

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

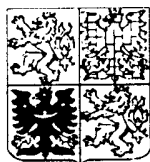
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

## 2245-97

(19)

ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **16. 01. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **17.01.95, 22.12.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/373169, 95/548805**

(33) Země priority: **US, US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17. 12. 97**  
(Věstník č. 12/97)

(86) PCT číslo: **PCT/US96/01051**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 96/22282**

(13) Druh dokumentu: **A3**

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

**C 07 D 223/20**  
**C 07 D 223/28**  
**C 07 D 401/12**  
**C 07 D 495/04**  
**C 07 D 487/04**  
**C 07 D 498/04**  
**C 07 D 267/20**  
**C 07 D 243/38**  
**C 07 D 471/04**  
**A 61 K 31/55**

(71) Přihlášovatel:

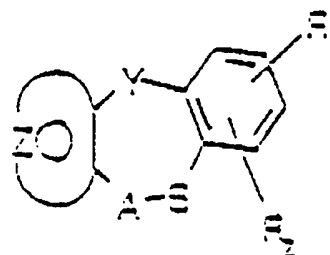
AMERICAN CYANAMID COMPANY, Madison,  
NJ, US;

(72) Původce:

Albright Jay Donald, Nanuet, NY, US;  
Venkatesan Aranapakam Mudumbai,  
Elmhurst, NY, US;  
Delos Santos Efren Guillermo, Nanuet, NY,  
US;

(74) Zástupce:

Korejzová Zdeňka JUDr., Břehová 1, Praha  
1, 11000;



(I)

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Tricyklické diazepinové deriváty**

(57) Anotace:

Tricyklické diazepinové deriváty obecného vzorce I, v němž jednotlivé symboly mají svrchu uvedený význam, mají antagonistický účinek na receptory vasopressinu V<sub>1</sub> a/nebo V<sub>2</sub> a je proto možno je užít ve formě farmaceutických prostředků, které rovněž tvoří součást řešení k léčení chorob, při nichž je hladina vasopressinu zvýšena, zvláště těch, při nichž dochází k příliš vysokému vstřebávání vody zpět v ledvinách, v případě zvýšeného krevního tlaku, městnavého srdečního selhání a u příbuzných onemocnění. Mimoto antagonistují uvedené látky také účinek oxytocinu a je možno je použít k zábraně předčasného porodu.

CZ 2245-97 A3

## Tricyklické diazepinové deriváty

### Oblast techniky

Vynález se týká tricyklických diazepinových derivátů, které mají schopnost antagonisovat vasopressin a je tedy možno je použít k léčení kongestivního srdečního selhání, koronární vasokonstrikce, přílišné reabsorpce vody v ledvinách a u podobných onemocnění.

### Dosavadní stav techniky

Vasopressin je uvolňován ze zadního laloku hypofýzy jako odpověď na zvýšený osmotický tlak krevní plasmy, který je detekován příslušnými receptory v mozku nebo při poklesu krevního objemu a krevního tlaku, který je detekován receptory pro snížení objemu a baroreceptory v tepnách. Tento hormon vykonává svůj účinek přes dva dobře definované podtypy receptorů, receptory  $V_1$  v cévách a receptory  $V_2$  v epitheliích ledvin. Omezení tvorby moči, které je zprostředkováno receptory  $V_2$  pomáhá udržet normální osmotický tlak krevní plasmy, objem krve a krevní tlak.

Vasopressin se v některých případech účastní kongestivního srdečního selhání, při němž je zvýšen periferní odpor. Látky, antagonizující receptory  $V_1$  mohou snižovat systemický odpor krevních cév, zvyšovat srdeční výkon a bránit smrštění koronárních cév, vyvolanému vasopressinem. To znamená, že při stavech, při nichž vasopressin vyvolá zvýšení celkového periferního odporu a změni místní prokrvení, je možno k léčení těchto stavů použít látky, antagonizující receptory  $V_1$ . Tyto látky sníží krevní tlak a mohou tedy být užitečné také při léčení některých typů zvýšeného krevního tlaku.

Blokáda receptoru  $V_2$  může být výhodná také při léčení některých onemocnění, při nichž dochází k příliš vysokému zpětnému vstřebání volné vody v ledvinách. Snížení tvorby moči je řízeno vylučováním vasopressinu (antidiuretického hormonu) v hypothalamu, hormon se pak váže na specifické receptory ledvinových kanálek. Touto vazbou je stimulována adenylycykláza a jsou ovlivňovány plochy buněk, přivrácené do průsvitu kanálek. Látky, antagonizující receptory  $V_2$  mohou tedy upravit retenci tekutin u kongestivního srdečního selhání, při jaterní cirhose, u nefritického syndromu, při poranění centrálního nervového systému, při plicních onemocnění a při nedostatku sodíku.

Ke zvýšení koncentrace vasopressinu dochází u kongestivního srdečního selhání, které je častější u starších lidí s chronickým srdečním selháním. U nemocných se sníženým množstvím sodíku, srdečním selháním a zvýšenou koncentrací vasopressinu mohou látky, antagonizující receptory  $V_2$  působit příznivě tím, že podporují vylučování volné vody antagonistou účinku antidiuretického hormonu. Vzhledem k biochemickým a farmakologickým účinkům hormonu je možno očekávat, že tyto látky bude možno použít k léčení a/nebo prevenci zvýšeného krevního tlaku, srdeční nedostatečnosti, křečí koronárních cév, srdeční ischemie, křečí ledvinových cév, cirhosis jater, kongestivního srdečního selhání, nefritického syndromu, otoku mozku, mozkové ischemie, krvácení do mozku, thrombosis a abnormálních stavů retence vody.

Látky, antagonizující vasopressin ze skupiny peptidů byly popsány v publikacích: M. Manning a další, J. Med. Chem., 35, 382, 1992, M. Manning a další, J. Med. Chem., 35, 3895, 1992, H. Gavras a B. Lammeck, U.S. patentový spis č. 5 070 187, 1991, M. Manning a W. H. Sawyer, U.S. patentový spis č. 5 055 448, 1991, F. E. Ali, U.S. patentový spis č. 4 766 108, 1988, R. R. Ruffolo a další, Drug News

and Perspective, 4(4), 217, květen 1991. P. D. Williams a další popsali účinné antagonisty oxytocinu typu hexapeptidů v J. Med. Chem., 35, 3905, 1992, tyto látky mají rovněž slabý antagonistický účinek proti vasopressinu vzhledem k tomu, že se mohou vázat na receptory  $V_1$  a  $V_2$ . Tyto látky ze skupiny peptidů nejsou účinné při perorálním podání a mimoto řada těchto peptidů neantagonizuje vasopressin selektivně vzhledem k tomu, že tyto látky mají také částečný agonistický účinek.

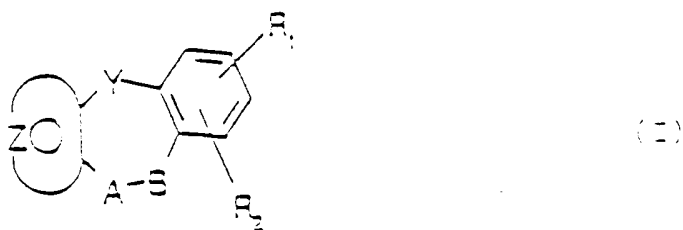
V poslední době byly popsány nepeptidové látky, antagonizující vasopressin v publikacích Y. Yamamura a další, Science, 252, 579, 1991, Y. Yamamura a další, Br. J. Pharmacol., 105, 787, 1992, Ogawa a další, (Otsuka Pharm Co., LTD) EP 514 667-A1, EP 382 185-A2, WO 91/05549 a US 5 258 310, dále WO 94/04525 (Yamanouchi Pharm. CO., Ltd., WO 94/20473, WO 94/12476 a WO 94/14796 (Fujisawa Co., Ltd., EP 620216-A1 Ogawa a další, (Otsuka Pharm. Co.)). EP 470514A popisuje carbostyrilové deriváty a farmaceutické prostředky, které je obsahují. Nepeptidové látky, antagonizující oxytocin a vasopressin byly popsány Merck and 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 potíže novorozence a zvýšenou úmrtnost, přičemž klíčovým mediátorem, který může ovlivnit mechanismus porodu, je peptidový hormon oxytocin. Na bázi jeho farmakologického účinku mohou být látky, antagonizující tento hormon vhodné pro prevenci předčasného porodu podle B. E. Evans a další, J. Med. Chem., 35, 3919, 1992, J. Med. Chem., 36, 3993, 1993 a podle literárních citací těchto publikací. Vynález si klade za úkol navrhnout látky, antagonizující peptidový hormon oxytocin a vhodné pro prevenci předčasného porodu.

Vynález je založen na zjištění, že skupina tricyklických derivátů má antagonistický účinek in vivo na receptory  $V_1$  a/nebo  $V_2$  a je schopná antagonizovat účinek vasopressinu. Tytéž látky rovněž antagonizují receptory oxytocinu.

### Podstata vynálezu:

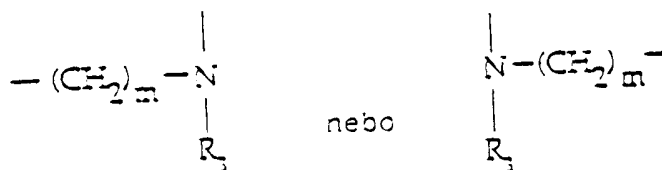
Podstatu vynálezu tvoří tricyklické diazepinové deriváty obecného vzorce I



kde

Y znamená skupinu  $(CH_2)_n$ , O, S, NH,  $NCOCH_3$ , N-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, CH-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku),  $CHNH$ -(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku),  $CHNH_2$ ,  $CHN$ (alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku) $_2$ ,  $CHO$ -(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku),  $CHS$ -(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku), kde n je celé číslo 0 až 2,

A-B znamená skupinu



kde m znamená celé číslo 1 až 2,

za předpokladu, že v případě, že Y znamená  $-(CH_2)_n-$  a  $n = 2$ , může m rovněž znamenat 3 a v případě, že Y znamená  $-(CH_2)_n$  a  $n = 2$ , má m význam, odlišný od 2,

$R_1$  znamená atom vodíku, atom halogenu, to znamená chloru, bromu, fluoru nebo jodu, OH, -S-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -SH, -SO-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -SO<sub>2</sub>-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -CO-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku), -CF<sub>3</sub>, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCO-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku), -N-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo -SO<sub>2</sub>N-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku)<sub>2</sub>,

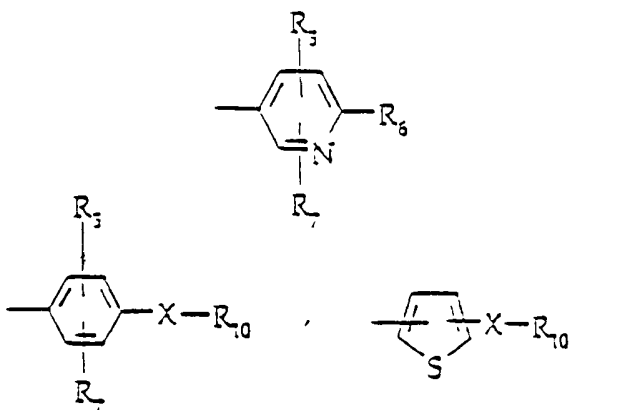
$R_2$  znamená atom vodíku, chloru, bromu, fluoru nebo jodu, -OH, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, C-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo

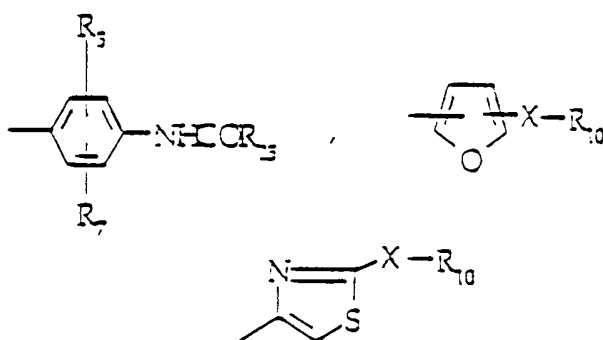
$R_1$  a  $R_2$  společně tvoří methylen-dioxyskupinu nebo ethylen-dioxyskupinu,

$R_3$  znamená skupinu



kde Ar znamená některou ze skupin



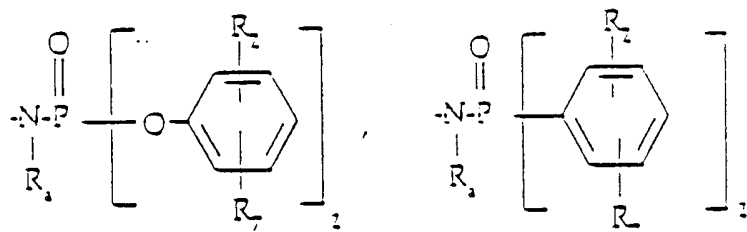
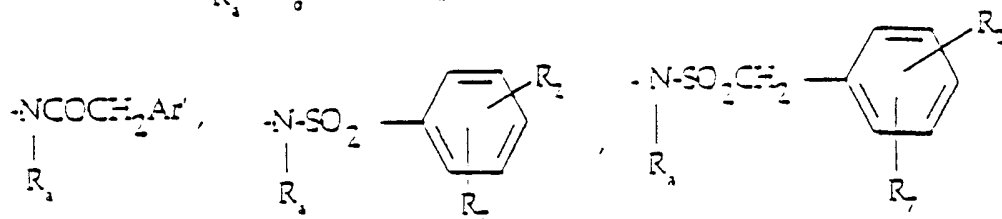
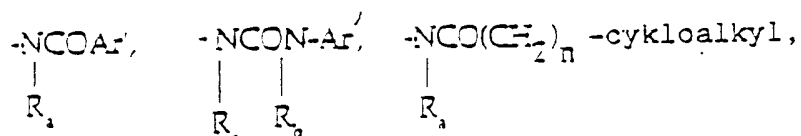


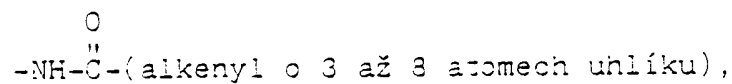
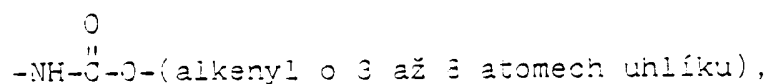
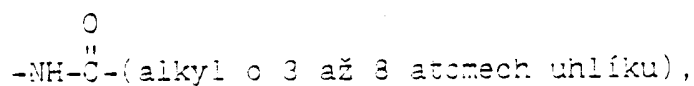
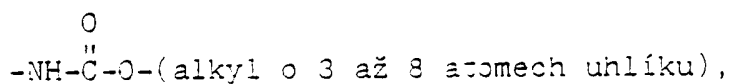
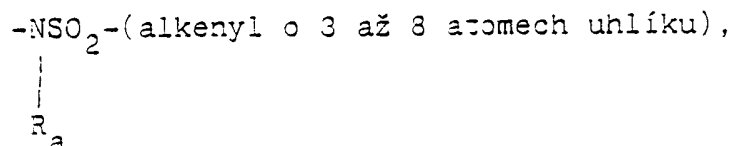
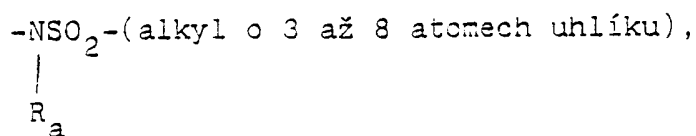
$R_4$  znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo  $-CO-$ (alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku),

$R_5$  a  $R_7$  znamenají atom vodíku, alkyl nebo alkoxykupinu vždy o 1 až 3 atomech uhlíku nebo atom halogenu,

$R_6$  znamená

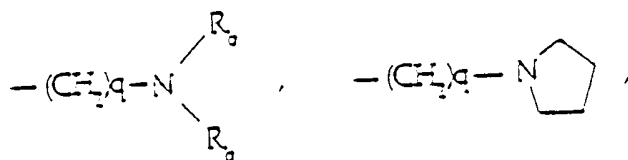
a) některou ze skupin





příčemž alkylové a alkenylové zbytky mohou mít přímý nebo rozvětvený řetězec, cykloalkyl znamená cykloalkyl o 3 až 8 atomech uhlíku, cyklohexenyl nebo cyklopentenyl,

$R_a$  znamená atom vodíku, methyl, ethyl, některou ze skupin



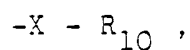


$-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$ (alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku) nebo skupinu  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,

$q$  znamená celé číslo 1, 2 nebo 3,

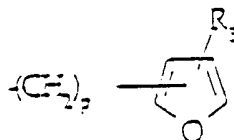
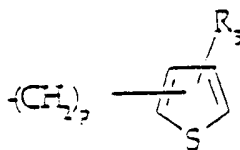
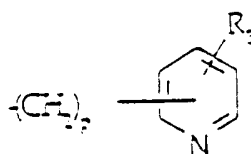
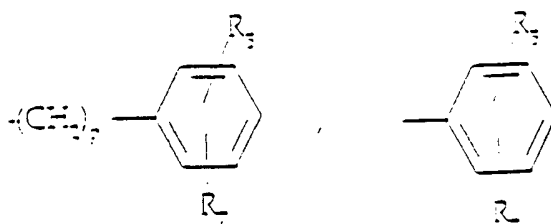
$R_9$  znamená atom vodíku,  $\text{CH}_3$  nebo  $-\text{C}_2\text{H}_5$ ,

b) skupinu vzorce



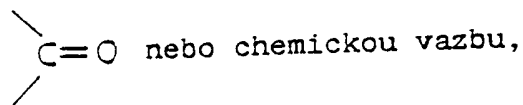
kde

$\text{R}_{10}$  znamená alkyl nebo alkenyl vždy o 3 až 8 atomech uhlíku,  $-(\text{CH}_2)_p-$ (cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku), některou ze skupin



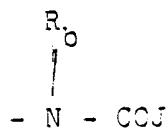
$p$  znamená celé číslo 0 až 3,

$X$  znamená O, S, NH,  $\text{NCH}_3$ ,



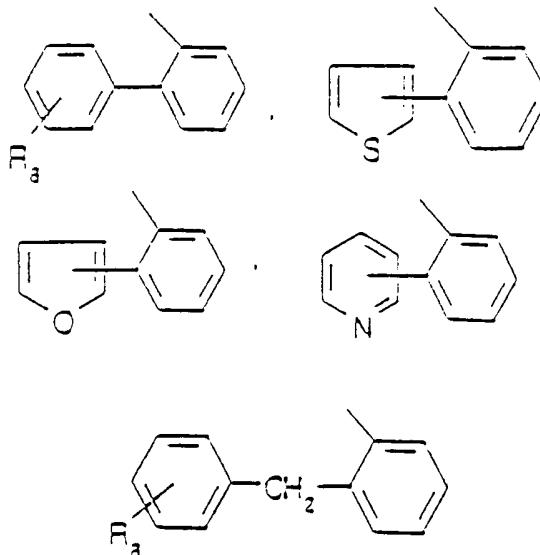
$R_5$  a  $R_7$  mají svrchu uvedený význam,

c) skupinu obecného vzorce

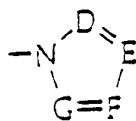


kde

$J$  znamená  $R_a$ , alkyl nebo alkenyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem vždy o 3 až 8 atomech uhlíku, -O-alkyl nebo -O-alkenyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem vždy o 3 až 8 atomech uhlíku, tetrahydrofuran nebo tetrahydrothiofen, některou ze skupin



nebo skupinu  $-\text{CH}_2-\text{K}'$ , kde  $\text{K}'$  znamená atom halogenu, OH, tetrahydrofuran, tetrahydrothiofen nebo heterocyklickou skupinu vzorce

