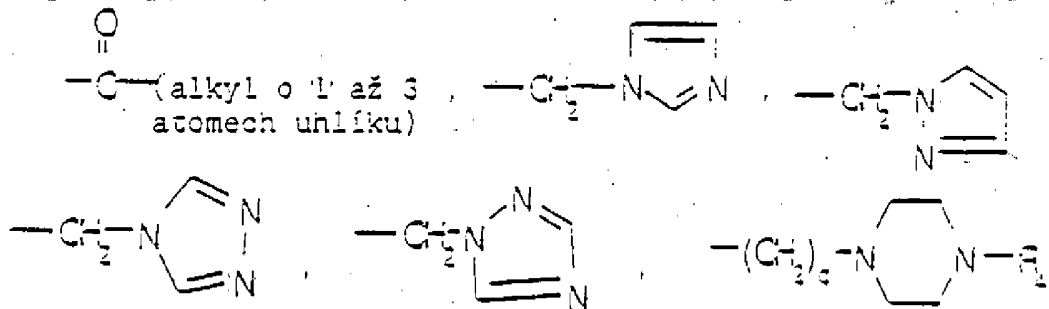
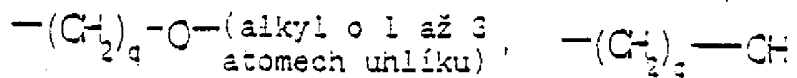
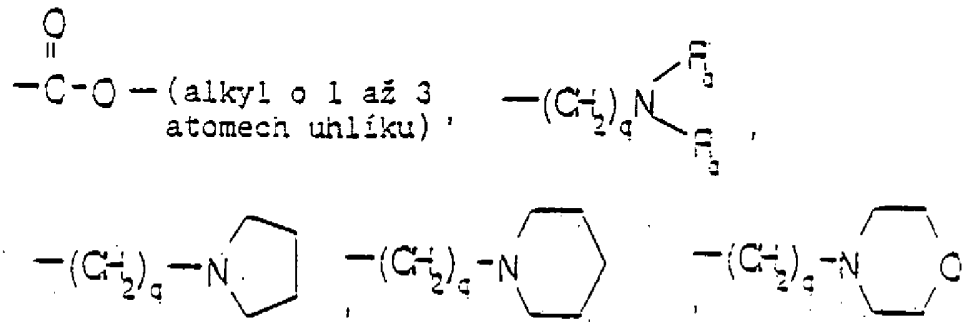
kde m znamená celé číslo 1 nebo 2 a skupina



znamená fenyl, popřípadě substituovaný jedním nebo dvěma substituenty ze skupiny alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, atom halogenu, aminoskupina, alkoxykupina o 1 až 3 atomech uhlíku nebo alkylaminoskupina o 1 až 3 atomech uhlíku, skupina



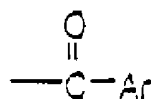
znamená 5-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, v němž D, E a F znamenají atomy uhlíku, z nichž jeden je popřípadě substituován substituentem ze skupiny atom halogenu, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, hydroxyskupina, $-COCl_3$, $-COCF_3$,



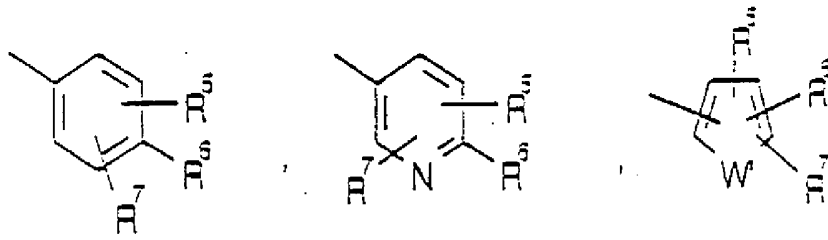
-CHO aminoskupina, alkokyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku, alkylaminoskupina o 1 až 3 atomech uhlíku, -CONH-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku), -CON-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku)₂, q znamená 1 nebo 2,

R₀ nezávisle znamená atom vodíku, methyl nebo ethyl,

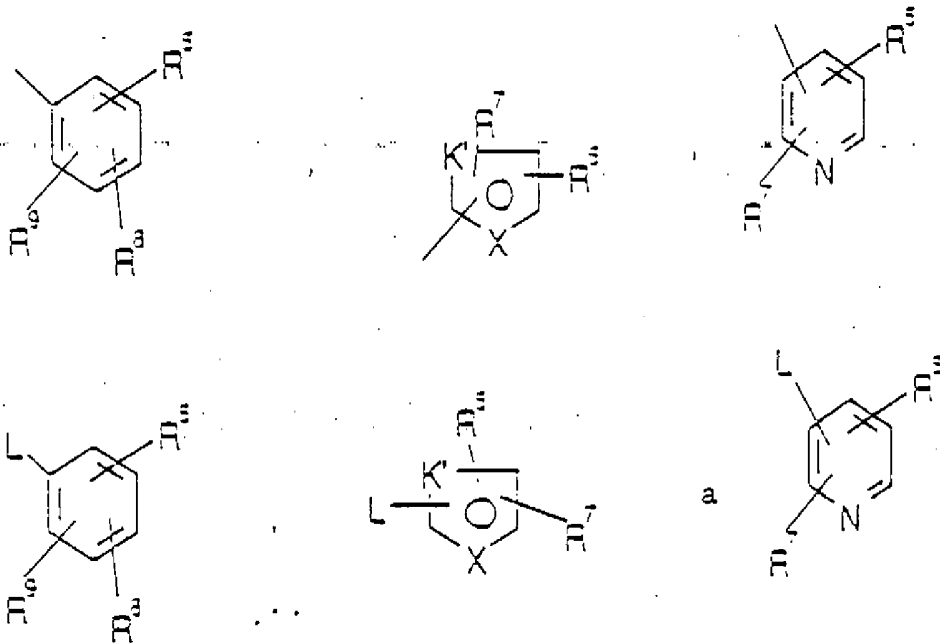
R₃ znamená skupinu obecného vzorce



kde Ar znamená skupinu



kde R⁵ se volí ze skupin



kde L znamená O, S, SO, SO₂, -CO-, -CH₂-, -C=C-,

K' znamená CH nebo N,

X znamená O, S, nebo N-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

W' znamená O, S, NH, N-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo N-benzyl,

R⁴ znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo -CO-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku),

R¹ a R² znamená vodík, alkyl nebo alkoxy skupinu vždy o 1 až 3 atomech uhlíku nebo atom halogenu,

10.11.97

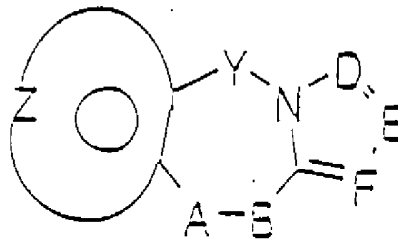
R⁵ znamená vodík, alkyl nebo alkoxy skupinu vždy o 1 až 3 atomech uhlíku, skupinu -O-CH₂-CH=CH₂ nebo atom halogenu,

R⁷ znamená vodík, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, atom halogenu, O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo CF₃,

R⁸ a R⁹ se nezávisle volí ze skupiny vodík, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -S-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, atom halogenu, -NH-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -N-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku)₂, -OCF₃, -OH, -CN, -S-CF₃, -NO₂, -NH₂, -O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -CO-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku) nebo CF₃,

a farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin.

16. Tricyklické diazepinové deriváty podle nároku 1, obecného vzorce I

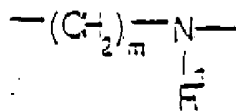


(I)

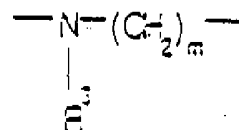
kde

Y znamená skupinu -(CH₂)_n-, kde n znamená celé číslo 0 nebo 1,

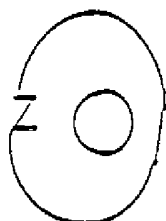
A-B znamená skupinu, zvolenou ze skupin



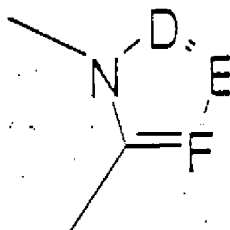
a



kde m znamená celé číslo 1 nebo 2 a skupina

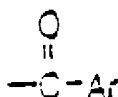


znamená fenyl, popřípadě substituovaný jedním nebo dvěma substituenty ze skupiny alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, atom halogenu, aminoskupina, alkoxykupina o 1 až 3 atomech uhlíku nebo alkylaminoskupina o 1 až 3 atomech uhlíku, skupina

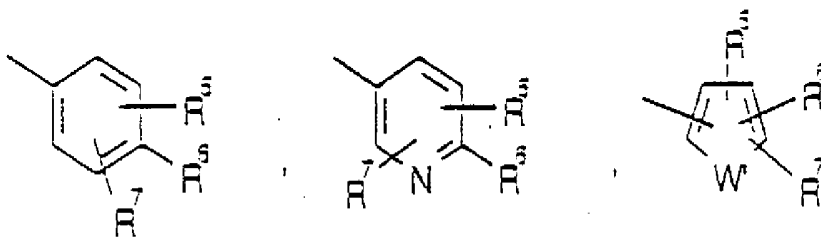


5-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, v němž D znamená atom dusíku a E a F znamenají atomy uhlíku, popřípadě substituované substituentem ze skupiny atom halogerů, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo alkoxykupina o 1 až 3 atomech uhlíku,

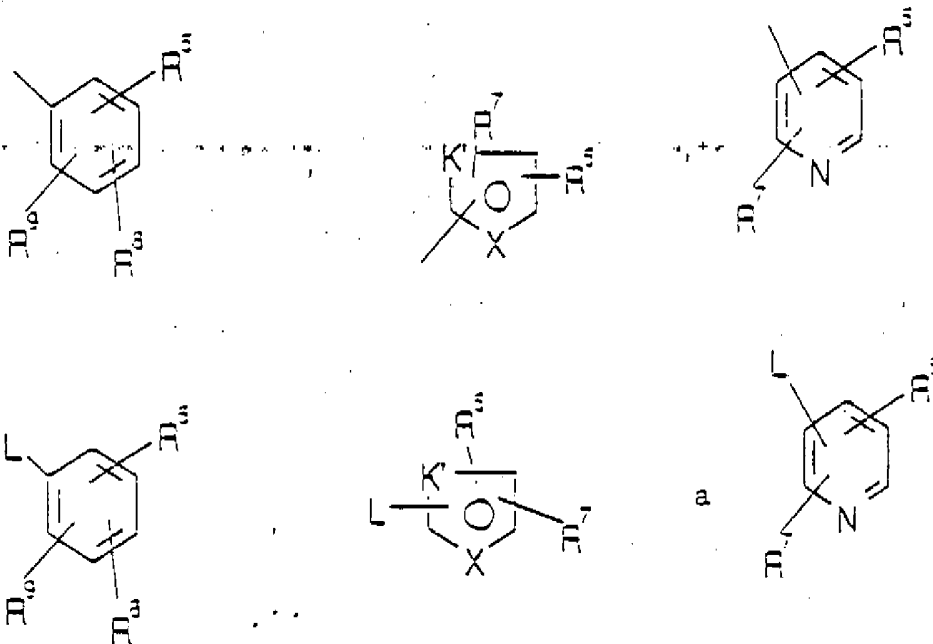
R³ znamená skupinu vzorce



kde Ar znamená skupinu



kde R⁶ se volí ze skupin



kde L znamená O, S, SO, SO₂, -CO-, -CH₂-, -C=C-,

K' znamená CH nebo N,

X znamená O, S, nebo N-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

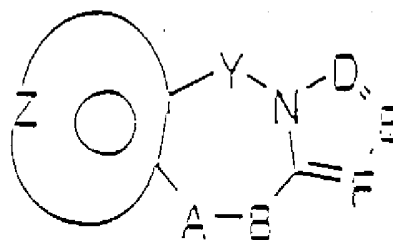
W' znamená O, S, NH, N-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo N-benzyl,

R⁴ znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo -CO-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku),

R¹ a R² znamená vodík, alkyl nebo alkoxy skupinu vždy o 1 až 3 atomech uhlíku nebo atom halogenu,

- R^3 znamená vodík, alkyl nebo alkoxy skupinu vždy o 1 až 3 atomech uhlíku, skupinu $-O-CH_2-CH=CH_2$ nebo atom halogenu,
- R^7 znamená vodík, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, atom halogenu, O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo CF_3 ,
- R^8 a R^9 se nezávisle volí ze skupiny vodík, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -S-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, atom halogenu, -NH-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -N-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku) $_2$, $-OCF_3$, -OH, -CN, -S- CF_3 , $-NO_2$, $-NH_2$, -O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -CO-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku) nebo CF_3 ,
- a farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin.

17. Tricyklické diazepinové deriváty podle nároku 1, obecného vzorce I

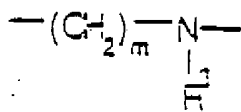


(I)

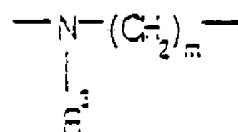
kde

Y znamená skupinu $-(CH_2)_n-$, kde n znamená celé číslo 0 nebo 1,

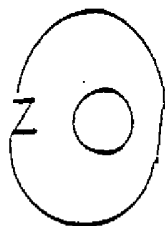
A-B znamená skupinu, zvolenou ze skupin



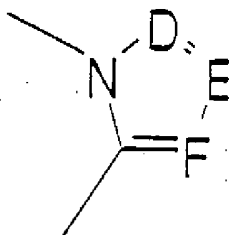
a



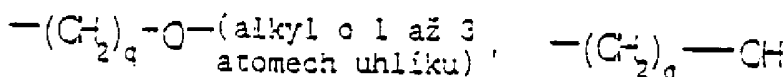
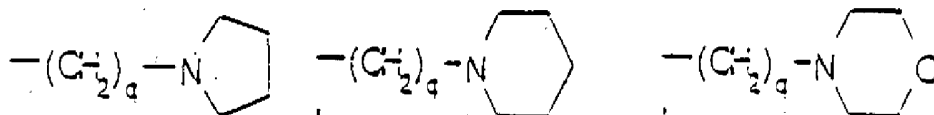
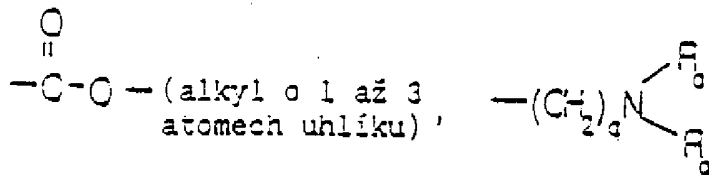
kde m znamená celé číslo 1 nebo 2 a skupina