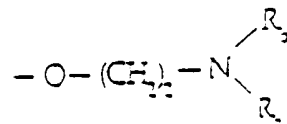
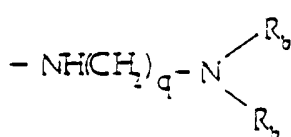
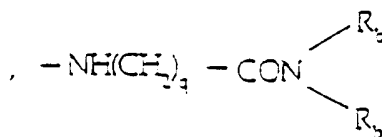
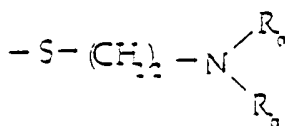
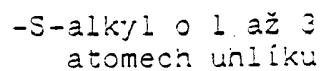
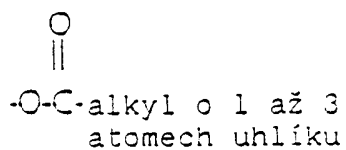
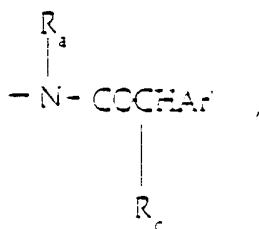


kde

D, E, F a G znamenají atom uhlíku nebo dusíku, přičemž atomy uhlíku jsou popřípadě substituovány substituenty ze skupiny atom halogenu, alkokyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku, -CO-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku), CHC, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo -CO<sub>2</sub>-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, hydroxyskupina a

R<sub>a</sub> a R<sub>c</sub> mají svrchu uvedený význam,

d) skupinu obecného vzorce

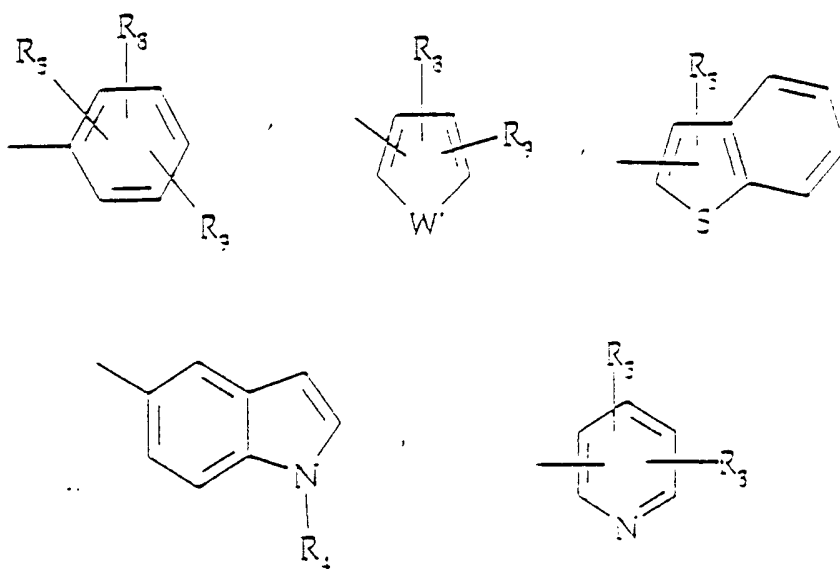


kde

$R_c$  znamená atom halogenu, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo hydroxyskupinu a

$R_b$  má svrchu uvedený význam,

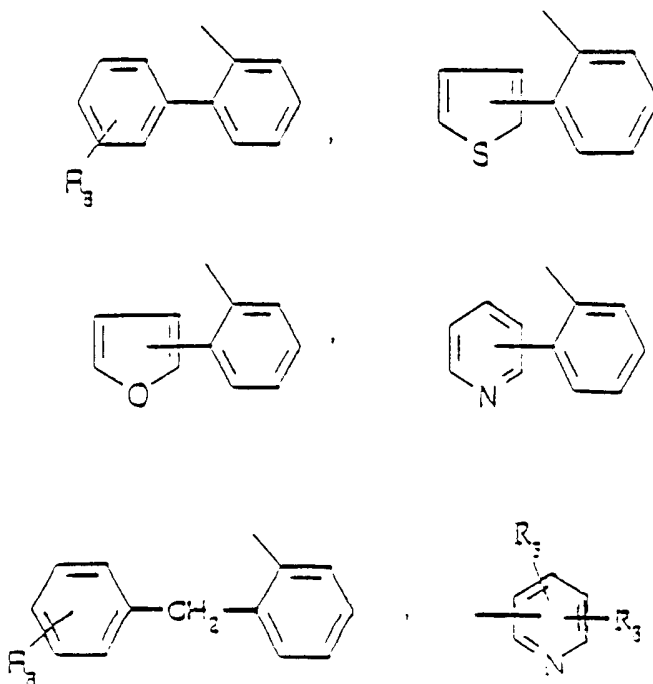
$Ar'$  znamená některou ze skupin



$R_8$  a  $R_9$  nezávisle znamenají atom vodíku, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, C-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, S-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-SCF_3$ ,  $-OCF_3$ , atom halogenu,  $NO_2$ , aminoskupinu nebo NH-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo  $-N-(alkyl\ o\ 1\ až\ 3\ atomech\ uhlíku)_2$ , nebo skupinu  $-N(R_b)(CH_2)_q-N-(R_b)_2$ ,

$W'$  znamená O, S, NH, N-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,  $NCO-(alkyl\ o\ 1\ až\ 3\ atomech\ uhlíku)$ ,  $NSO_2-(alkyl\ o\ 1\ až\ 3\ atomech\ uhlíku)$ ,

$R_{25}$  znamená některou ze skupin



skupina obecného vzorce

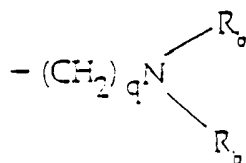


znamená

- 1) fenyly, popřípadě substituovaný jedním nebo dvěma substituenty ze skupiny alkyl nebo alkoxy skupina vždy o 1 až 3 atomech uhlíku, atom halogenu, aminoskupina nebo alkylaminoskupina o 1 až 3 atomech uhlíku,
- 2) 5-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, obsahující jeden heteroatom ze skupiny kyslík, dusík nebo 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 atom síry, přičemž

5-členný nebo 6-členný heterocyklický kruh je popřípadě substituován alkylovým zbytkem o 1 až 3 atomech uhlíku, formylovou skupinou, skupinou obecného vzorce



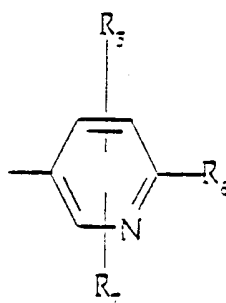
atomem halogenu nebo alkoxy skupinou o 1 až 3 atomech uhlíku.

Kondenzovaný heterocyklický kruh může znamenat například furanový, pyrrolový, pyrazolový, thiofenový, thiazolový, oxazolový, imidazolový, pyrimidinový nebo pyridinový kruh, který může být nesubstituovaný nebo substituovaný.

Ve skupině sloučenin obecného vzorce I jsou některé podskupiny látek v širším smyslu výhodnější. Výhodné jsou například takové sloučeniny, v nichž  $\text{R}_3$  znamená skupinu



a Ar znamená skupinu

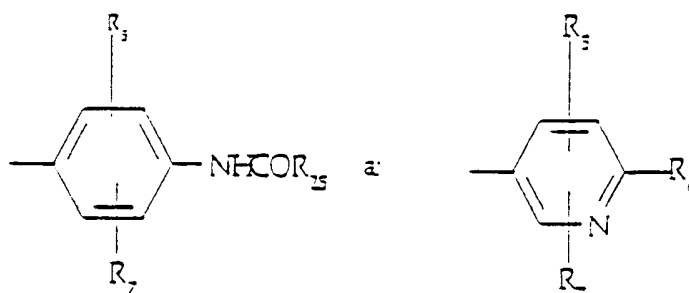


kde R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> a R<sub>7</sub> mají svrchu uvedený význam.

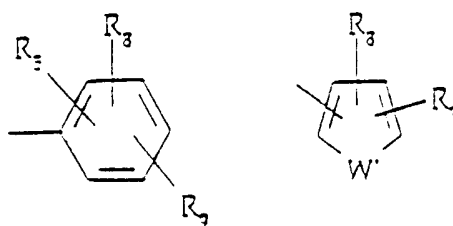
Zvláště výhodné jsou ty sloučeniny, v nichž R<sub>3</sub> znamená skupinu



a Ar se volí ze skupin



R<sub>6</sub> znamená NHCOAr', kde Ar' znamená



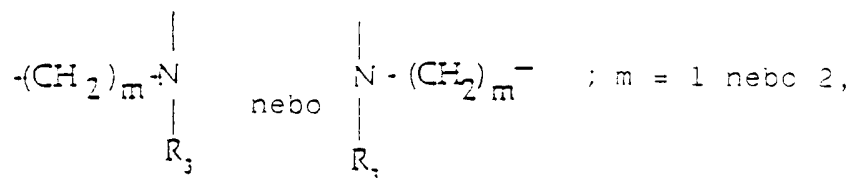
kde  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{25}$  a  $W'$  mají svrchu uvedený význam.

V širším smyslu jsou také výhodné ty sloučeniny, v nichž v obecném vzorci I znamená Y skupinu  $-(CH_2)_n^-$ ,  $n = 0$  nebo 1, A-B znamená skupinu



a  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  a  $R_{10}$  mají svrchu uvedený význam a  $m$  znamená celé číslo 1 nebo 2.

Zvláště výhodné jsou ty sloučeniny obecného vzorce I, v nichž Y znamená skupinu  $-(CH_2)_n^-$ ,  $n = 1$  a A-B znamená skupinu

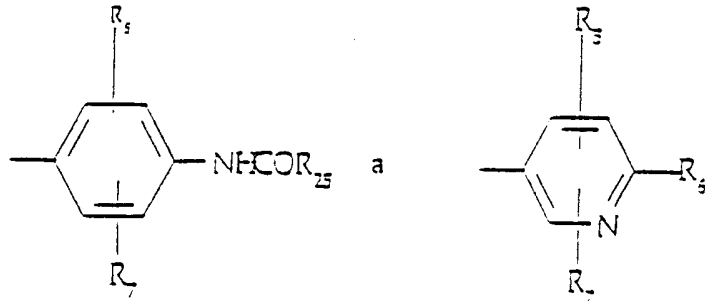


$R_3$  znamená skupinu

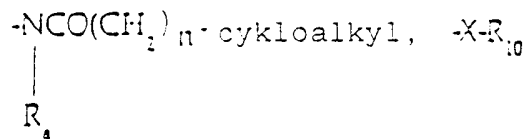
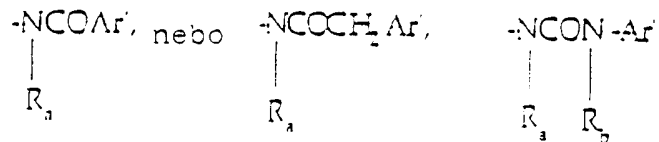


Ar znamená některou ze skupin

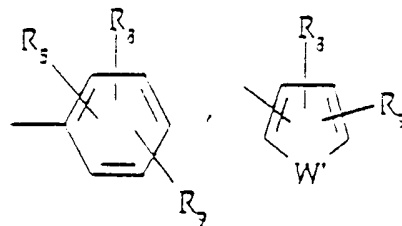




$R_6$  znamená



a  $Ar'$  znamená skupinu



$R_a$ ,  $R_b$  a  $W'$  mají svrchu uvedený význam,

$R_8$  a  $R_9$  s výhodou znamenají substituenty v poloze ortho ze skupiny  $CF_3$ ,  $Cl$ ,  $OCH_3$ ,  $CH_3$ ,  $SCH_3$  nebo  $OCF_3$  nebo

$Ar'$  znamená disubstituovaný derivát, v němž  $R_8$  a  $R_9$  nezávisle znamenají  $Cl$ ,  $OCH_3$ ,  $CH_3$  nebo  $F$ .

Další velmi výhodnou skupinou sloučenin obecného vzorce I jsou ty látky, v nichž  $Y$  znamená  $-(CH_2)_n-$ ,  $n = 1$  nebo  $0$  a skupina



znamená fenyl, substituovaný fenyl, thiofenový, furanový, pyrrolový nebo pyridinový kruh,

A-B znamená



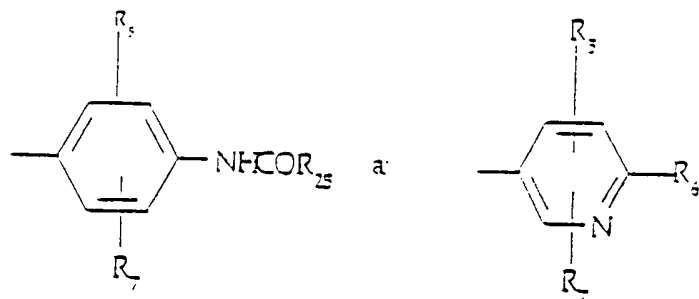
$m = 1$  v případě, že  $n = 1$  nebo

$m = 2$  v případě, že  $n = 0$ ,

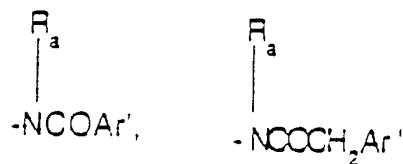
$\text{R}_3$  znamená skupinu



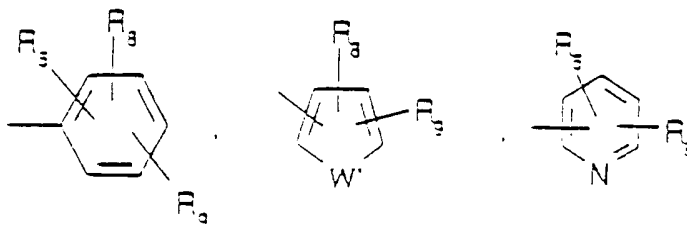
kde Ar znamená skupinu



a  $R_6$  znamená skupinu

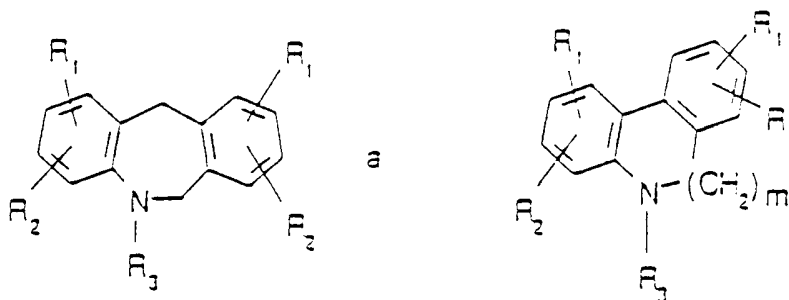


kde  $Ar'$  znamená některou ze skupin



a  $R_a, R_b, R_1, R_2, R_4$  až  $R_9, R_{25}$  a  $W'$  mají svrchu uvedený význam.

Zvláště výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce



kde

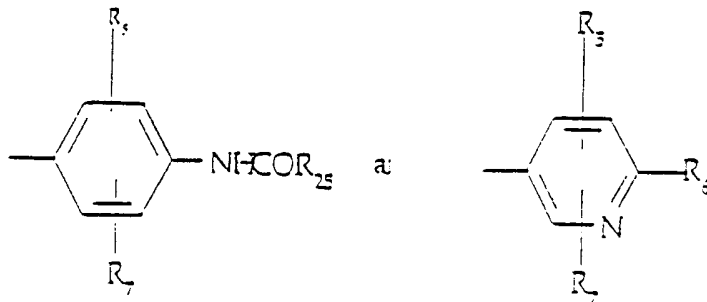
$m$  = celé číslo 1 nebo 2,

$R_1$  a  $R_2$  mají svrchu uvedený význam,

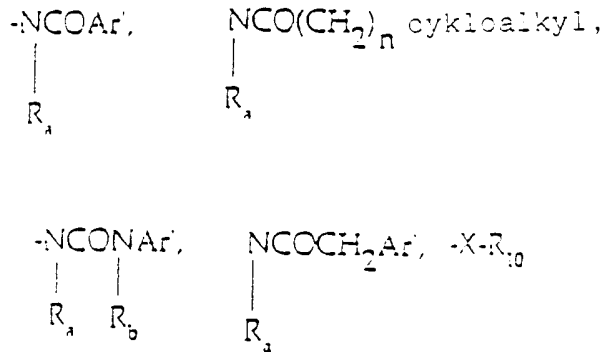
$R_3$  znamená skupinu



kde Ar znamená některou ze skupin

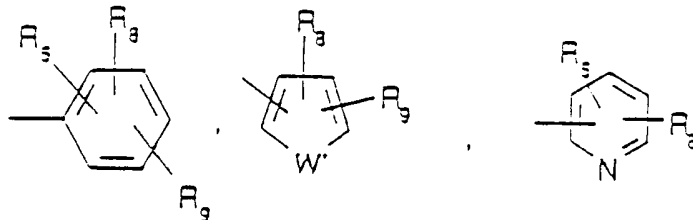


R<sub>6</sub> znamená



kde cykloalkyl znamená cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku, cyklohexenyl nebo cyklopentenyl,

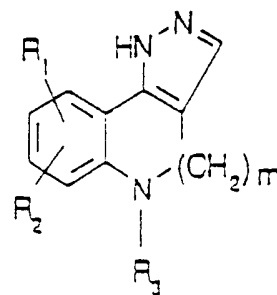
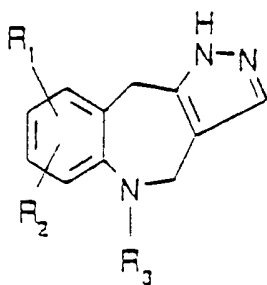
Ar' znamená některou ze skupin



R<sub>a</sub> nezávisle znamenají atom vodíku, methyl nebo ethyl a

$R_5, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{25}, X$  a  $W'$  mají svrchu uvedený význam.