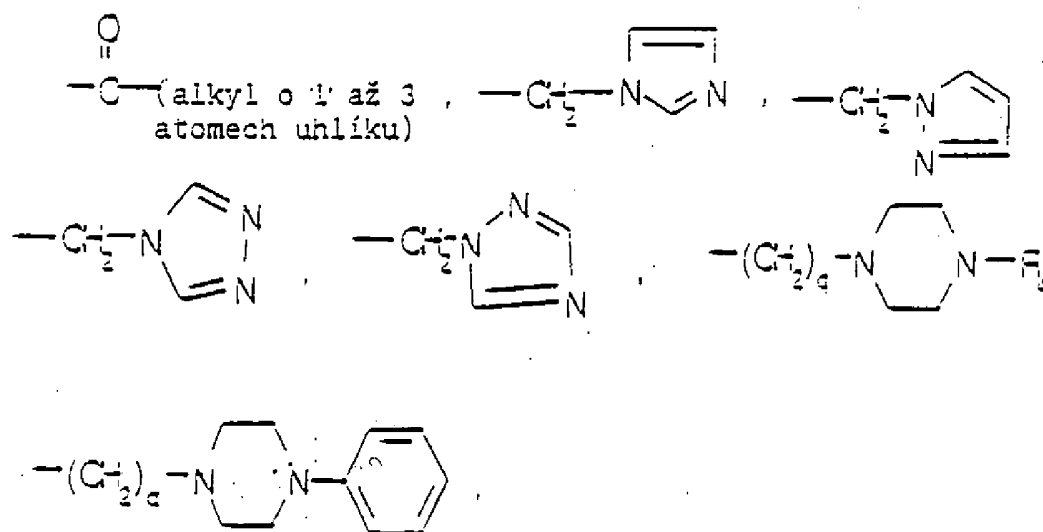


znamená 5-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, obsahující jeden heteroatom kyslíku nebo síry a popřípadě substituovaný substituentem ze skupiny alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, atom halogenu nebo alkoxykupina o 1 až 3 atomech uhlíku, skupina



znamená 5-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, v němž D, E a F znamenají atomy uhlíku, popřípadě substituované substituentem ze skupiny atom halogenu, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, hydroxyskupina, $-\text{COCl}_3$, $-\text{COCF}_3$,

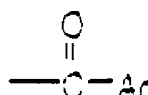




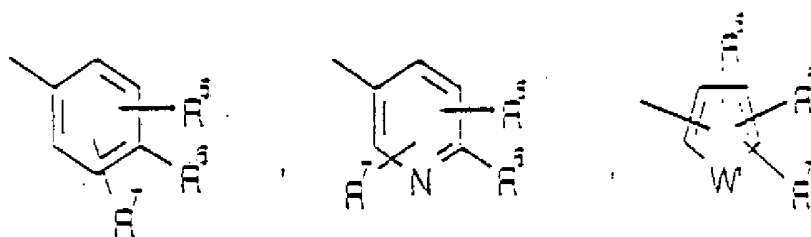
-CHO aminoskupina, alkoxykupina o 1 až 3 atomech uhlíku, alkylaminoskupina o 1 až 3 atomech uhlíku, -CONH-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku), -CON-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku)₂, q znamená 1. nebo 2,

R₂ nezávisle znamená atom vodíku, methyl nebo ethyl,

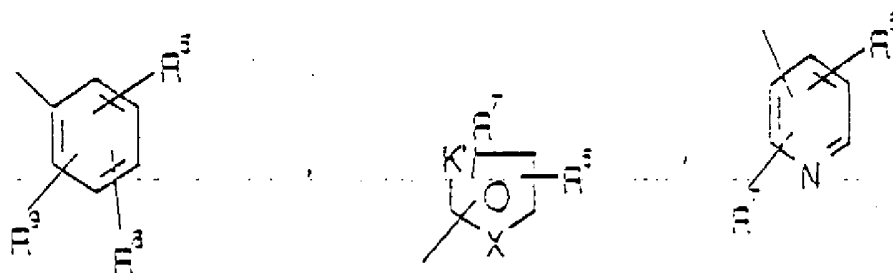
R³ znamená skupinu obecného vzorce

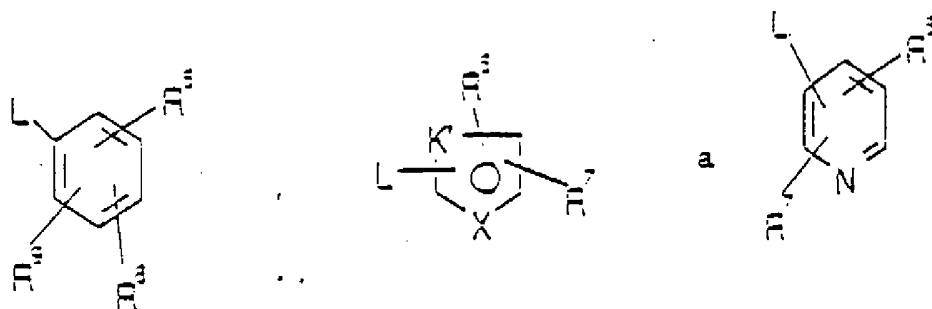


kde Ar znamená skupinu



kde R⁵ se volí ze skupin





kde L znamená O, S, SO, SO₂, -CO-, -CH₂-, -C≡C-,

K' znamená CH nebo N,

X znamená O, S, nebo N-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

W' znamená O, S, NH, N-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo N-benzyl,

R⁴ znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo -CO-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku),

R¹ a R² znamená vodík, alkyl nebo alkoxykupinu vždy o 1 až 3 atomech uhlíku nebo atom halogenu,

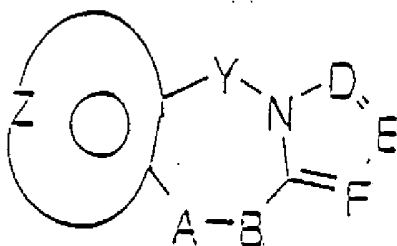
R⁵ znamená vodík, alkyl nebo alkoxykupinu vždy o 1 až 3 atomech uhlíku, skupinu -O-CH₂-CH=CH₂ nebo atom halogenu,

R⁷ znamená vodík, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, atom halogenu, O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo CF₃,

R⁸ a R⁹ se nezávisle volí ze skupiny vodík, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -S-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, atom halogenu, -NH-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -N-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku)₂, -OCF₃, -OH, -CN, -S-CF₃, -NO₂, -NH₂, -O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -CO-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku) nebo CF₃,

a farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin.

18. Tricyklické diazepinové deriváty podle nároku 1, obecného vzorce I

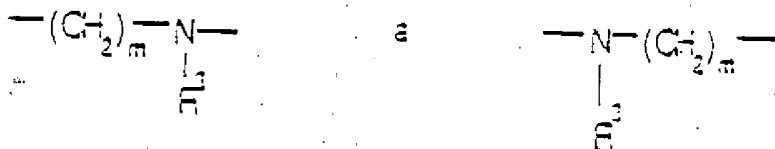


(I)

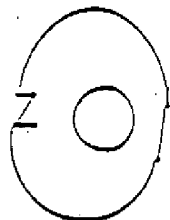
kde

Y znamená skupinu $-(CH_2)_n-$, kde n znamená celé číslo 0 nebo 1,

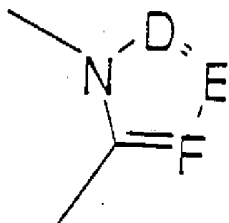
A-B znamená skupinu, zvolenou ze skupin



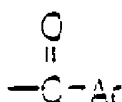
kde m znamená celé číslo 1 nebo 2 a skupina



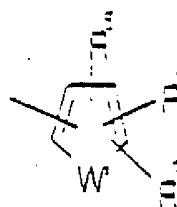
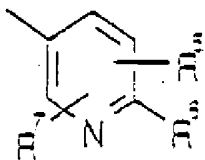
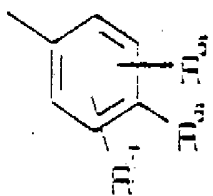
znamená 5-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, obsahující jeden heteroatom ze skupiny kyslík nebo síra, skupina



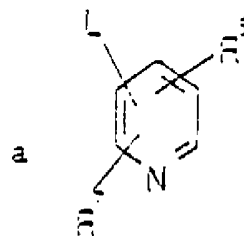
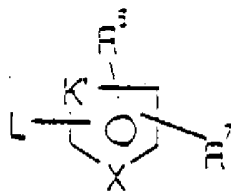
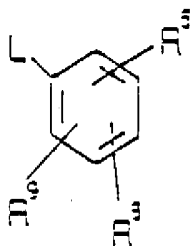
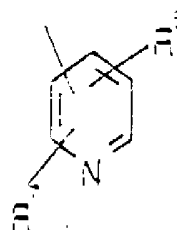
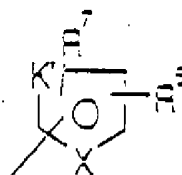
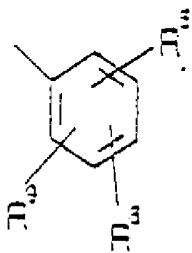
znamená 5-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, v němž D znamená atom dusíku a E a F znamenají atomy uhlíku, popřípadě substituované substituentem ze skupiny atom halogenu, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, alkoxy skupina o 1 až 3 atomech uhlíku, R^3 znamená skupinu vzorce



kde Ar znamená skupinu



kde R^3 se volí ze skupin



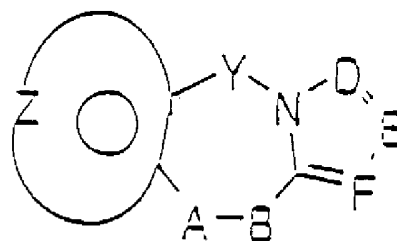
kde L znamená O, S, SO, SO₂, -CO-, -CH₂-, -C=C-,

K' znamená CH nebo N,

- X znamená O, S, nebo N-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,
 W znamená O, S, NH, N-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo N-benzyl,
 R⁴ znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo -CO-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku),
 R¹ a R² znamená vodík, alkyl nebo alkoxy skupinu vždy o 1 až 3 atomech uhlíku nebo atom halogenu,
 R⁵ znamená vodík, alkyl nebo alkoxy skupinu vždy o 1 až 3 atomech uhlíku, skupinu -O-CH₂-CH=CH₂ nebo atom halogenu,
 R⁷ znamená vodík, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, atom halogenu, O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo CF₃,
 R⁸ a R⁹ se nezávisle volí ze skupiny vodík, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -S-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, atom halogenu, -NH-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -N-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku)₂, -OCF₃, -OH, -CN, -S-CF₃, -NO₂, -NH₂, -O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -CO-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku) nebo CF₃,

a farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin.

19. Tricyklické diazepinové deriváty podle nároku 1, obecného vzorce I

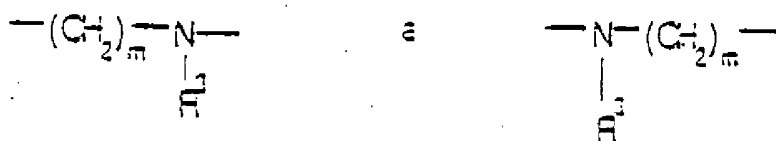


(I)