Zvláště výhodné jsou také sloučeniny obecných vzorců



kde

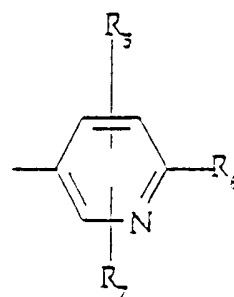
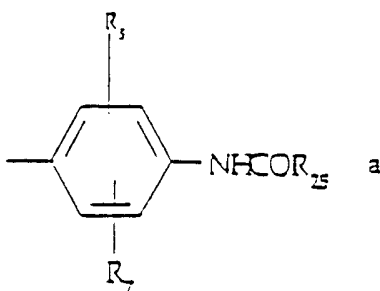
$m$  znamená celé číslo 1 nebo 2,

$R_1$  a  $R_2$  mají svrchu uvedený význam,

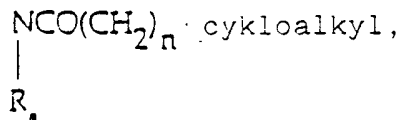
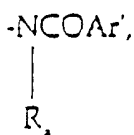
$R_3$  znamená skupinu

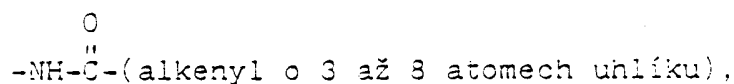
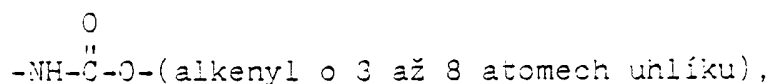
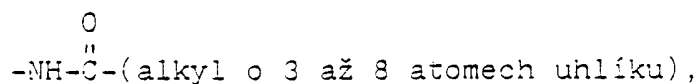
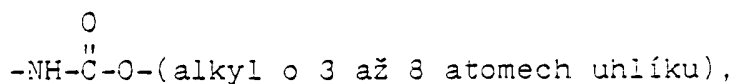
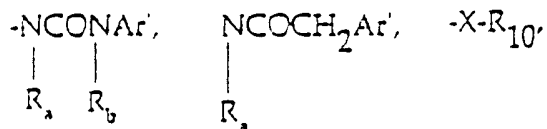


kde  $\text{Ar}$  znamená některou ze skupin



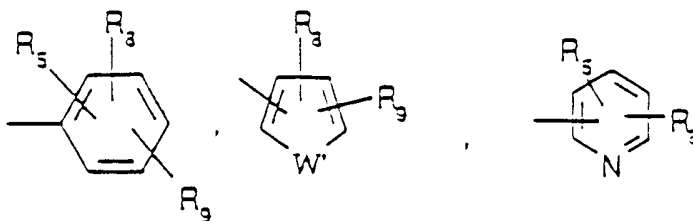
$R_6$  znamená





příčemž alkylové a alkenylové zbytky mohou mít přímý nebo rozvětvený řetězec, cykloalkyl znamená cykloalkyl o 3 až 8 atomech uhlíku, cyklohexenyl nebo cyklopentenyl,

Ar' znamená některou ze skupin

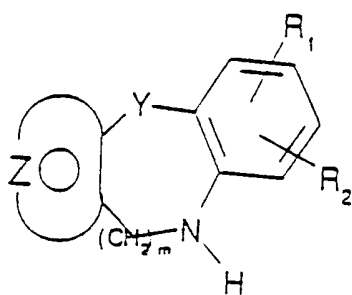
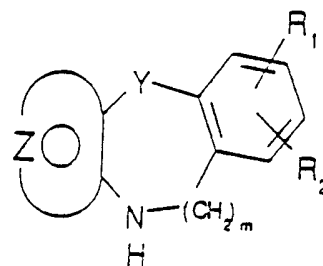
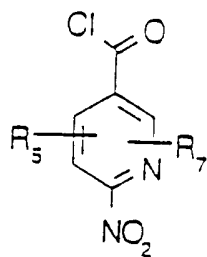
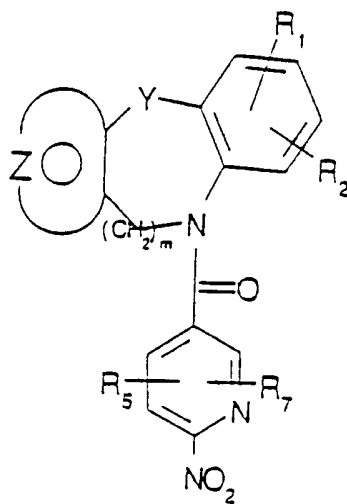
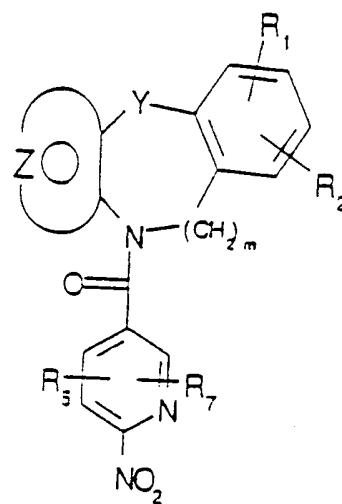


R<sub>a</sub> nezávisle znamená atom vodíku, methyl nebo ethyl a R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>25</sub>, X a W' mají svrchu uvedený význam.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno připravit tak, jak je znázorněno ve schematu 1 reakcí tricyklických derivátů obecného vzorce 3a nebo 3b se substituovaným nebo nesubstituovaným 6-nitropyridin-3-karbonylchloridem vzorce 4 za vzniku meziproductů 5a a 5b. Redukcí nitroskupiny v těchto meziproductech se získají 6-amino-3-pyridinylkarbonylové deriváty 6a a 6b. Redukci nitroskupiny v uvedených meziproductech je možno uskutečnit katalytickou redukcí, například vodíkem nebo směsí hydrazinu a ethanolu v přítomnosti paladia na aktivním uhlí nebo chemickou redukcí, například chloridem cínatým a ethanolem nebo zinkem v kyselině octové nebo chloridem titanitým známými postupy pro přeměnu nitroskupiny na aminoskupinu. Podmínky se volí tak, aby byly zachovány ostatní funkční skupiny v molekule.

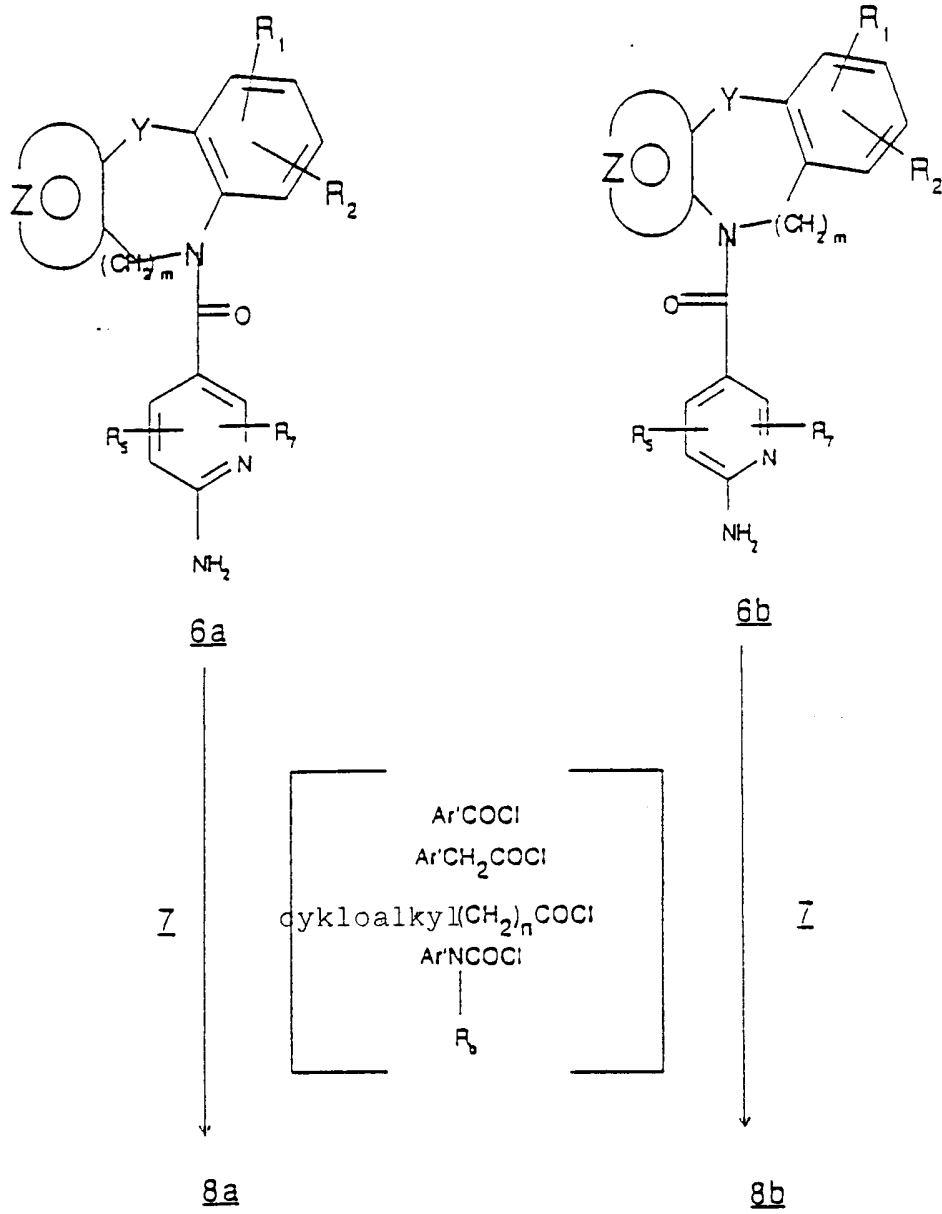
Reakcí sloučenin vzorce 6a a 6b s aroylchloridem, heteroaroylchloridem, arylsulfonylchloridem, diarylfosfanylchloridem, difenoxyfosfanylchloridem, alkylkarbonylchloridem, alkenylkarbonylchloridem, alkoxykarbonylchloridem, alkenyloxykarbonylchloridem, alkylsulfonylchloridem nebo alkenylsulfonylchloridem vždy o 3 až 8 atomech uhlíku v alkylové nebo alkenylové části, cykloalkylkarbonylchloridem, arylkarbamoylchloridem nebo heteroarylkarbamoylchloridem se podle následujícího schematu 1 získají nové sloučeniny podle vynálezu vzorce 8a a 8b. Reakci je možno uskutečnit v rozpouštědle, jako je chloroform, dichlormethan, dioxan, tetrahydrofuran, toluen a podobně v přítomnosti terciární báze, jako triethylaminu, diisopropylethylaminu nebo pyridinu při teplotě 0 až 50 °C. V případě, že se v průběhu reakce zavádí více než jedna aroylová, heteroarylová, arylsulfonylová skupina a podobně, je možno mírnou bází, například zředěným roztokem hydroxidu sodného nebo draselného v nižším alkanolu odstranit druhou z těchto skupin za získání produktů vzorce 8a a 8b.

## S c h e m a 1

3a3b45a5b



Schema 1 - pokrač.

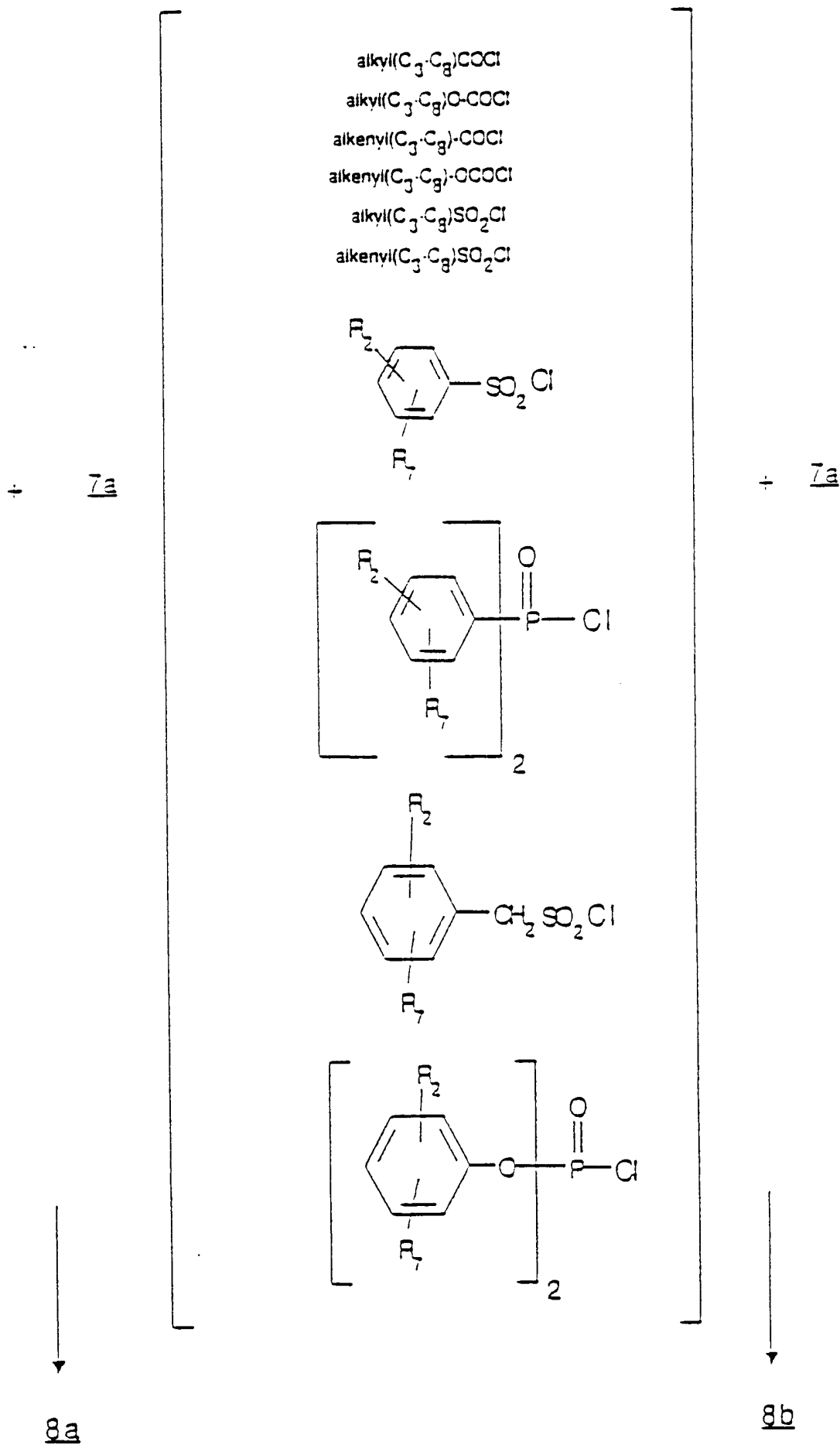


$\text{R}_6 = \text{-NHCOAr'}$ ;  $\text{-NHCONAr'}$ ;  $\text{-NHCO}(\text{CH}_2)_n \text{ cykloalkyl}$ ,  
 $\text{-NHCOCH}_2\text{Ar'}$

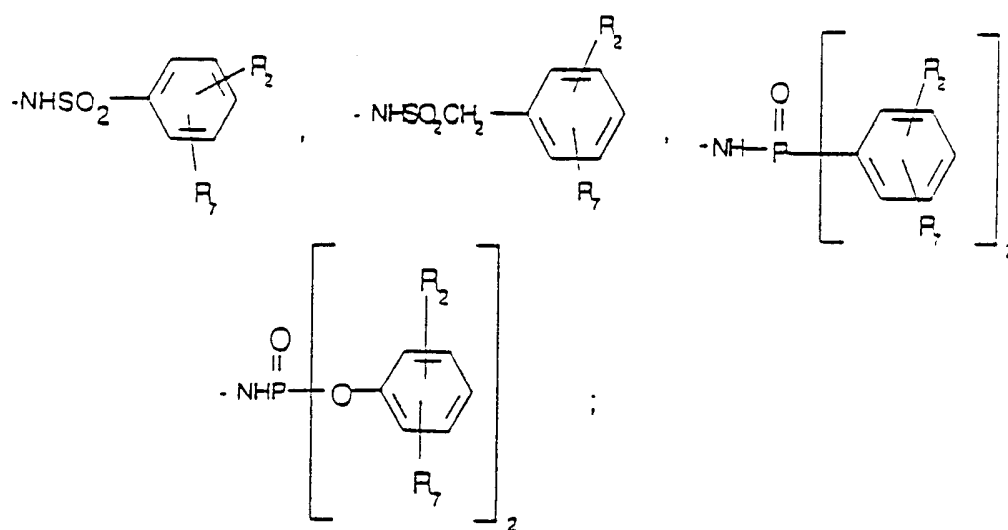
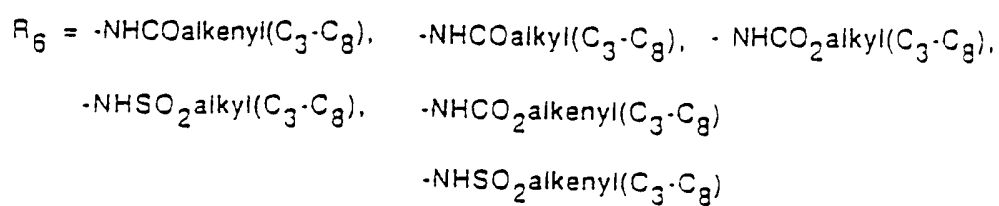
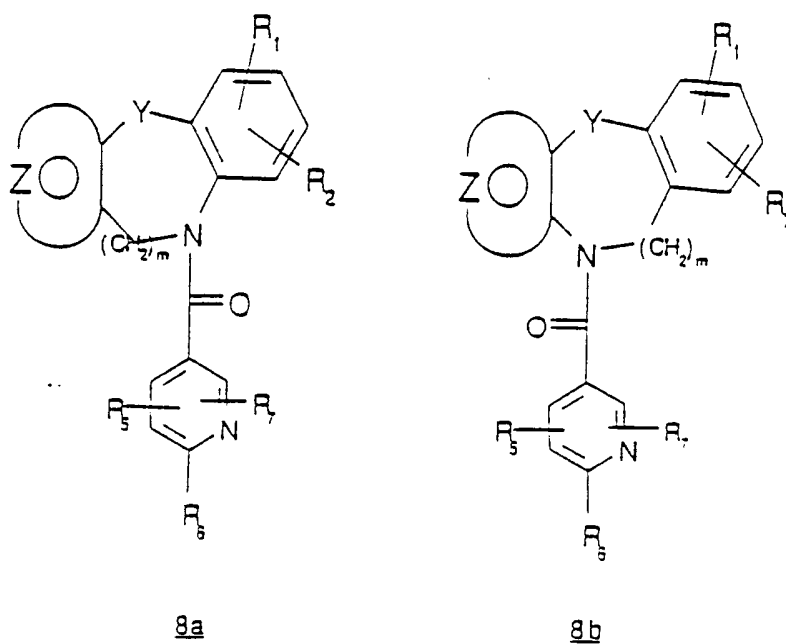
6a

Schema 1 - pokrač.

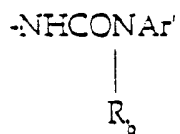
6b



Schema 1 - pokrač.

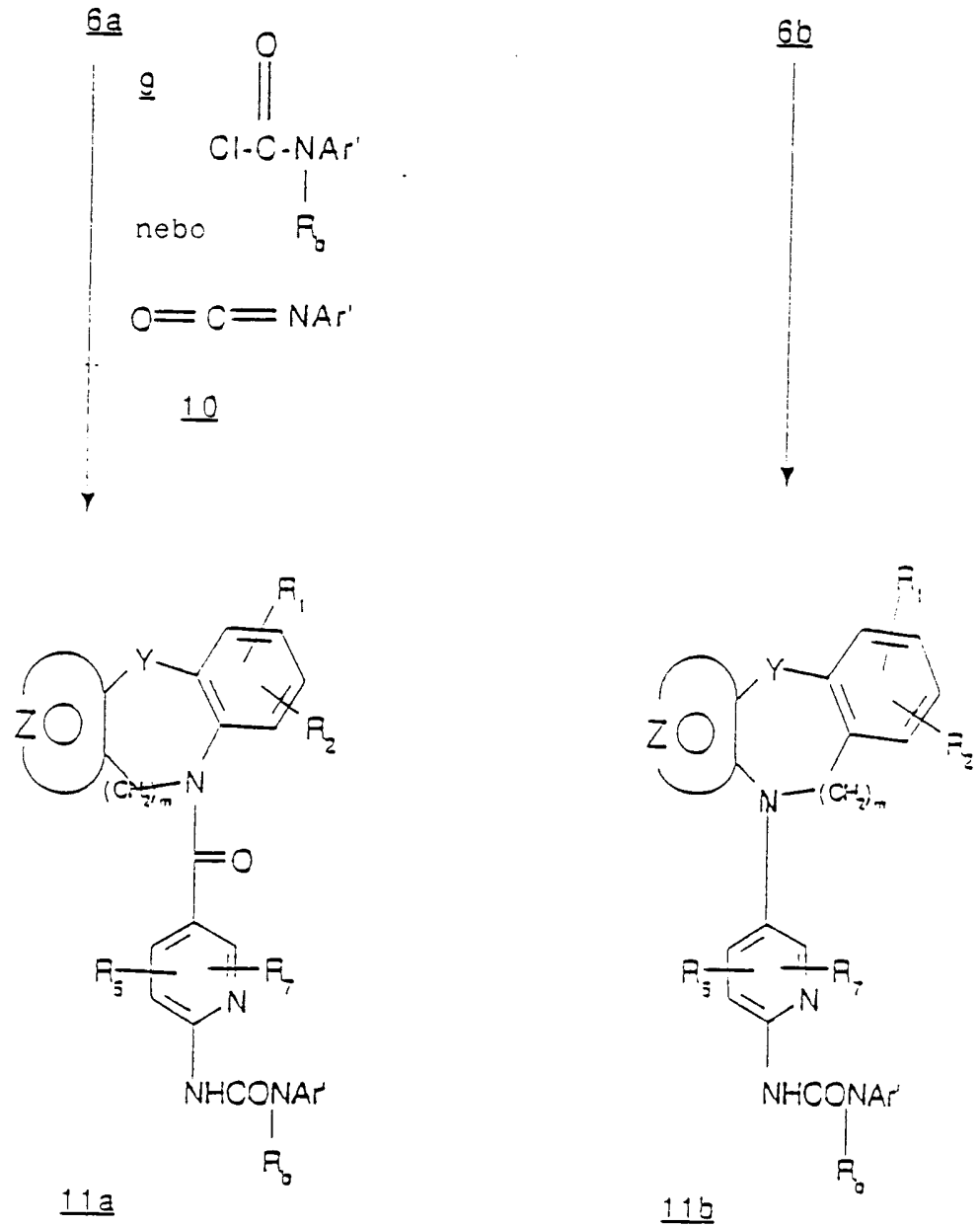


Reakcí tricyklických derivátů obecného vzorce 6a nebo 6b s karbamoylovým derivátem obecného vzorce 9 nebo s isokyanátovým derivátem obecného vzorce 10 je možno způsobem podle následujícího schématu 2 získat výsledné produkty obecných vzorců 11a a 11b. Tyto látky obecného vzorce I antagonizují účinnost vasopressinu a/nebo oxytocinu. V těchto sloučeninách znamená  $R_6$  skupinu



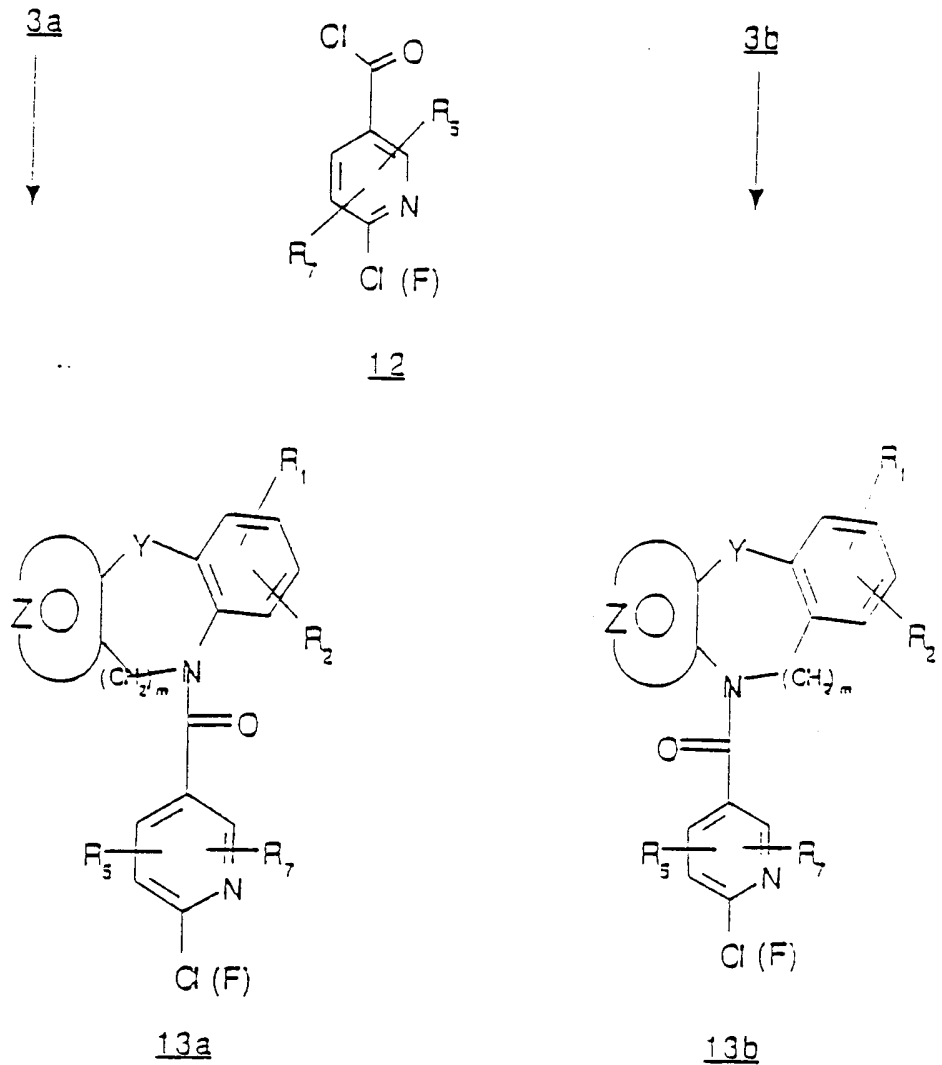
a  $R_6$  znamená atom vodíku, methyl nebo ethyl.

## S c h e m a 2



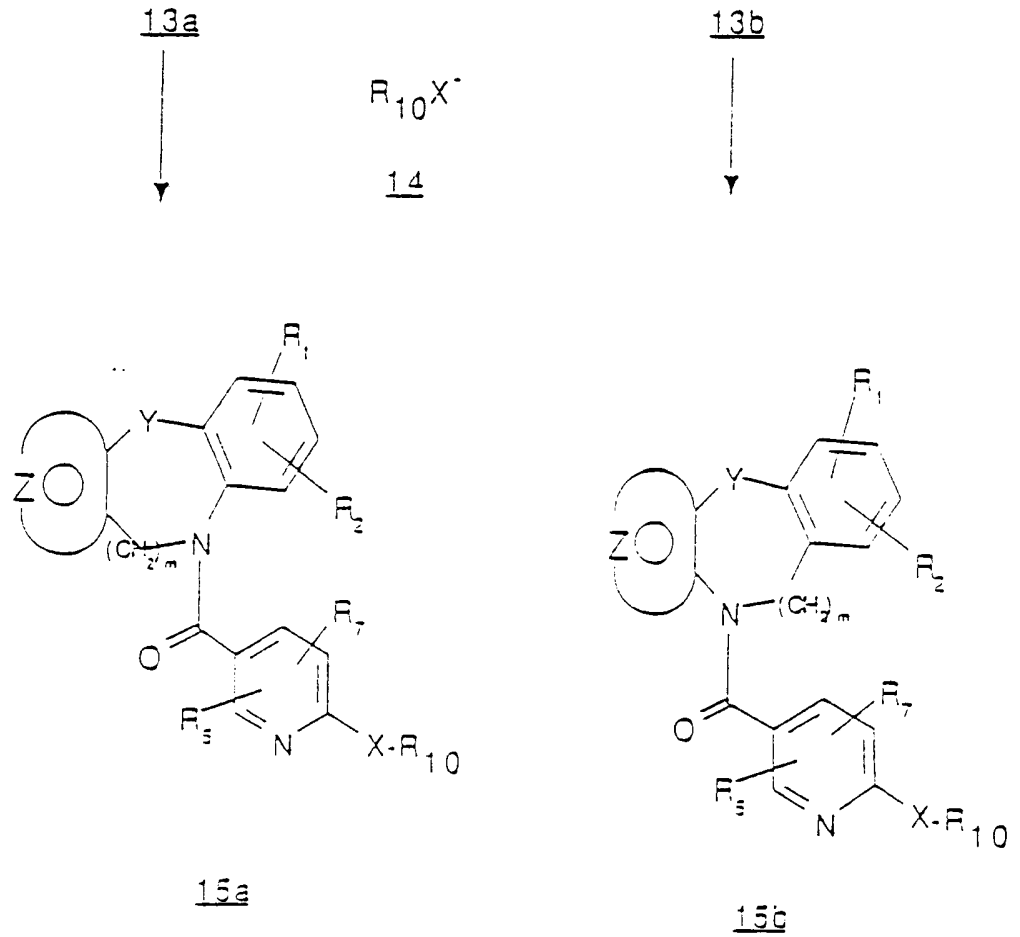
Reakcí tricyklických derivátů vzorce 3a a 3b s 6-chlor- nebo 6-fluorpyridin-3-karbonylchloridem vzorce 12 se získají podle schématu 3 meziproducty vzorce 13a a 13b.

## S c h e m a 3

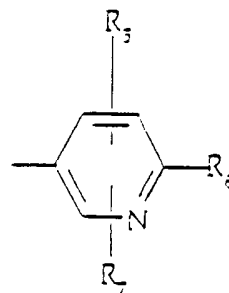


Meziprodukty 13a a 13b je možno nechat redukovat se sloučeninou vzorce 14, derivátem  $R_{10}X^-$ , v němž  $R_{10}$  má svrchu uvedený význam a X znamená O, S, NH nebo  $NCH_3$  za vzniku sloučenin 15a a 15b podle schematu 4.

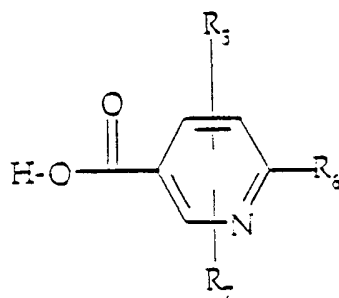
## S c h e m a 4



Sloučeniny obecného vzorce I, v nichž Y, A-B, Z,  $R_1$ ,  $R_2$  a  $R_3$  mají svrchu uvedený význam a  $R_3$  ve významu -COAr je možno vyjádřit vzorcem



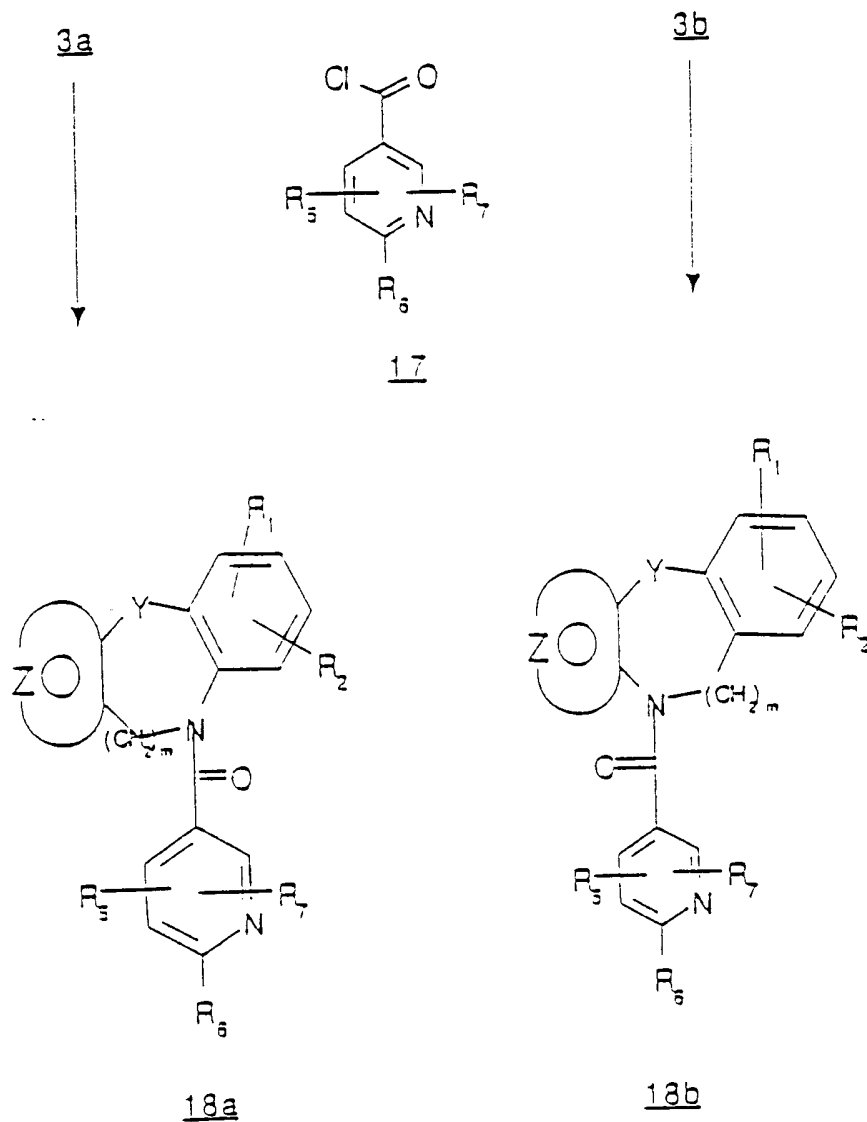
v němž jednotlivé symboly mají svrchu uvedený význam, je možno připravit způsobem podle schematu 5 tak, že se nejprve připraví pyridinylová část vzorce 16, která má být připojena na tricyklickou benzazepinovou část molekuly výsledného produktu.

16

Tuto předem vytvořenou pyridinylovou část 16 je možno aktivovat reakcí s peptidovými vaznými reakčními činidly, s výhodou se však aktivace uskuteční přeměnou na pyridin-3-karbonylchloridy obecného vzorce 17. Vazba se provádí v inertním rozpouštědle, například v chloroformu, dichlormethanu, tetrahydrofuranu, dioxanu, toluenu a podobně v přítomnosti terciárního aminu, například triethylaminu. Reakci je rovněž možno uskutečnit v pyridinu nebo v alkyropyridinových derivátech.



## S c h e m a 5



Výchozí látky vzorce 3a a 3b ze schematu 1 je možno získat postupy, známými z literatury. Například některé meziprodukty, jako 6,11-dihydro-5H-dibenz/b,e/azepiny a substituované deriváty je možno připravit podle publikací L. H. Werner a další, J. Med. Chem., 8, 74 - 80, 1965, A. W. H. Wardrop a další, J. Chem. Soc., Perkins Trans I, 1279 - 1285, 1976.

Substituovaný 5,11-dihydrodibenz/b,e/azepin-6-on je možno připravit postupy, známými z literatury, například podle J. Schmutz a další, *Helv. Chim. Acta*, 48, 336, 1965 a pak redukovat na substituované 6,11-dihydro-5H-dibenz-/b,e/azepiny působením lithiualuminiumhydridu, boranu, směsi boranu a dimethylsulfidu nebo dalších činidel, schopných redukovat amidkarbonylovou skupinu na methylenovou skupinu. 10,11-dihydrobenz-/b,f//1,4/thiazepiny, které jsou rovněž meziprodukty, je možno připravit například podle publikace K. Brewster a další, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1286, 1976. Redukci dibenz/b,f//1,4/oxazepinů podle A. W. H. Wardrop a další, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1279, 1976 a dibenz/b,f//1,4/oxazepin-11(1H)-onů a také dibenz/b,f//1,4/thiazepin-11(10H)-onů podle publikace J. Schmutz a další, *Helv. Chim. Acta*, 48, 336, 1965 je možno uskutečnit působením lithiualuminiumhydridu v inertních rozpouštědlech, například v dioxanu a podobně. Tricyklické 6,7-dihydro-5H-dibenz/b,d/azepinové meziprodukty obecného vzorce 30 je rovněž možno připravit postupy známými z literatury, například podle publikací T. Ohta a další, *Tetrahedron Lett.*, 26, 5811, 1985, Wiesner a další, *J. Amer. Chem. Soc.*, 77, 675, 1955, deriváty těchto látek je možno připravit reakcemi, které jsou znázorněny v následujícím schématu 7. Redukcí nitrosloučenin obecného vzorce 31 s následným uzavřením kruhu se získají laktamy vzorce 32, které se pak redukují, čímž vzniknou tricyklické azepiny vzorce 33.