kde

Y znamená skupinu $-(CH_2)_n-$, kde n znamená celé číslo 0 nebo 1,

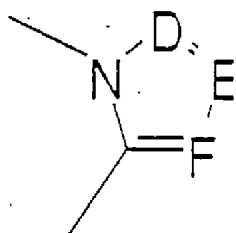
A-3 znamená skupinu, zvolenou ze skupin



kde m znamená celé číslo 1 nebo 2 a skupina

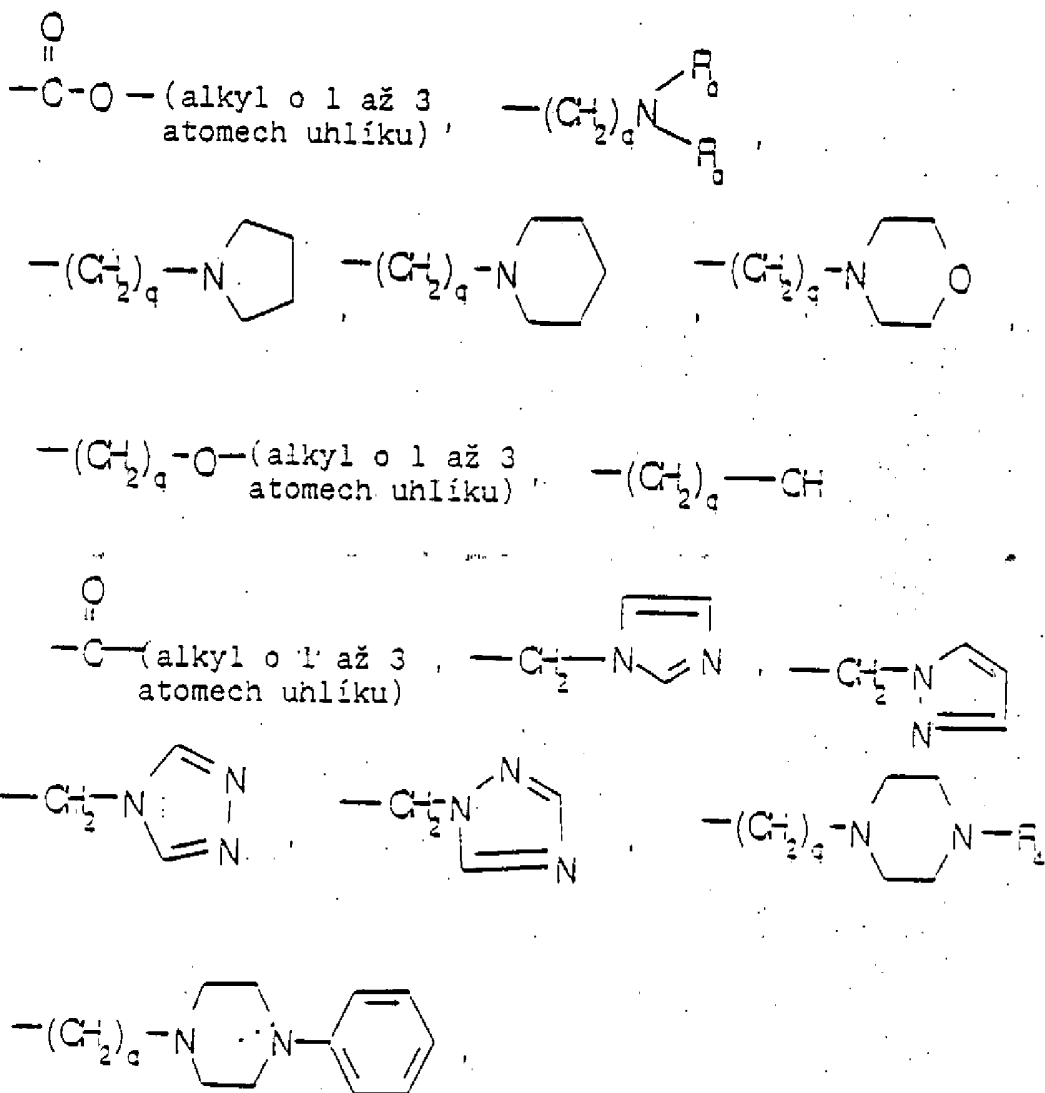


znamená 6-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, obsahující jeden atom dusíku, skupina



znamená 5-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, v němž D, E a F znamenají atomy uhlíku,

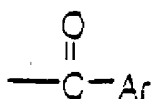
popřípadě substituované . substituentem ze skupiny atom halogenu, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, hydroxyskupina, $-\text{COCl}_3$, $-\text{COCF}_3$,



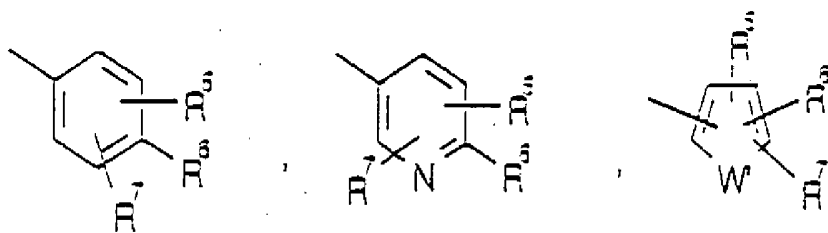
-CHO aminoskupina, alkoxykupina o 1 až 3 atomech uhlíku, alkylaminoskupina o 1 až 3 atomech uhlíku, -CONH-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku), -CON-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku)₂, q znamená 1 nebo 2,

R₀ nezávisle znamená atom vodíku, methyl nebo ethyl,

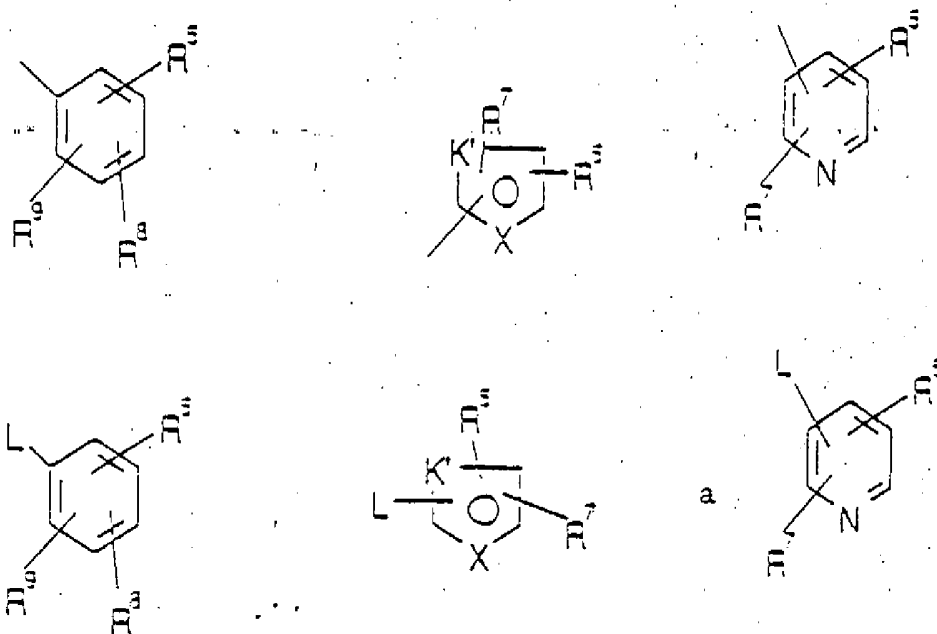
R³ znamená skupinu obecného vzorce



kde Ar znamená skupinu



kde R^6 se volí ze skupin



kde L znamená O, S, SO, SO₂, -CO-, -CH₂-, -C=C-,

K' znamená CH nebo N,

X znamená O, S, nebo N-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

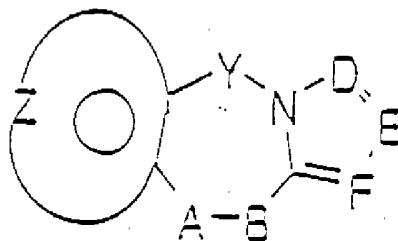
W' znamená O, S, NH, N-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo N-benzyl,

R⁴ znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo -CO-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku),

R¹ a R² znamená vodík, alkyl nebo alkoxy skupinu vždy o 1 až 3 atomech uhlíku nebo atom halogenu,

- R^5 znamená vodík, alkyl nebo alkoxy skupinu vždy o 1 až 3 atomech uhlíku, skupinu $-O-CH_2-CH=CH_2$ nebo atom halogenu,
- R^7 znamená vodík, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, atom halogenu, O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo CF_3 ,
- R^8 a R^9 se nezávisle volí ze skupiny vodík, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, $-S$ -alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, atom halogenu, $-NH$ -alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, $-N$ -(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku) $_2$, $-OCF_3$, $-OH$, $-CN$, $-S-CF_3$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-O$ -alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, $-CO$ -(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku) nebo CF_3 ,
- a farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin.