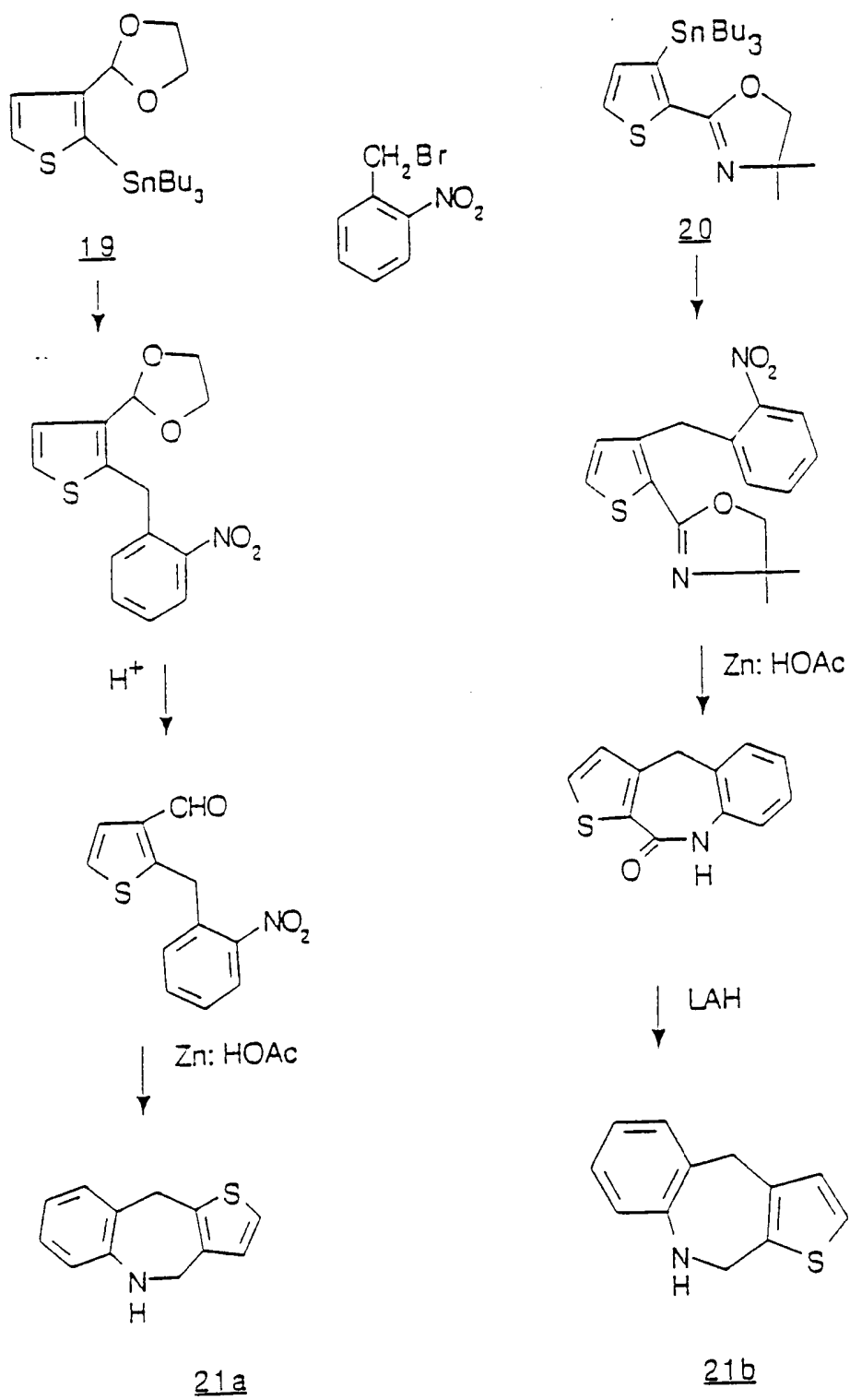
5,11-dihydro-6H-pyrido/3,2-c//1/benzazepinů je rovněž možno připravit podle literárních údajů, například podle publikace J. Firl a další, *Liebigs Ann. Chem.*, 469, 1989. 11H-pyrido/2,3-b//1,4/benzodiazepin-6(5H)-ony byly popsány v publikaci J. F. F. Liegeois a další, *J. Med. Chem.*, 36, 2107, 1993, tyto deriváty je možno redukovat na odpovídající 11H-pyrido/2,3-b//1,4/benzodiazepinů. Syntéza tricyklického 1,4,5,10-tetrahydropyrazolo-/4,3-c//1/benzodiazepinu a

jeho 3-chlorovaného derivátu byla popsána v publikaci G. Palazzino a další, J. Heterocyclic. Chem., 26, 71, 1989. 4,10-dihydro-5H-thieno/3,2-c//1/benzazepin a 9,10-dihydro-4H-thieno/2,3-c//1/benzazepin vzorce 21a a 21b je možno připravit vazbou derivátů tributylcínů vzorce 19 a 20 na 2-nitrobenzylbromid v přítomnosti tetrakis(trifenylfosfin)paladia (0), jak je znázorněno ve schématu 6.

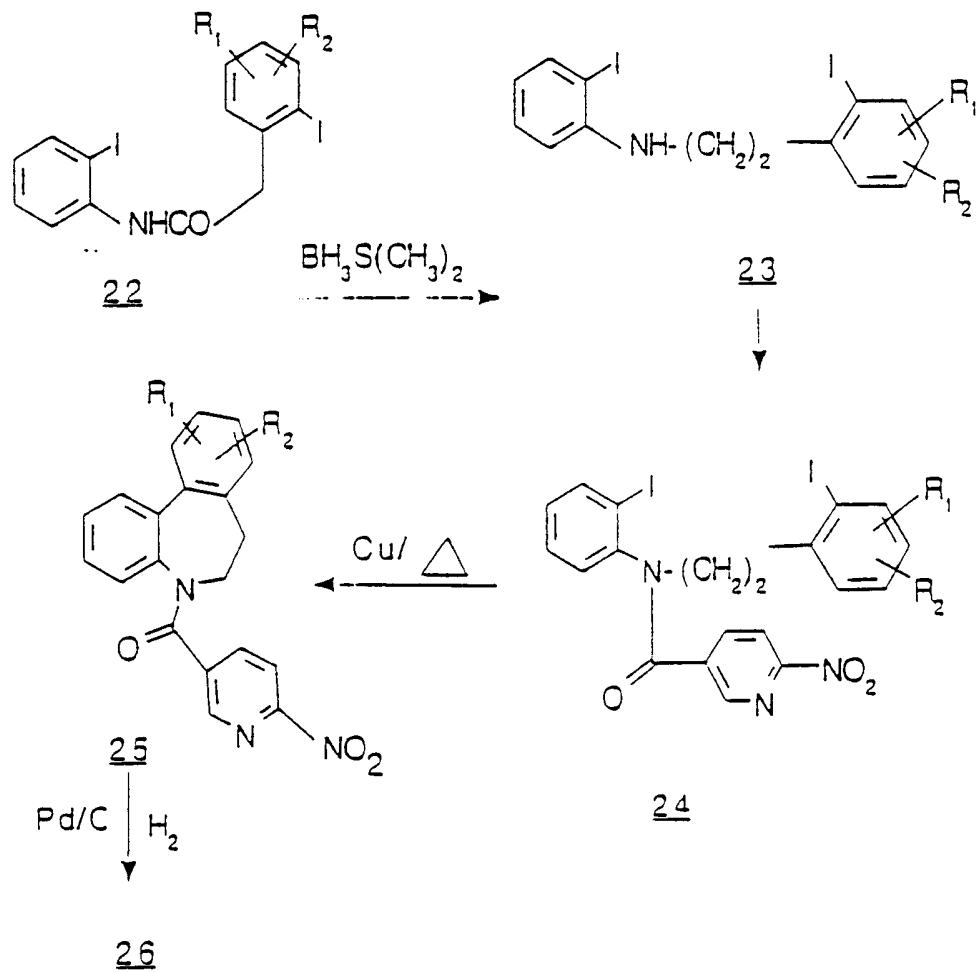
Následující vazbou meziproduktů 24 za vzniku tricyklického azepinu vzorce 25 dochází k redukci nitroskupiny za vzniku 6-aminonikotinoylového derivátu vzorce 26. Tento derivát se pak nechá reagovat s příslušným chloridem kyseliny, jak je znázorněno ve schématu 7, čímž se získají produkty vzorce 27 a 27a.

Ve schématu 7 je rovněž znázorněna syntéza tricyklických azepinových meziproduktů vzorce 30 a 33. Tricyklické laktamové deriváty vzorce 29 a 32 je možno připravit redukcí meziproduktů, obsahujících nitroskupinu, vzorce 28 a 31 s následným uzavřením kruhu v odpovídajících aminoderivátech. Tyto tricyklické laktamové meziprodukty vzorce 29 a 32 je možno redukovat působením lithiualuminiumhydridu LAH nebo boranu za vzniku tricyklických azepinových derivátů obecného vzorce 30 a 33.

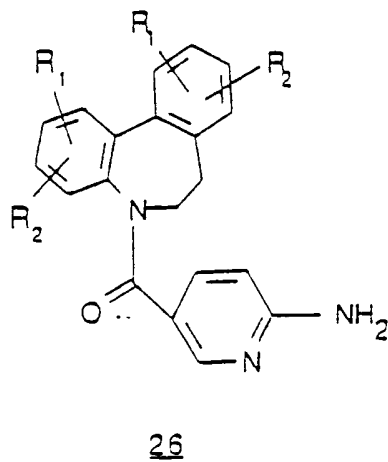
## S c h e m a 6



## S c h e m a 7



Schema 7 - pokrač.



Ar'COCl nebo

Ar'CH<sub>2</sub>COCl

nebo

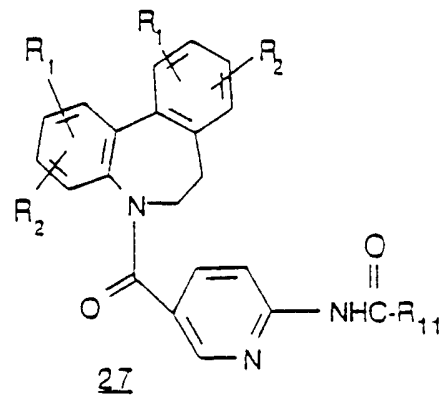
Ar'NC(=O)Cl

|  
Rb

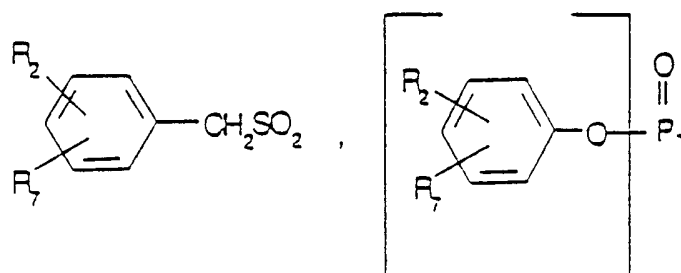
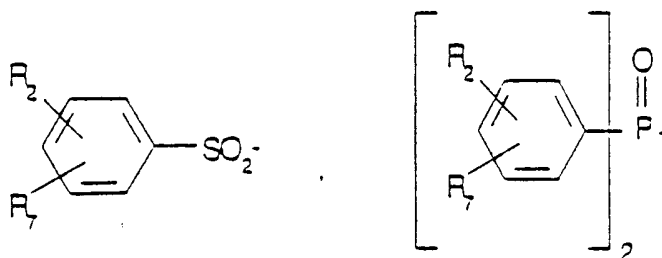
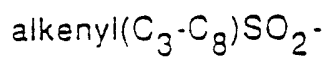
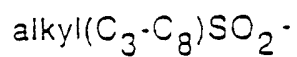
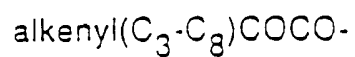
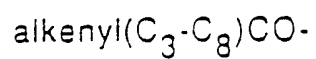
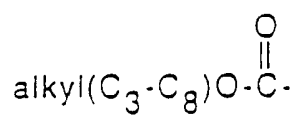
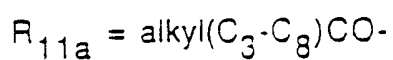
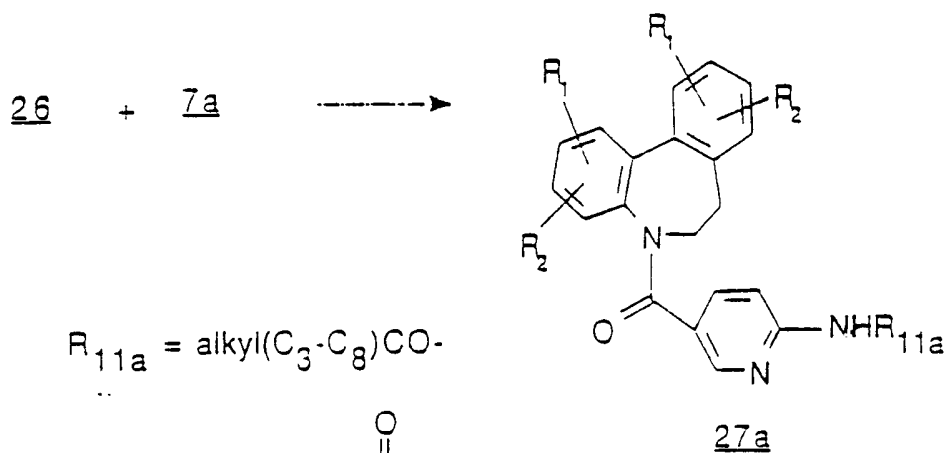
nebo

cykloalkyl - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COCl

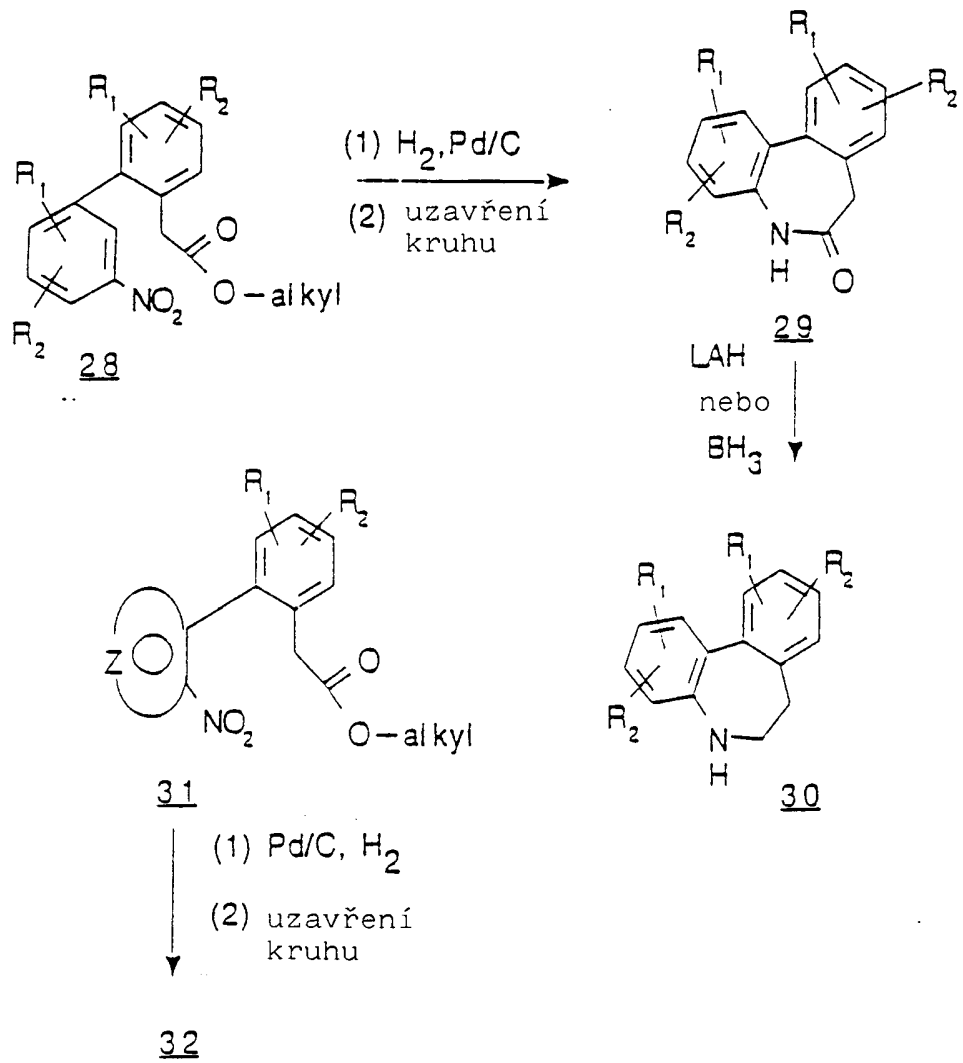
Rb  
|  
R<sub>11</sub> = Ar', Ar'-CH<sub>2</sub>-, Ar'-N-  
cykloalkyl(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-



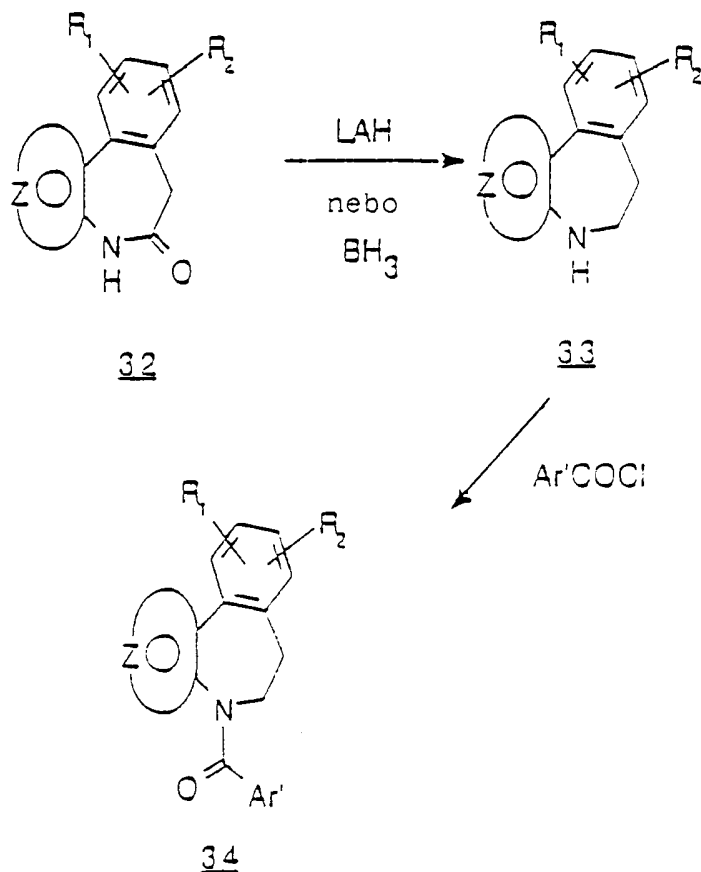
Schema 7 - pokrač.



Schema 7 - pokrač.





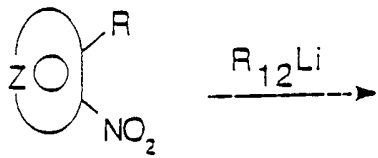


Tricyklické meziprodukty vzorce 42 pro přípravu některých sloučenin vzorce I, v nichž Y znamená  $-CH_2-$  a  $m=1$ , je možno připravit podle schematu 8. Vhodné 1-nitro-2-chlor- nebo 1-nitro-2-bromheterocyklické deriváty vzorce 35 se nechají reagovat s alkyllithiem jako reakčním činidlem, například s terc.butyllithiem, sek.butyllithiem nebo n-butyllithiem, čímž dojde k výměně atomu halogenu za vzniku meziprojektu vzorce 37, který se pak nechá reagovat s anhydridem vzorce 38.  $R_{12}$  znamená v tomto schematu terc.butyl, sek.-butyl, n-butyl, 2,6-dimethylpiperidin nebo nenukleofilní dialkylamin se sterickou zábranou. Nitroderiváty vzorce 39 se pak redukuje působením vodíku v přítomnosti vhodného katalyzátoru nebo chemickými postupy, například zinkem v kyselině

octové, chloridem titanitým a podobně na aminoderiváty vzorce 40, které jsou meziprodukty pro další reakci. Uzavření kruhu na cyklický laktam vzorce 41 je možno snadno uskutečnit zahříváním v xylenu nebo v jiném inertním rozpouštědle při teplotě v rozmezí 100 až 200 °C. Cyklické laktamy vzorce 41 je možno snadno redukovat boranem v tetrahydrofuranu nebo směsí boranu a dimethylsulfidu v tetrahydrofuranu nebo lithiualuminiumhydridem ve vhodném rozpouštědle, například dioxanu za vzniku tricyklických derivátů obecného vzorce 42.