20. Tricyklické diazopinové deriváty podle nároku 1, obecného vzorce I,

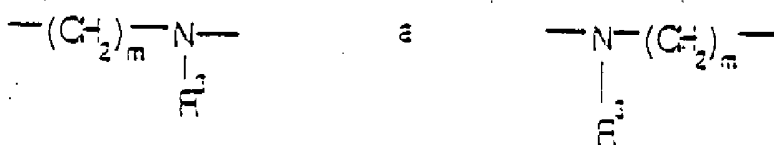


(I)

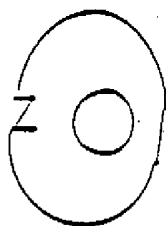
kde

Y znamená skupinu $-(CH_2)_m-$, kde n znamená celé číslo 0 nebo 1,

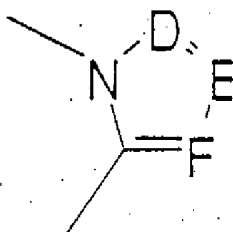
A-B znamená skupinu, zvolenou ze skupin



kde m znamená celé číslo 1 nebo 2 a skupina

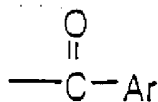


znamená 6-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, obsahující 1 atom dusíku, skupina

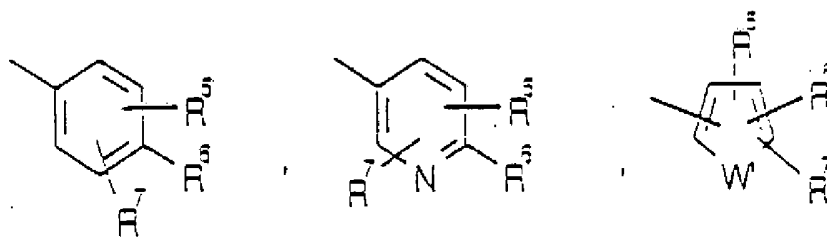


znamená 5-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, v němž D znamená atom dusíku a E a F znamenají atomy uhlíku, popřípadě substituované substituentem ze skupiny atom halogenu, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku a alkoxy skupina o 1 až 3 atomech uhlíku,

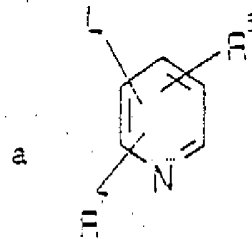
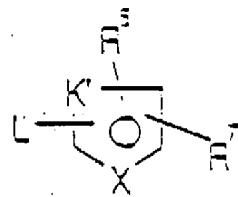
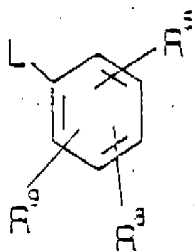
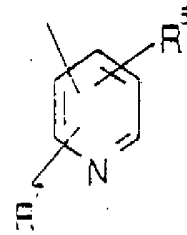
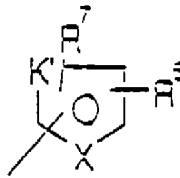
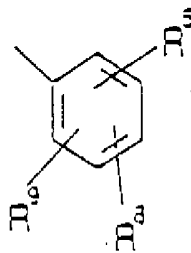
R^3 znamená skupinu vzorce



kde Ar znamená skupinu



kde R^6 se volí ze skupin



kde L znamená O, S, SO, SO₂, -CO-, -CH₂-, -C≡C-,

K znamená CH nebo N,

X znamená O, S, nebo N-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

W znamená O, S, NH, N-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo N-benzyl,...

R^4 znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo -CO-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku),

R^1 a R^2 znamená vodík, alkyl nebo alkoxykupinu vždy o 1 až 3 atomech uhlíku nebo atom halogenu,

R^5 znamená vodík, alkyl nebo alkoxykupinu vždy o 1 až 3 atomech uhlíku, skupinu -O-CH₂-CH=CH₂ nebo atom halogenu,

R^7 znamená vodík, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, atom halogenu, O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo CF₃,

R^8 a R^9 se nezávisle volí ze skupiny vodík, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -S-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, atom halogenu, -NH-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

-N-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku)₂, -OCF₃, -OH, -CN,
 -S-CF₃, -NO₂, -NH₂, -O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,
 -CO-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku) nebo CF₃,

a farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin.

21. Tricyklický diazepinový derivát obecného vzorce I podle nároku 15, 10,11-dihydro-10-/4-(2-thienyl)benzoyl/-5H-pyrrolo/2,1-c//1,4/benzodiazepin.

22. Tricyklický diazepinový derivát obecného vzorce I podle nároku 15, 10,11-dihydro-10-/4-(2-nitrofenyl)benzoyl/-5H-pyrrolo/2,1-c//1,4/benzodiazepin.

23. Tricyklický diazepinový derivát obecného vzorce I podle nároku 15, 10,11-dihydro-10-/4-(3,5-difluorfenyl)benzoyl/-5H-pyrrolo/2,1-c//1,4/benzodiazepin.

24. Tricyklický diazepinový derivát obecného vzorce I podle nároku 15, 10,11-dihydro-10-/4-(fenylethynyl)-5H-pyrrolo/2,1-c//1,4/benzodiazepin.

25. Tricyklický diazepinový derivát obecného vzorce I podle nároku 15, 10,11-dihydro-10-/4-(2-methylfenyl)benzoyl/-5H-pyrrolo/2,1-c//1,4/benzodiazepin.

26. Tricyklický diazepinový derivát obecného vzorce I podle nároku 15, 10,11-dihydro-3-/(dimethylamino)methyl/-10-/4-(2-thienyl)benzoyl/-5H-pyrrolo/2,1-c//1,4/benzodiazepin.

27. Tricyklický diazepinový derivát obecného vzorce I podle nároku 16, (/1,1'-bifenyl/-4-ylkarbonyl)-5,10-dihydro-4H-pyrazolo/5,1-c//1,4/benzodiazepin.

28. Tricyklický diazepinový derivát obecného vzorce I podle nároku 15, 10,11-dihydro-10-//2'-(trifluormethyl)-/1,1'-bifeny/-4-yl/karbonyl-5H-pyrrolo/2,1-c//1,4/benzodiazepin.

29. Tricyklický diazepinový derivát obecného vzorce I podle nároku 15, 10,11-dihydro-10-/4-(2-pyridinyl)-benzoyl/-5H-pyrrolo/2,1-c//1,4/benzodiazepin.

30. Tricyklický diazepinový derivát obecného vzorce I podle nároku 15, 10,11-dihydro-10-/4-(2-thiazolyl)benzoyl/-5H-pyrrolo/2,1-c//1,4/benzodiazepin.

31. Tricyklický diazepinový derivát obecného vzorce I podle nároku 15, 10,11-dihydro-10-/4-/(4-methylfenyl)-thio/benzoyl/-5H-pyrrolo/2,1-c//1,4/benzodiazepin.

32. Tricyklický diazepinový derivát obecného vzorce I podle nároku 15, 10,11-dihydro-10-/4-fenylsulfonyl/-benzoyl/-5H-pyrrolo/2,1-c//1,4/benzodiazepin.

33. Tricyklický diazepinový derivát obecného vzorce I podle nároku 15, 10,11-dihydro-10-/4-/(4-methylfenyl)-sulfonyl/benzoyl/-5H-pyrrolo/2,1-c//1,4/benzodiazepin.

34. Tricyklický diazepinový derivát obecného vzorce I podle nároku 15, 10,11-dihydro-10-//4'-(2-propenyloxy)-/1,1'-bifeny/-4-yl/karbonyl/-5H-pyrrolo/2,1-c//1,4/-benzodiazepin.

35. Tricyklický diazepinový derivát obecného vzorce I podle nároku 15, 10,11-dihydro-10-/4-(fenylthio)benzoyl/-5H-pyrrolo/2,1-c//1,4/benzodiazepin.

36. Tricyklický diazepinový derivát obecného vzorce I podle nároku 15, 10-(4-benzoylbenzoyl)-10,11-dihydro-5H-pyrrolo/2,1-c//1,4/benzodiazepin.

37. Tricyklický diazepinový derivát obecného vzorce I podle nároku 15, 5-(/1,1'-bifenyl/-ylkarbonyl)-4,5-dihydropyrrolo/1,2-a/chinoxalin.

38. Tricyklický diazepinový derivát obecného vzorce I podle nároku 15, 10,11-dihydro-10-/4-(4-methylfenoxy)-benzoyl/-5H-pyrrolo/2,1-c//1,4/benzodiazepin.

39. Tricyklický diazepinový derivát obecného vzorce I podle nároku 15, 10-(/1,1'-bifenyl/-4-ylkarbonyl)-10,11-dihydro-5H-pyrrolo/2,1-c//1,4/-benzodiazepin.

40. Tricyklický diazepinový derivát obecného vzorce I podle nároku 15, 10-(/1,1'-bifenyl/-4-ylkarbonyl)-10,11-dihydro-N,N-dimethyl-5H-pyrrolo/2,1-c//1,4/benzodiazepin-3-methanamin.

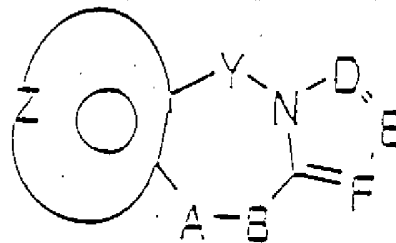
41. Tricyklický diazepinový derivát obecného vzorce I podle nároku 15, 10,11-dihydro-10-/4'-propyl/1,1-bifenyl/-4-yl)karbonyl/-5H-pyrrolo/2,1-c//1,4/benzodiazepin.

42. Tricyklický diazepinový derivát obecného vzorce I podle nároku 15, 10,11-dihydro-10-/5-/(2-thienyl)pyridinyl/karbonyl/-5H-pyrrolo/2,1-c//1,4/benzodiazepin.

43. Farmaceutický prostředek pro léčení chorob, při nichž dochází k příliš vysokému zpětnému vstřebávání vody v ledvinách nebo pro léčení kongestivního srdečního selhání, jaterní cirhosis, nefrotického syndromu, poškození centrálního nervového systému, plicních onemocnění a hyponatremie u savců, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako účinnou složku obsahuje tricyklický diazepinový derivát obecného vzorce I podle nároku 1 spolu s farmaceutickým nosičem.

44. Způsob léčení chorob, při nichž dochází k příliš vysokému zpětnému vstřebávání vody v ledvinách, kongestivního srdečního selhání, jaterní cirhosis, nefrotického syndromu, poškození centrálního nervového systému, plicních onemocnění a hyponatremie u savců, v y z n a - č u j í c í s e t í m , že se podává účinné množství tricyklického diazepinového derivátu obecného vzorce I podle nároku 1.

45. Způsob výroby tricyklických diazepinových derivátů podle nároku 1, obecného vzorce

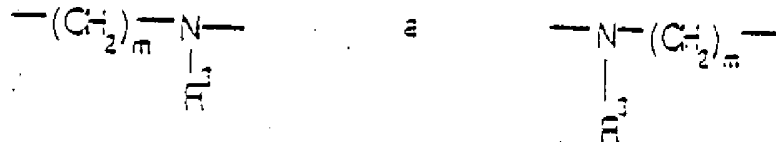


(I)

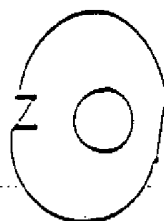
kde

Y znamená skupinu $-(CH_2)_m-$, kde n znamená celé číslo 0 nebo 1,

A-B znamená skupinu, zvolenou ze skupin



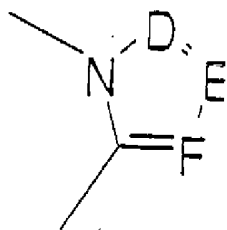
kde m znamená celé číslo 1 nebo 2 a skupina



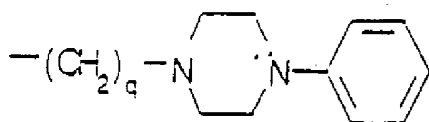
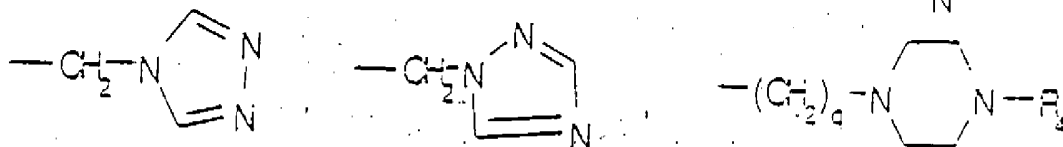
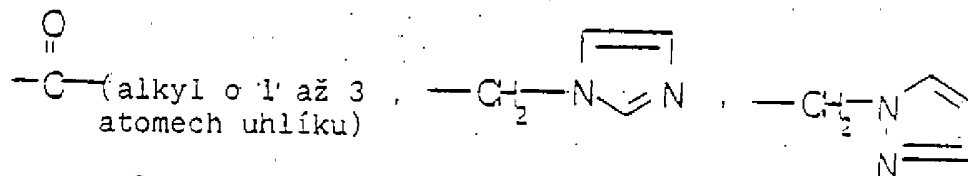
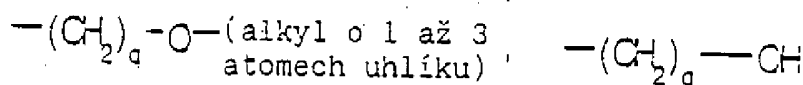
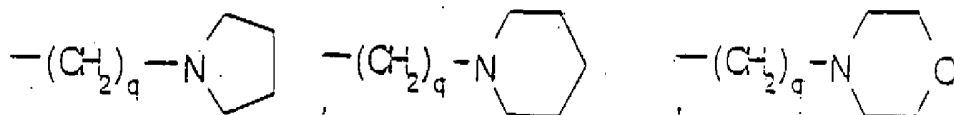
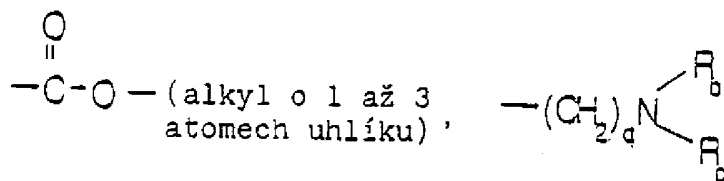
znamená