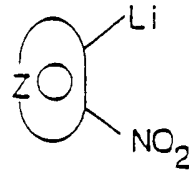
Je také možno postupovat tak, že se deriváty fenyl-lithia vzorce 37b, připravené lithiací chráněných benzaldehydových derivátů nebo lithiací benzaldehydových derivátů s chráněnou 2-chlor- nebo 2-bromskupinou nechají reagovat se sloučeninami vzorce 38b, v nichž Z má svrchu uvedený význam. Deriváty vzorce 38b je možno připravit běžnými postupy, například uzavřením kruhu v 1-amino-2-karboxyheteroaromatických sloučeninách nebo v derivátech kyseliny 1-amino-2-benzoové působením anhydridu kyseliny octové, jak je znázorněno ve schématu 8.

S c h e m a 8

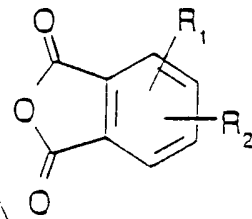


35, R = Cl nebo Br

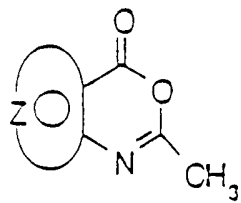
36, R = H



37a

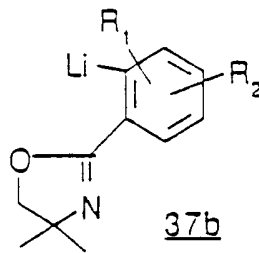


38a

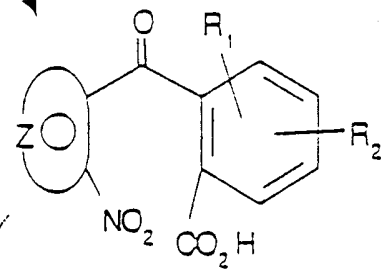


38b

+

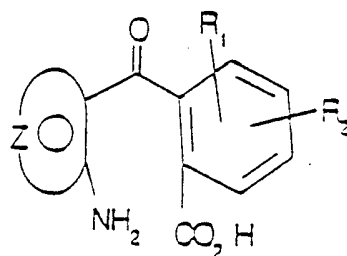
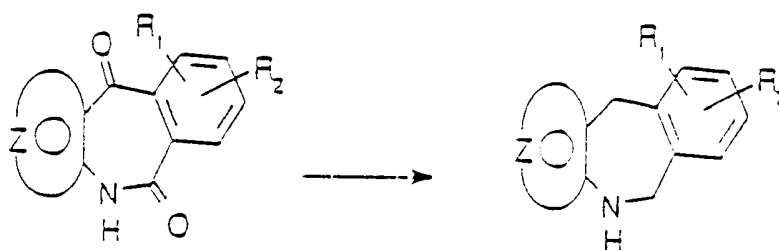


37b



39

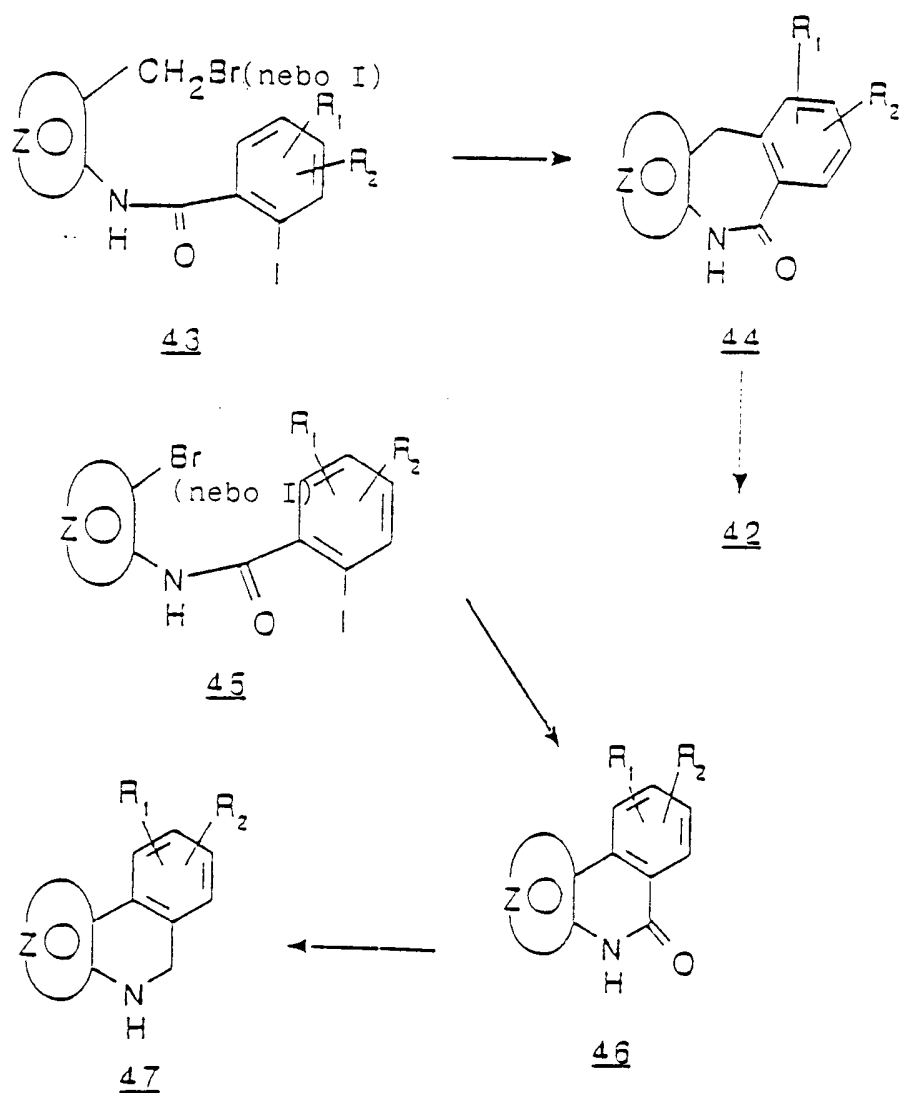
40

404142

Jak je znázorněno ve schématu 9, je možno tricyklické deriváty vzorce 42 připravit také působením sloučenin typu paladia nebo mědi na halogenované deriváty vzorce 43 za vzniku tricyklických laktamových derivátů vzorce 44. Redukcí laktamové karbonylové skupiny se získají meziprodukty vzorce 42. Uzavřením kruhu v derivátech vzorce 45 aktivovanými reakčními činidly typu mědi nebo paladia se získají laktamové deriváty vzorce 47. Ullmannova reakce halogenovaných heterocyklických sloučenin a 2-bromnitrobenzenu a příbuzné reakce sloučeninami paladia s nízkým mocenstvím, jako  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  a  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  jsou známé syntetické postupy, popsané v publikacích N. Shimizu a další, *Tetrahedron Lett.*, 34, 3421, 1993 a v uvedené literatuře, N. M. Ali a další,

Tetrahedron, 37, 8117, 1992 a v uvedené literatuře a v J. Stavenuiter a další, Heterocycles, 26, 2711, 1987 a v uvedené literatuře.

S c h e m a 9



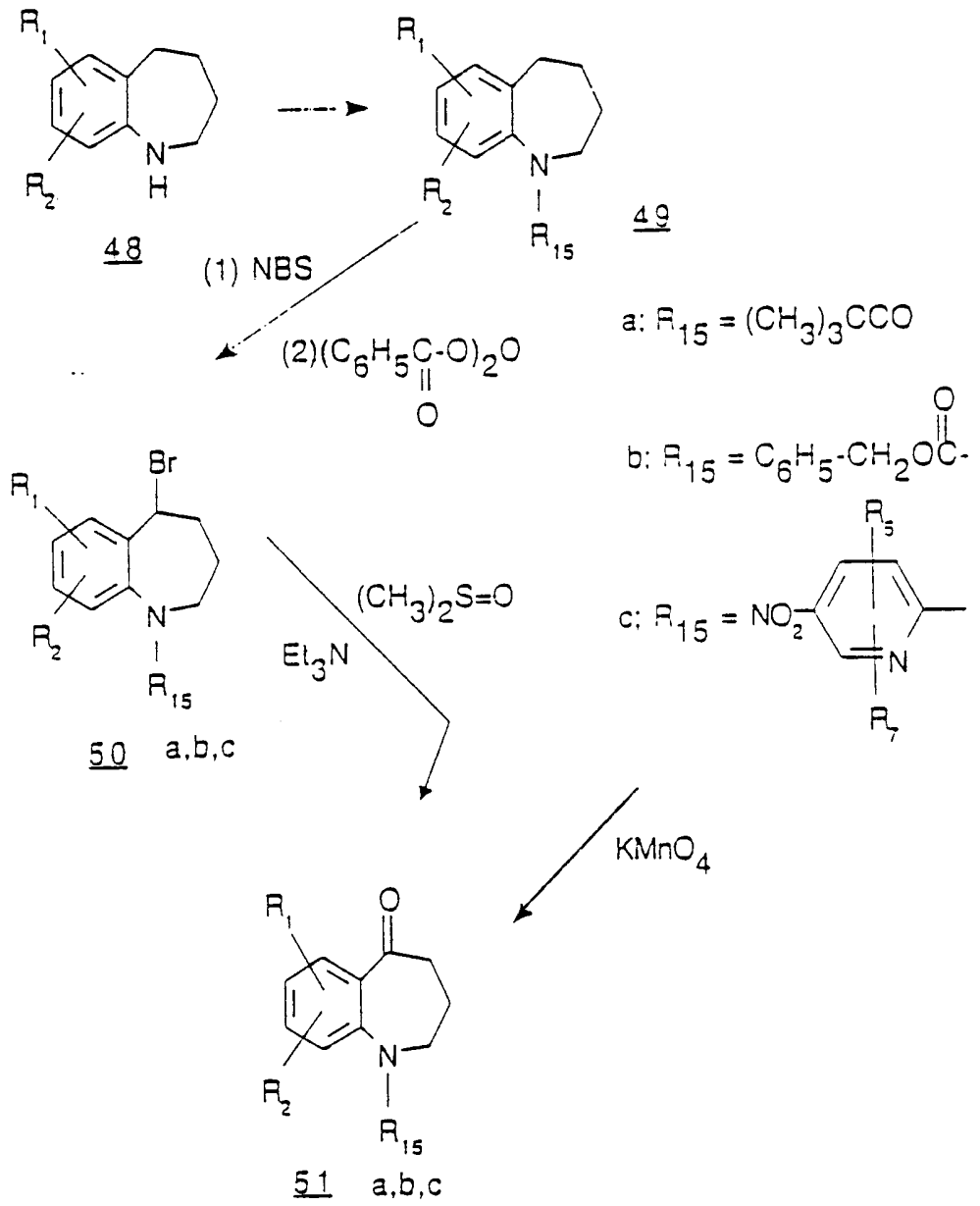
Tetrahydro-1H-1-benzazepin-5-onové deriváty vzorce 51 a tetrahydro-1H-1-benzazepin-2,5-diony vzorce 52 jsou cennými sloučeninami pro přípravu tricyklických heterocyklických sloučenin vzorce 53 a 54 jako meziproduktů podle dále uvedeného schématu 10. Tetrahydrobenzazepin-5-onové deriváty vzorce 51 a 52 je možno zpracovat na hydroxymethylenové deriváty nebo nechat reagovat s Vilsmeierovým reakčním činidlem nebo s N,N-dimethylformamidmethylacetalem za vzniku dimethylaminomethylenového derivátu. Konstrukce heterocyklických kruhů z alfa-hydroxymethylenketonových derivátů reakcí s hydrazinem, N-methylhydrazinem, hydroxylaminem nebo formamidinem za vzniku pyrazolových, N-methylpyrazolových, oxazolových nebo pyrimidinových derivátů je běžný postup, popsáný v literatuře, například Vilsmeierova formylace je popsána v Tetrahedron, 49, 4015 - 4034, 1993 a v uvedených publikacích a tvorba kruhu je popsána v J. Heterocyclic Chem., 29, 1214, 1992 a v citovaných publikacích.

Substituované a nesubstituované tetrahydrobezazepin-2-onové deriváty jsou známé látky, které je možno připravit reakcí alfa-tetralonových derivátů působením azidu sodíku v kyselém prostředí podle publikací J. Chem. Soc., 456, 1937 nebo Tetrahedron, 49, 1807, 1993 (Schmidtova reakce). Redukcí tetrahydro-1H-benzazepin-2-onových derivátů se získají tetrahydro-1H-benzazepinové sloučeniny vzorce 48, jejichž acylací je možno připravit sloučeniny vzorce 49. Oxidace N-acyltetrahydro-1H-benzazepinových sloučenin vzorce 49 na 5-onové deriváty je známý oxidační postup, který byl popsán například v publikaci R. L. Augustine a W. G. Pierson, J. Org., Chem., 34, 1070, 1969.

Syntéza 3,4-dihydro-1H-1-benzazepin-2,5-dionových derivátů, které je možno vyjádřit vzorcem 52 a v nichž  $R_{15}$  znamená atom vodíku, již byla v literatuře popsána, stejně

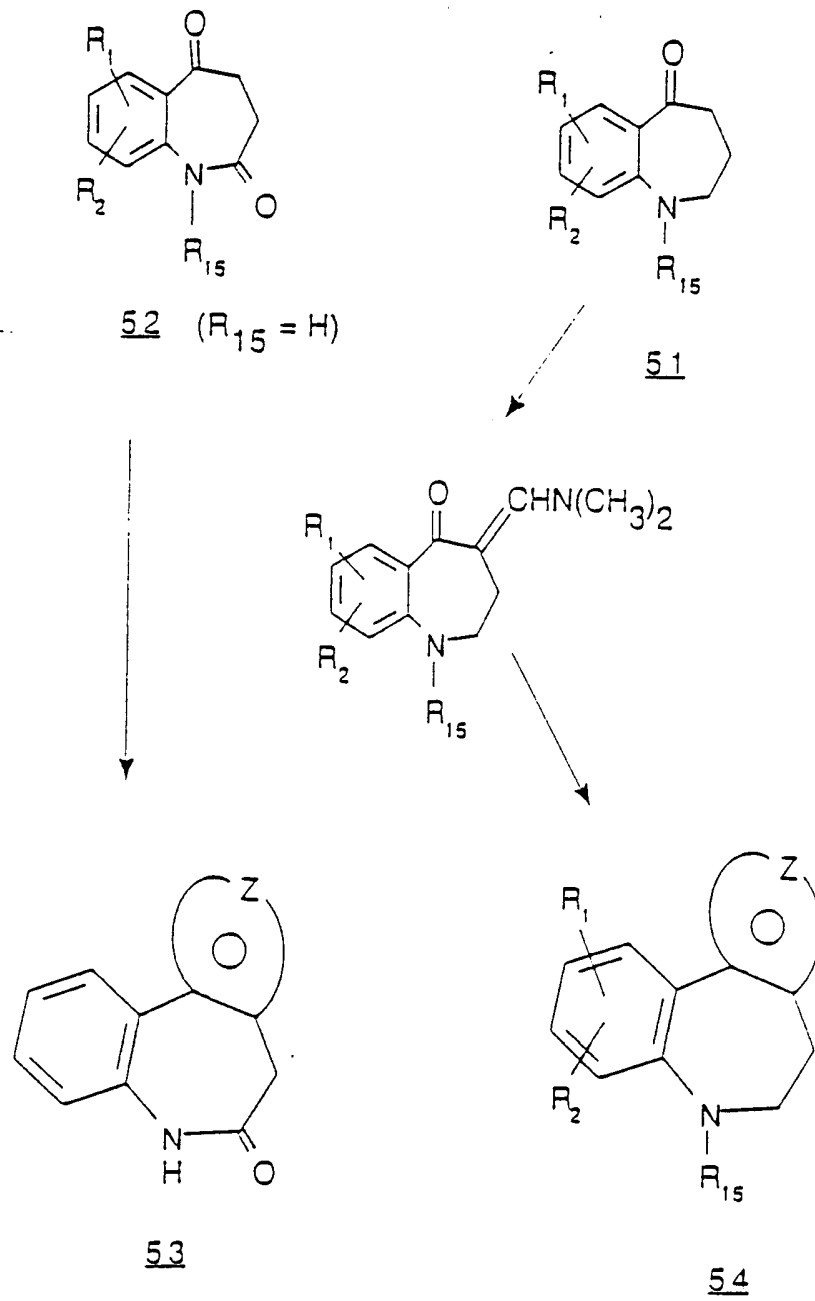
jako přeměna 3,4-dihydro-1H-1-benzazepin-2,5-dionových sloučenin na 4-/(dimethylamino)methylen/-3,4-dihydro-1H-1-benzazepin-2,5-dionové deriváty působením N,N-dimethylformamidu a dimethylacetalu (W. Y. Chen a N. W. Gilman, J. Heterocyclic. Chem., 20, 663, 1983). V této publikaci je popsán způsob výroby 2-methyl-5,7-dihydropyrimido/5,4-d//1/-benzazepin-6-(6H)-onových sloučenin, které je pak možno redukovat k odstranění karbonylové skupiny laktamu, čímž se získají tricyklické deriváty vzorce 54, v nichž Z znamená pyrimidinový kruh.

## S c h e m a 10

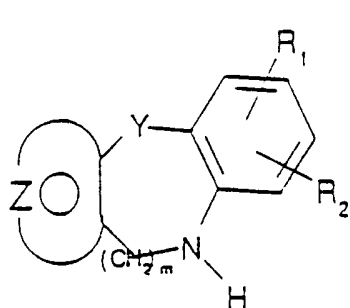
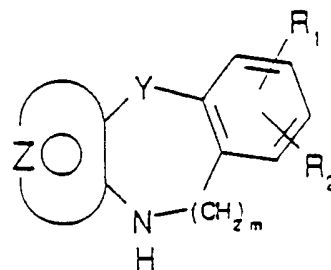
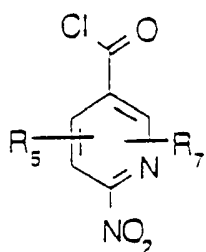
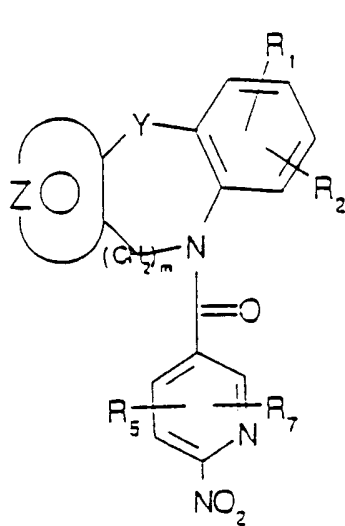
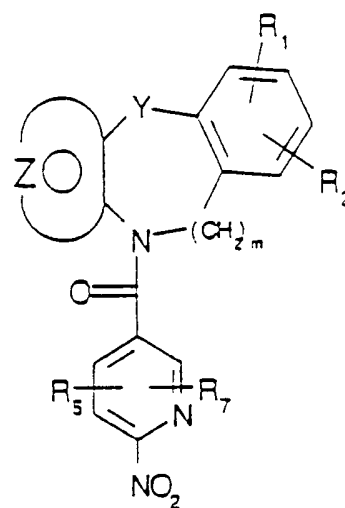




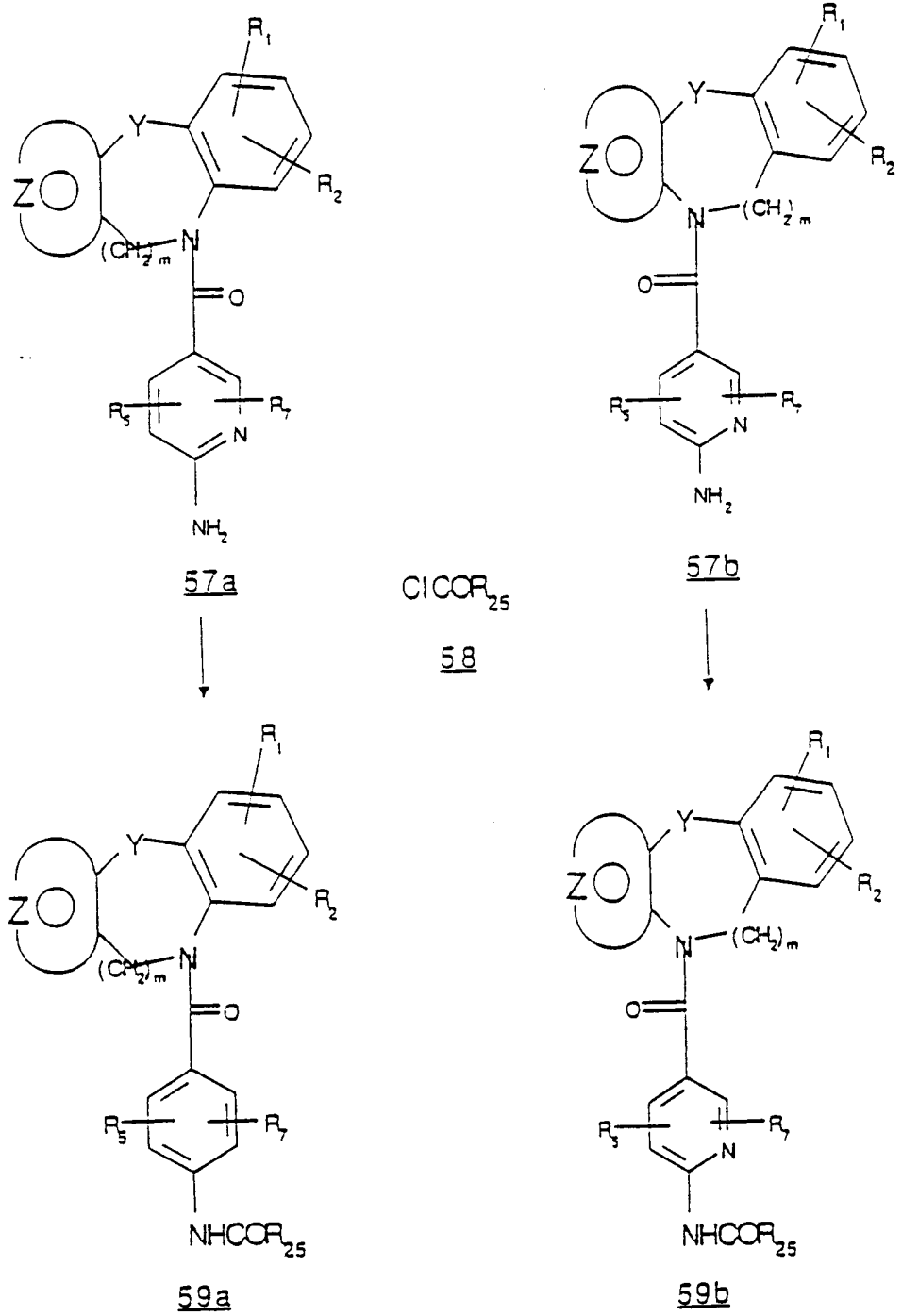
Schema 10 - pokrač.



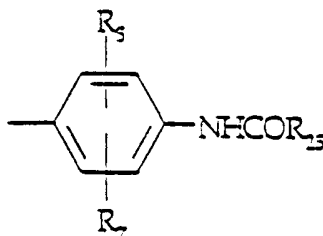
## S c h e m a 11

3a3b5556a56b

Schema 11 - pokrač.

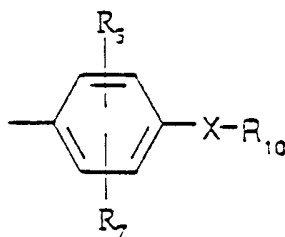


Sloučeniny, v nichž skupina  $-\text{COAr}$  ve významu  $\text{R}_3$  znamená skupinu



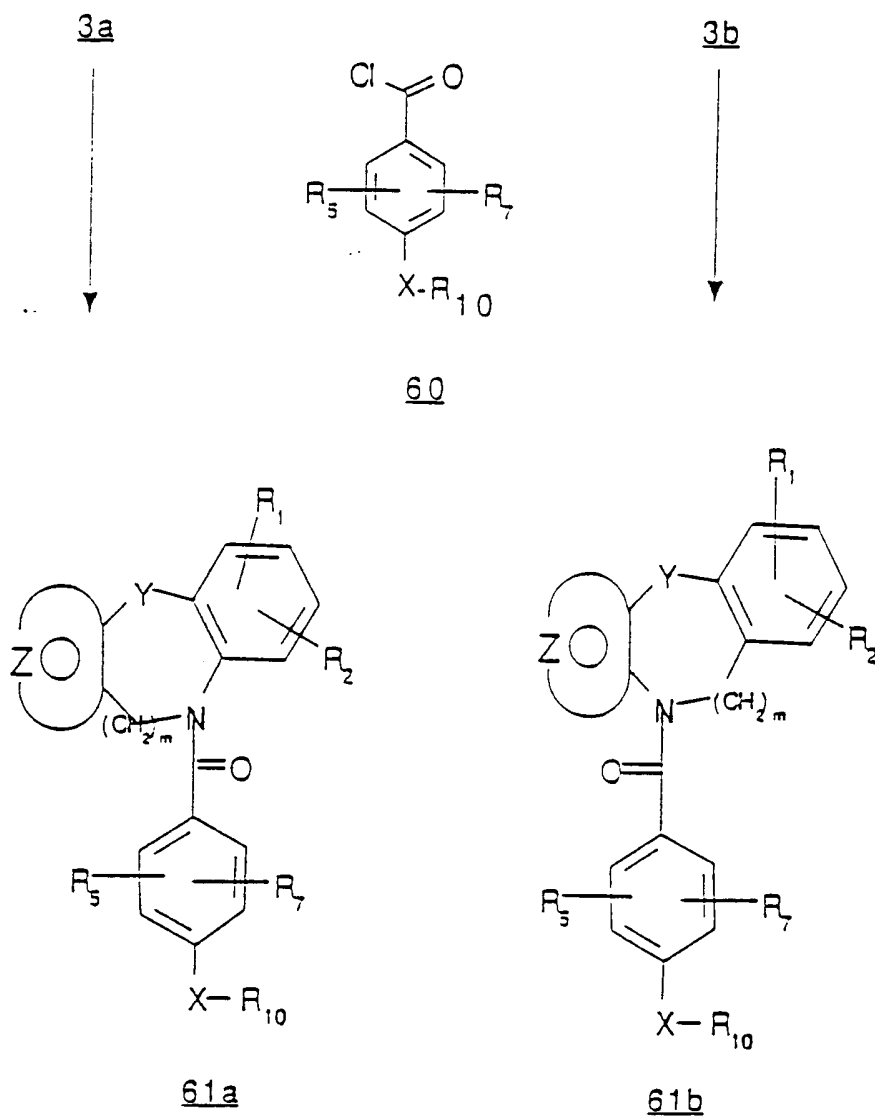
je možno připravit podle schematu 11. Tricyklické deriváty vzorce 3a a 3b se nechají reagovat se substituovaným nebo nesubstituovaným 4-nitrobenzoylchloridem vzorce 55 za vzniku derivátů 56a a 56b. Redukcí nitroskupiny v těchto derivátech se získají 4-aminobenzoylové meziprodukty vzorce 57a a 57b, které se pak nechají reagovat s chloridem kyseliny vzorce 58 za vzniku produktů vzorce 59a a 59b.

Sloučeniny, v nichž skupina  $-\text{COAr}$  ve významu  $\text{R}_3$  znamená skupinu

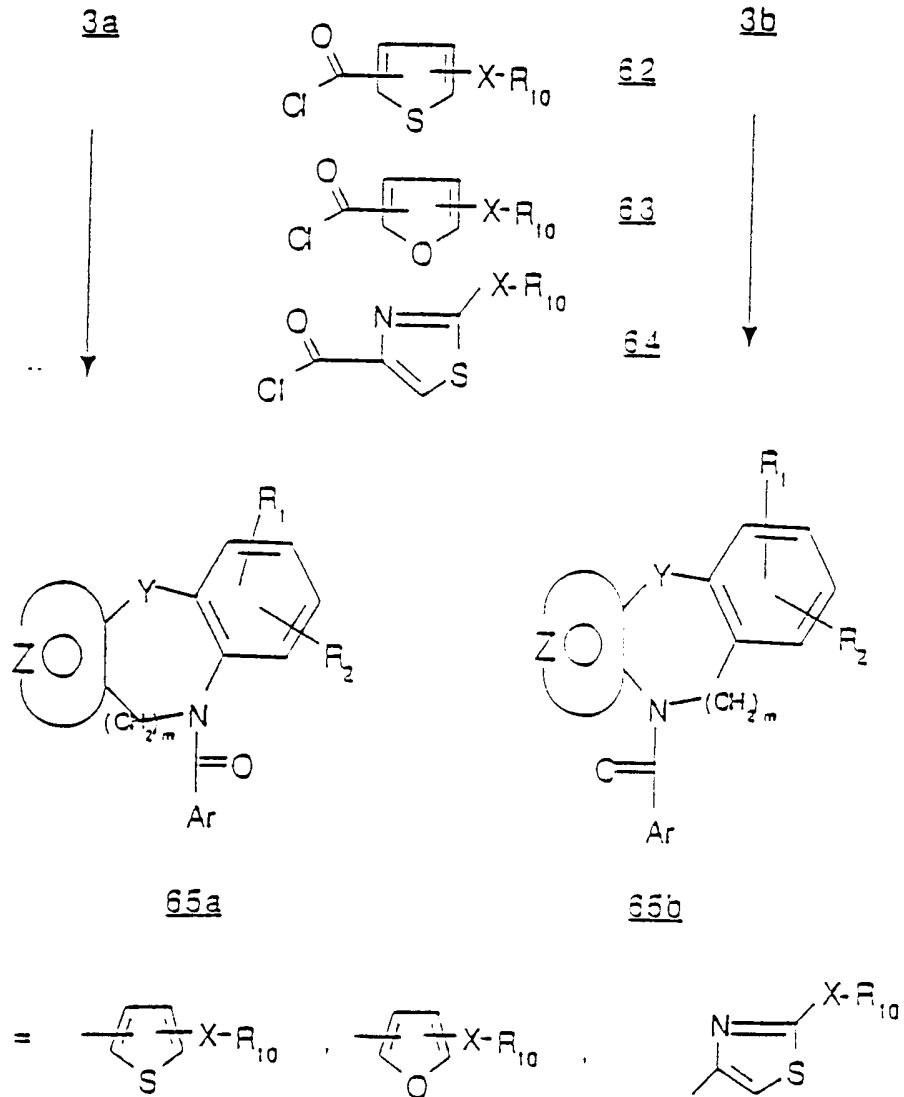


je možno připravit reakcí tricyklických azepinů 3a a 3b se substituovaným benzoylchloridem vzorce 60 podle schematu 12 za vzniku produktů 61a a 61b. Obdobným způsobem se reakcí heteroaroylchloridů vzorce 62, 63 nebo 64 s tricyklickými azepiny vzorce 3a a 3b získají produkty 65a a 65b s arylovými skupinami, tak jak jsou znázorněny ve schematu 13.

## S c h e m a 12



S c h e m a 13



Následující příklady osvětlují praktické provedení vynálezu, nemají však sloužit k omezení jeho rozsahu.

Příklady provedení vynálezu

Referenční příklad 1

Příprava 6,11-dihydro-5H-dibenz-/b,e/-azepinu

Směs, připravená smícháním 48,52 g ( 0,20 molu) kyseliny 2-aminobenzofenon-2'-karboxylové; a 500,0 ml xyleny, se zahřívá za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 67,0 hodin.

Poté se reakční směs ochladí na teplotu místnosti; a zfiltruje, a pevná látka se promyje s xylenem.

Získá se 43,30 g ( výtěžek 97,80%) 5H-dibenz-/b,e/-azepin-6,11-dionu; ve formě slabě hnědě zbarvené, krystalické látky.

Teplota tání : 245,0 - 248,0°C

Ku získané, výše uvedené sloučenině ( 4,46 g)( 0,020 molu); ve 25,0 ml tetrahydrofuranu, se přidá 12,0 ml ( 0,12 molu) desetimolárního roztoku boron-dimethylsulfidu v tetrahydrofuranu. Poté se ku vzniklé reakční směsi přidá dalších 10,0 ml tetrahydrofuranu; a tato směs se nejprve míchá přes noc; a poté se zahřívá za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 4,0 hodin, přičemž se pevné částice rozpustí. Po ochlazení směsi se přidá po kapkách 15,0 ml methanolu; a reakční směs se za vakua zahustí. Poté se ku zbytku přidá 50,0 ml 2N roztoku hydroxidu sodného, a reakční směs se zahřívá za refluxu po dobu 2,0 hodin.

Poté je pevná látka odfiltrována, promyta s vodou, vysušena na vzduchu; a následně je vytřepána s dichlormethanem. Extrakt je vysušen se síranem sodným; a rozpouštědlo je odstraneno.

Získá se 3,25 mg ( výtěžek 83,0%) žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, vy formě krystalické látky.

Teplota tání : 117,0 - 122,0°C

## R e f e r e n č n í p ř í k l a d 2

## Příprava 2-chlor-5H-dibenz-/b,e/-azepin-6,11-dionu

Směs, připravená smícháním 1,0 g ( 450,0 mmolu) 5H-dibenz-/b,e/-azepin-6,11-dionu v 50,0 ml ledové kyseliny octové ( částečná suspenze); se probublává plynným chlorem, přičemž teplota reakční směsi vystoupí na 38,0°C. Po následném stání v klidu, kdy teplota reakční směsi se snižuje, vyloučí se bíle zbarvená sraženina, ve formě pevné látky. Po odfiltrování se získá 0,40 g pevné látky, která je směsí výchozího materiálu; a žádaného produktu v poměru 1 : 8.

Po následném stání filtrátu v klidu se získá 0,10 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu, ve formě krystalické látky.

Teplota tání : 289,0 - 293,0°C

## R e f e r e n č n í p ř í k l a d 3

## Příprava 10,11-dihydro-N,N-dimethyldibenz-/b,f//1,4/-oxazepin-2-sulfonamidu

Ku směsi, připravené smícháním 5,88 g 10,11-dihydro-N,N-dimethyl-11-oxodibenz-/B,f//1,4/-oxazepin-2-sulfonamidu; ve 5,0 ml tetrahydrofuranu, se přidá 20,0 ml molárního roztoku boran-dimethylsulfidu, v tetrahydrofuranu.

Vzniklá reakční směs se míchá přes noc; a následně se zahřívá za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 2,0 hodin. Poté se směs ochladí; a zředí se 10,0 ml methanolu. Po následném zahuštění se přidá opět methanol. <sup>Směs se opět zahustí.</sup> K této směsi se přidá 20,0 ml 2N roztoku hydroxidu sodného; a reakční směs se opět zahřívá



za refluxu po dobu 2,0 hodin. Poté se směs vytřepe s dichlormethanem; získaný extrakt se vysuší se síranem hořečnatým, a poté se zfiltruje.

Získaný filtrát se prolije tenkou vrstvou křemičitanu hořečnatého obsahujícího vodu; a filtrační vrstva se promyje s dichlormethanem.

Filtrát se zahustí, a získá se 4,80 g krystalické látky.

Teplota tání : 99,0 - 102,0°C

Překrystalizováním výše zmíněné; získané látky, ze směsi diisopropyletheru a dichlormethanu, se získá 3,96 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu, ve formě krystalické látky.

Teplota tání : 109,0 - 110,0°C

Hmotnostní spektroskopie (ionizace rychlými atomy = FAB):  
305 (M + H)

Analytické hodnocení sloučeniny dle vzorce  $C_{15}H_{16}N_2O_3S$  :

Vypočteno : C 59,20; H 5,30; N 9,20; S 10,60 %

Nalezeno : C 57,60; H 5,20; N 8,90; S 10,10 %

#### R e f e r e n č n í p ř í k l a d 4

#### Příprava 2-chlor-5,6-dihydrofenanthridinu

Roztokem, připraveným rozpuštěním 2,62 g (17,0 mmolu) 6-(5H)-fenanthridinonu, ve 120,0 ml kyseliny octové, a vyhřátému na teplotu 70°C, se probublává po dobu 10 minut plynný chlor. Poté se reakční směs ponechá zchladnout až na teplotu

místnosti; a poté se zfiltruje. Po zfiltrování se získá 1,35 g krystalické látky.

Teplota tání : 310,0 - 318,0°C

Ku 1,57 g výše zmíněné látky, popsané v předcházející části Referenčního příkladu 4; ve 25,0 ml tetrahydrofuranu, se přidá 12,0 ml desetimolárního roztoku boron-dimethylsulfidu v tetrahydrofuranu. Vzniklá reakční směs se zahřívá za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 18,0 hodin; a poté se k ní přidá po ochlazení; 15,0 ml methanolu. Poté se směs za vakua zahustí, a ku zbytku se přidá 50,0 ml 2N roztoku hydroxidu sodného. Tato směs se zahřívá za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 2,0 hodin; a po odfiltrování pevné látky, je tato promyta s vodou a vysušena na vzduchu.

Získá se žádaný, v nadpise uvedený produkt, u kterého není uvedeno ani získané množství; ani výtěžnost; a ani žádné analytické údaje. Zmíněný produkt se získá ve formě pevné látky.

#### R e f e r e n č n í   p ř í k l a d   5

#### Příprava 9-chlor-5H-dibenz-/b,e/-azepin-6,11-dionu

Směs, připravená smícháním 11,50 g 5H-dibenz-/b,e/-azepin-6,11-dionu; a 600,0 ml ledové kyseliny octové; se zahřívá na parní lázni tak dlouho, až se všechny pevné částice rozpustí. Ku vzniklému roztoku ( 70,0°C), se přidá plynný chlor tak, že se chlor probublává zmíněným roztokem tak dlouho, dokud se nezačne tvořit pevná sraženina.

Poté se směs vytemperuje na teplotu místnosti; a zfiltruje. Získá se 7,30 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu.

Teplota tání : 290,0 - 295,0°C

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 6

Příprava 9-chlor-6,11-dihydro-5H-dibenz-/b,e/-azepinu

Ku směsi, připravené smícháním 7,28 g 9-chlor-5H-dibenz-/b,e/-azepin-6,11-dionu; ve 25,0 ml tetrahydrofuranu, se přidá v atmosféře argonu 8,50 ml boron-dimethylsulfidu ( 10 molární roztok), v tetrahydrofuranu.