- 1) fenyl, popřípadě substituovaný jedním nebo dvěma substituenty ze skupiny alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, atom halogenu, aminoskupinu, alkoxykupinu o 1 až 3 atomech uhlíku nebo alkylaminoskupinu o 1 až 3 atomech uhlíku,
 - 2) 5-členný (nenasycený) heterocyklický kruh, obsahující jeden heteroatom ze skupiny kyslík, dusík a síra,
 - 3) 6-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, obsahující 1 atom dusíku,
 - 4) 5- nebo 6-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, obsahující 2 atomy dusíku,
 - 5) 5-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, obsahující 1 atom dusíku a mimoto atom kyslíku nebo síry,
- příčemž 5- nebo 6-členné heterocyklické kruhy jsou popřípadě substituovány alkylovým zbytkem o 1 až 3 atomech uhlíku; atomem halogenu nebo alkoxykupinou o 1 až 3 atomech uhlíku,

skupina



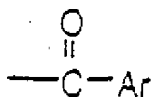
znamená 5-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, obsahující atom dusíku, D, E a F se volí ze skupiny uhlík nebo dusík a atomy uhlíku jsou popřípadě substituovány substituentem ze skupiny atom halogenu, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, hydroxyskupina, $-\text{COCl}_3$, $-\text{COCF}_3$,



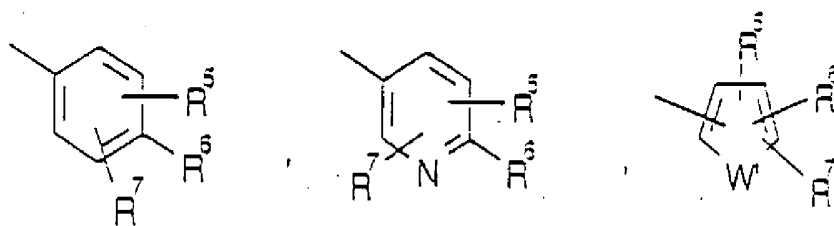
-CHO aminoskupina, alkoxykupina o 1 až 3 atomech uhlíku, alkylaminoskupina o 1 až 3 atomech uhlíku, -CONH-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku), -CON-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku)₂,

R_b nezávisle znamená atom vodíku, methyl nebo ethyl,

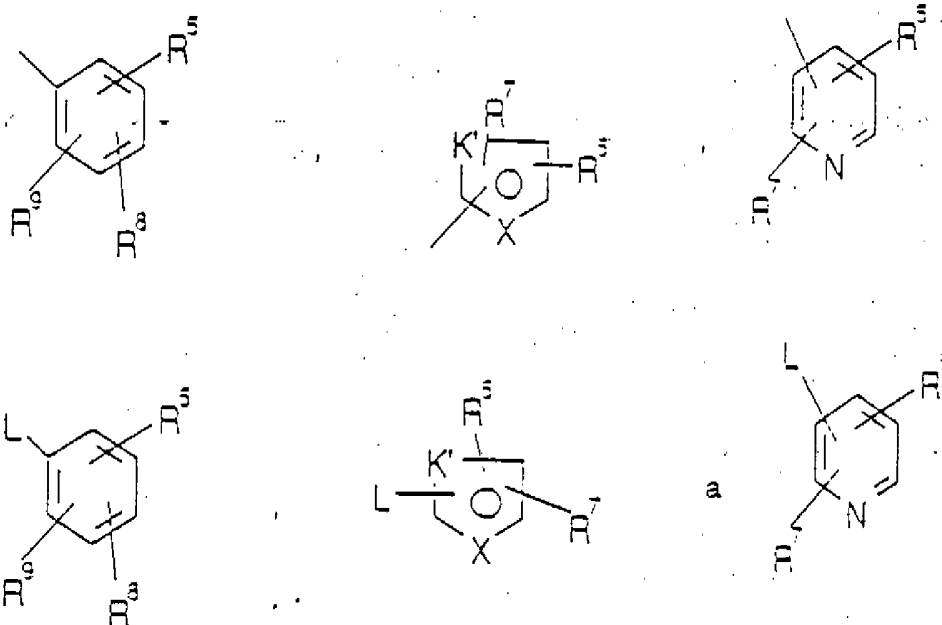
R^3 znamená skupinu obecného vzorce



kde Ar znamená skupinu



kde R⁶ se volí ze skupin



kde L znamená O, S, SO, SO₂, -CO-, -CH₂-, -C=C-,

K' znamená CH nebo N,

X znamená O, S, nebo N-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

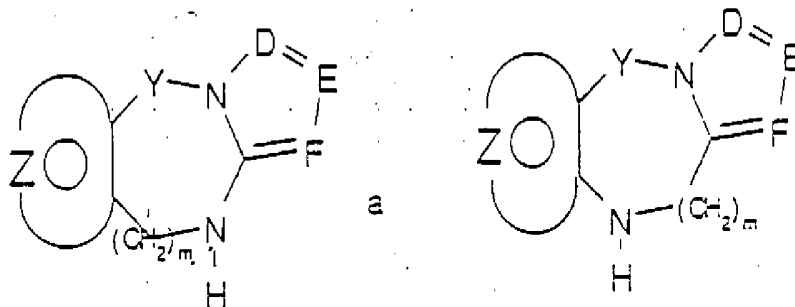
W' znamená O, S, NH, N-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo N-benzyl,

R⁴ znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo -CO-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku),

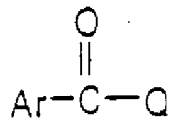
R¹ a R² znamená vodík, alkyl nebo alkoxykupinu vždy o 1 až 3 atomech uhlíku nebo atom halogenu,

- R^5 znamená vodík, alkyl nebo alkoxy skupinu vždy o 1 až 3 atomech uhlíku, skupinu $-O-CH_2-CH=CH_2$ nebo atom halogenu,
- R^7 znamená vodík, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, atom halogenu, O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo CF_3 ,
- R^8 a R^9 se nezávisle volí ze skupiny vodík, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -S-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, atom halogenu, -NH-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -N-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku) $_2$, $-OCF_3$, -OH, -CN, -S- CF_3 , $-NO_2$, $-NH_2$, -O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, $-CO-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku)$ nebo CF_3 ,

v y z n a č u j í c í s e t í m , že se nechá reagovat některá ze sloučenin obecného vzorce



kde jednotlivé symboly mají svrchu uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce



kde

Ar má svrchu uvedený význam a

Q znamená atom halogenu nebo aktivační skupinu, vzniklou přeměnou arylkarboxylové kyseliny na směsný anhydrid nebo aktivací peptidovým činidlem.

Zastupuje:

Zdenka Korejzová
 JUDr. ZDENKA KOREJZOVÁ
 ADVOKÁTKA