Vzniklá reakční směs se míchá po dobu 18,0 hodin při teplotě místnosti; a poté, po přidání 30,0 ml tetrahydrofuranu, se směs zahřívá za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 3,0 hodin, až se všechny pevné částice rozpustí. Poté se reakční směs ochladí na teplotu místnosti, a poté se přidá po kapkách 25,0 ml methanolu.

Po odstranění těkavých složek za vakua ze směsi, se zbylý zbytek smíchá se 100,0 ml 2N roztoku hydroxidu sodného; a tato směs se zahřívá za refluxu pod zpětným chladičem přes noc; a poté se zfiltruje.

Pevná složka se vytřepe s dichlormethanem; a získaný extrakt se promyje s 2N roztokem kyseliny citrónové ( kyselina 2-hydroxypropan-1,2,3-trikyrboxylová); poté s vodou a následně se vysuší se síranem sodným.

Po odstranění rozpouštědla se získá 4,20 g pevné látky, která po mechanickém zpracování, a vyjmutí se směsí ethylacetát : hexan ( 1 : 2), poskytne žádený, v nadpise uvedený produkt, ve formě krystalické látky.

Teplota tání : 137,0 - 141,0°C

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 7

Příprava 10,11-dihydrodibenz-/b,f//1,4/-thiazepinu

Ku směsi, připravené smícháním 3,30 g 10,11-dihydro-11-oxodibenz-/b,f//1,4/-thiazepinu; ve 25,0 ml tetrahydrofuranu, se přidají 4,0 ml desetimolárního roztoku boren-dimethylsulfidu v tetrahydrofuranu. Vzniklá reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 18,0 hodin; a po přidání 50,0 ml bezvodého methanolu, se rozpouštědlo odstraní. Poté, co se tato operace opakuje s dalšími 30,0 ml methanolu; a jeho odstraněním, získá se bíle zbarvená látka ve formě krystalů, která je přečištěna chromatografií na sílkagelu, za použití směsi hexan : chloroform : ethylacetát ( 2 : 1 : 1 ); jako elučního činidla.

Získá se žádaný, v nadpise uvedený produkt, u kterého není uvedena hmotnost, ani výtěžnost. Zmíněný produkt se získá ve formě bíle zbarvené, krystalické látky.

Teplota tání : 145,0 - 148,0°C

Analogickým postupem, popsaným výše v předcházejícím Referenčním příkladě 7; lze připravit i následující sloučeniny, uvedené v Referenčním příkladě 8 až 17;

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 8

Příprava 4-methyl-10,11-dihydrodibenz-/b,f//1,4/-thiazepinu

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 9

Příprava 4-chlor-10,11-dihydrodibenz-/b,f//1,4/-thiazepinu

R e f e r e n ě n í p ř í k l a d 10

Příprava 2-methyl-10,11-dihydrodibenz-/b,f//1,4/-thiazepinu

R e f e r e n ě n í p ř í k l a d 11

Příprava 2-chlor-10,11-dihydrodibenz-/b,f//1,4/-thiazepinu

R e f e r e n ě n í p ř í k l a d 12

Příprava 2-methoxy-10,11-dihydrodibenz-/b,f//1,4/-thiazepinu

R e f e r e n ě n í p ř í k l a d 13

Příprava 8-chlor-10,11-dihydrodibenz-/b,f//1,4/-thiazepinu

R e f e r e n ě n í p ř í k l a d 14

Příprava 4,8-dichlor-10,11-dihydrodibenz-/b,f//1,4/-thiazepinu

R e f e r e n ě n í p ř í k l a d 15

Příprava 8-chlor-4-methyl-10,11-dihydrodibenz-/b,f//1,4/-  
thiazepinu

R e f e r e n ě n í p ř í k l a d 16

Příprava 8-methoxy-10,11-dihydrodibenz-/b,f//1,4/-thiazepinu

R e f e r e n ě n í p ř í k l a d 17

Příprava 7-chlor-4-methyl-10,11-dihydrodibenz-/b,f//1,4/-  
thiazepinu

Analogickým postupem, popsáným výše v Referenčním příkladě 3; lze připravit i následující sloučeniny, uvedené v Referenčním příkladě 18 až 29:

R e f e r e n č n í   p ř í k l a d   18

Příprava 2-chlor-10,11-dihydrodibenz-/b,f//1,4/-oxazepinu

R e f e r e n č n í   p ř í k l a d   19

Příprava 2-methyl-10,11-dihydrodibenz-/b,f//1,4/-oxazepinu

R e f e r e n č n í   p ř í k l a d   20

Příprava 4-chlor-10,11-dihydrodibenz-/b,f//1,4/-oxazepinu

R e f e r e n č n í   p ř í k l a d   21

Příprava 3-methyl-10,11-dihydrodibenz-/b,f//1,4/-oxazepinu

R e f e r e n č n í   p ř í k l a d   22

Příprava 7-chlor-10,11-dihydrodibenz-/b,f//1,4/-oxazepinu

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 23

Příprava 8-chlor-10,11-dihydrodibenz-/b,f//1,4/-oxazepinu

R e r e r e n č n í p ř í k l a d 24

Příprava 2,4-dichlor-10,11-dihydrodibenz-/b,f//1,4/-oxazepinu

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 25

Příprava 4,8-dichlor-10,11-dihydrodibenz-/b,f//1,4/-oxazepinu

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 26

Příprava 4-chlor-8-methyl-10,11-dihydrodibenz-/b,f//1,4/-oxazepínu

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 27

Příprava 4-methyl-7-chlor-10,11-dihydrodibenz-/b,f//1,4/-oxazepinu

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 28

Příprava 1-chlor-4-methyl-10,11-dihydrodibenz-/b,f//1,4/-oxazepinu

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 29

Příprava 2-fluor-10,11-dihydrodibenz-/b,f//1,4/-oxazepinu

## R e f e r e n č n í p ř í k l a d 30

## Příprava N-(2-jodfenyl)-2-jodfenylacetamidu

Roztok, připravený rozpuštěním 13,32 g ( 0,05 molu) 2-jodfenyloctové kyseliny v 75,0 ml thionylchloridu; se zahřívá za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 2,0 hodin; poté se z reakční směsi odstraní za vakua těkavé složky. Poté se ku zbytku přidá ( 3x ) toluen; a po každém přidání je rozpouštědlo za vakua odpařeno; a získá se 2-jodfenylacetylchlorid, ve formě látky gumovité konzistence, ( 0,05 molu), ku které se přidá směs toluenu a dichlormethanu ( 1 : 1); ve které je obsaženo 11,0 g ( 0,05 molu) 2-jodanilinu, a 0,10 molu diisopropylaminu.

Tato reakční směs se míchá při teplotě místnosti přes noc; a poté se rozpouštědlo odstraní. Získaný zbytek se rozpustí v dichlormethanu ; a vzniklý roztok se promyje postupně s 1N roztokem kyseliny chlorovodíkové; nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného; a solankou; a poté se vysuší se síranem sodným.

Po odstranění rozpouštědla se zbytek překrystalizuje ze směsi methanolu a etheru.

Získá se 16,0 g žádaného, v nădpise uvedeného produktu, ve formě slabě hnědě zbarvené, krystalické látky.

Teplota tání : 160,0 - 163,0°C

## R e f e r e n č n í p ř í k l a d 31

## Příprava 2-jod-N-(2-jodfenyl)-benzenethanaminu

Ku směsi, připravené năsuspendováním 1,39 g ( 3,0 mmolu) 2-jod-N-(2-jodfenyl)-benzenacetamidu; ve 30,0 ml směsi tetra-



hydrofuranu a dichlormethanu ( 1 : 1 ); se ku vzniklé suspenzi přidá 3,75 ml 2,0 molárního boren-dimethylsulfidu v tetrahydrofuranu. Vzniklá reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 1,0 hodiny; a poté se zahřívá za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 16,0 hodin.

Poté se ku reakční směsi přidá po ochlazení; po kapkách; pomalu voda, až do okamžiku, kdy se přestane vyvíjet plyn. Po odstranění těkavých složek za vakua; se vodnatý zbytek zalkalizuje s 2N roztokem hydroxidu sodného.

Reakční směs se poté vytřepe s 50,0 ml etheru; a získaný extrakt se promyje se solankou, a následně se vysuší se síranem sodným. Poté se roztok zfiltruje přes tenkou vrstvu křemičitanu hořečnatého, obsahujícího vodu; a filtrační vrstva se promyje s etherem; a filtrát se odpaří. Získaný pevný zbytek se promyje s isooktanem. Získá se 1,20 g bíle zbarveného, pevného produktu, ze kterého se po překrytím ze směsi diethylether : hexan; získá v nadpise uvedený žádaný produkt, ve formě bíle zbarvené, krystalické látky.

#### R e f e r e n č n í   p ř í k l a d   32

Příprava N-(4-nitrobenzoyl-N-(2-jodfenyl)-2-jodbenzenethyloaminu.

Ku roztoku, připraveného rozpuštěním 0,90 g 2-jod-N-(2-jodfenyl)-benzenethanaminu; ve 4,0 ml tetrahydrofuranu, se přidá 0,41 g triethylaminu; a 0,57 g 4-nitrobenzoylchloridu.

Vzniklá reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 2,0 hodin; a poté se ze směsi odstraní za vakua rozpouštědlo. Zbytek se rozpustí ve směsi ethylacetát : dichlormethan( 5 : 1 ); a vzniklý roztok se promyje postupně s 1N roztokem kyseliny chlorovodíkové; nasyceným vodným roztokem

hydrogenuhlíčitanu sodného; a solankou; a vysuší se se síranem sodným. Poté se roztok zfiltruje přes tenkou vrstvu křemičitanu hořečnatého, s obsahem vody, a po odpaření filtrátu se pevný zbytek mechanicky zpracuje a vyjme s diethyletherem a hexanem.

Získá se 1,10 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu, ve formě bíle zbarvené, pevné látky.

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 33

Příprava 3,4-dihydro-1H-1-benzazepin-2,5-dionu

Ku směsi, připravené smícháním 225,0 ml ledové kyseliny octové; a 8,50 ml koncentrované kyseliny sírové; se přidá 49,54 g (0,30 molu) 2'-nitroacetofenonu; a 47,02 g (0,50 molu) hydratované kyseliny glyoxylové (kyselina 2-oxoethanová). Vzniklá reakční směs se zahřívá při teplotě 100,0°C po dobu 16,0 hodin. Poté se směs ochladí, a nalije se na drcený led. Poté, co se led rozpustí, se reakční směs zfiltruje; a pevný produkt se promyje s vychlazenou vodou. Poté se pevná látka překrystalizuje ze směsi dichlormethanu a hexanu.

Získá se 20,10 g kyseliny 3-(2-nitrobenzoyl)-akrylové, ve formě bíle zbarvené, krystalické látky.

Teplota tání : 153,0 - 158,0°C

Roztok, připravený rozpuštěním 9,0 g výše zmíněné látky; v 80,0 ml ethanolu; a 1,60 g palladia na aktivním uhlí; se hydrogenuje v Parrově hydrogenační aparatuře za tlaku 206,85 KPa vodíku, po dobu 20,0 hodin. Poté je reakční směs zfiltrována přes infuzóriovou hlinku a rozpouštědlo je odstraněno.

Zbytek (7,0 g) se chromatografuje na silikagelu, za použití

směsi hexan : ethylacetát ( 1 : 1), jako elučního činidla.

Získají se 4,0 g kyseliny 3-(2-aminobenzoyl)-propionové; ve formě oranžově zbarvené, pevné látky.

Teplota tání : 103,0 - 107,0°C

Směs, připravená z 0,50 g výše zmíněné látky; 0,36 ml triethylaminu; a 0,43 ml diethoxyfosforylkyanidu; ve 20,0 ml dichlormethanu, se míchá při teplotě místnosti po dobu 5 dní. Po odstranění rozpouštědla ze směsi, se ku zbytku přidá ethylacetát, a směs se postupně promyje s vodou; 2N roztokem kyseliny citronové; 1M roztokem hydrogenuhličitanu sodného; a solankou; a následně se vysuší se síranem sodným.

Po odstranění rozpouštědla se získaný zbytek přečistí chromatografií na silikagelu, za použití směsi ethylacetát : hexan ( 1 : 1), jako elučního činidla.

Získá se 0,190 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu, ve formě slabě hnědě zbarvené, krystalické látky.

Teplota tání : 168,0 - 170,0°C

#### R e f e r e n č n í p ř í k l a d 34

Příprava 4-/(dimethylamino)-metylen/-3,4-dihydro-1H-1-benzazepin-2,5-dionu

Po smíchání 0,250 g ( 1,43 mmolu) 3,4-dihydro-1H-1-benzazepin-2,5-dionu; a 5,50 ml ( 4,93 g; 41,50 mmolu) N,N-dimethylformamidu, je dimethylacetal zahříván při teplotě 90,0°C po dobu 1,50 hodiny. Poté je reakční směs ochlazená, zředěna s diethyletherem; a zfiltrována. Pevný produkt je důkladně promyt s diethyletherem, a vysušen.

Získá se 0,26 g žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve

formě hnědě zbarvené, krystalické látky.

Teplota tání : 203,0 - 205,0°C

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 35

Příprava 2-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrimido-/5,4-d/-/1/-benzazepinu

Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 0,308 g (3,26 mmolu) acetamidinu hydrochloridu; v 15,0 ml methanolu, přidá se v atmosféře argonu; 0,176 g (3,26 mmolu) methoxidu sodného; a vzniklá reakční směs se míchá po dobu 5 minut. Poté se ku směsi přidá 0,50 g (2,17 mmolu) 4-/(dimethylamino)-methylen-/1,2,3,4-tetrahydro-5H-1-benzazepin-2,5-dionu; a tato směs se míchá při teplotě místnosti přes noc.

Poté se směs (obsahující hustou sraženinu) zředí se 3,0 ml methanolu; ochladí se; a zfiltruje. Získaný filtrát se zahuští do sucha; a ku zbytku a původní pevné látce, které se spojí, se přidá chloroform. Vzniklá směs se promyje s vodou; a oddělená organická vrstva se promíchá s aktivním uhlím, a poté se zfiltruje přes tenkou vrstvu křemičitanu hořečnatého, s obsahem vody. Získaný filtrát se odpaří.

Získá se 0,41 g krystalické látky.

Teplota tání : 257,0 - 258,0°C

Ku získanému produktu, jehož příprava je popsána výše, se přidá 5 ekvivalentů hydridu lithného v dioxanu; a tato směs se zahřívá po dobu 24,0 hodin.

Získá se v žádaná, v nadpise uvedená sloučenina, ve formě pevné látky.

## R e f e r e n č n í p ř í k l a d 36

## Příprava 5,6-dihydropyrido-/2,3-b//1,4/-benzothiazepinu

Ku suspenzi, připravené z 11,67 g kyseliny 2-thiobenzoové; ve směsi 32,0 ml ethanolu; a 11,0 ml vody, se přidá po částech 12,72 g hydrogenuhličitanu sodného v pevné formě. Poté, co je tato operace dokončena, míchá se vzniklá reakční směs po dobu 15,0 minut, a přidá se po částech 10,0 g 2-chlor-3-nitropyridinu. Poté se tato směs zahřívá za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 2,0 hodin; poté se ochladí; a za vakua se zahustí. Zbylý, vodný roztok se naředí s 15,0 ml vody; okyselí se s 2N roztokem kyseliny chlorovodíkové; a poté se vytřepe 2x s 250,0 ml ethylacetátu. Po zahuštění extraktu za vakua se získá žlutě zbarvený, pevný zbytek, který se rozpustí v minimálním množství ethylacetátu, za zahřívání na parní lázni. Vzniklý roztok se během noci ochladí, a zfiltruje. Získá se 2,50 g výchozího materiálu.

Filtrát se zahustí; ochladí a po zfiltrování se získá 12,50 g kyseliny 2-(3-nitro-2-pyridinylthio)-benzoové; ve formě žlutě zbarvené, pevné látky.

Výše zmíněná látka ( 5,0 g ); a 0,75 g palladia na aktivním uhlí; v 60,0 ml ethanolu, se míchá v Ferrově hydrogenační aparatuře za tlaku 310,28 KPa vodíku po dobu 18,0 hodin. Poté se směs zfiltruje přes infuzórovou hlinku; a filtrační koláč se promyje s 200,0 ml dichlormethanu. Spojené filtráty se za vakua odpaří, a získá se pevná látka, která se mechanicky zpracuje a vyjme s ethanolem; a po zfiltrování se získá 3,60 g žlutě zbarvené, pevné látky.

Výše zmíněná látka (3,0 g) se opět hydrogenuje za přítomnosti palladia na aktivním uhlí (0,50 g) v 50,0 ml ethanolu, a 30,0 ml kyseliny octové, za tlaku 310,28 KPa vodíku, po dobu 18,0 hodin. Poté se směs zfiltruje přes infuzórovou hlinku, a filtrační koláč se promyje s methanolem.

Spojené filtráty se za vakua zahustí; a získá se 1,60 g pevné látky.

Výše zmíněná látka se opět redukuje ve 25,0 ml N,N-dimethylformamidu, za přítomnosti 0,80 g palladia na aktivním uhlí, za tlaku 310,28 KPa vodíku. Získá se 0,57 g pevné látky, která se překrystalizuje z ethylacetátu.

Získá se 0,28 g kyseliny 2-(3-amino-2-pyridinylthio)-benzoové.

Výše zmíněná látka (0,20 g) se zahřívá ve 2-hydroxypyridinu při teplotě 170,0°C, a získá se 5,6-dihydroxypyrido-/2,3-b/-/1,4/-benzothiazepin, ve formě žlutě zbarvené, pevné látky, který je reagován s boran-dimethylsulfidem, analogickým postupem, popsaným výše, v rámci Referenčního příkladu 3.

Získá se žádaný, v nadpise uvedený produkt, ve formě pevné látky.

#### R e f e r e n č n í p ř í k l a d 37

#### Příprave 2-nitro-2'-karboxy-difenylaminu

Pevná směs, připravená ze 13,70 g kyseliny anthranilové; 20,20 g o-bromnitrobenzenu; 13,80 g bezvodého uhličitanu draselného, a 0,10 g kovové mědi, je za stálého míchání zahřívána na olejové lázni při teplotě 200,0°C; po dobu 2,0 hodin. Poté je reakční směs ochlazená, a pevná složka je promyta 3x se 100,0 ml etheru. Poté se pevná složka rozpustí v horké vodě; a zfiltruje.

Získaný filtrát se okyselí se 40,0 ml kyseliny chlorovodíkové; a výsledná pevná látka se izoluje a vysuší.

Získá se 20,50 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu,

ve formě pevné látky.

Teplota tání : 262,0 - 265,0°C

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 38

Příprava 2-amino-2'-karboxy-difenylaminu

Roztok, připravený rozpuštěním 7,30 g 2-nitro-2'-karboxy-difenylaminu; v 50,0 ml methanolu, je za přítomnosti 10%ního palladia na aktivním uhlí hydrogenován za tlaku 289,59 KPa po dobu 24,0 hodin. Poté je reakční směs zfiltrována přes infuzórovou hlinku; a filtrát je za vakua odpařen do sucha.

Získá se 6,60 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu, ve formě pevné látky.

Teplota tání : 72,0 - 75,0°C

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 39

Příprava 5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diezepin-11-onu

Směs, připravená smícháním 6,60 g 2-amino-2'-karboxydifenylaminu; ve 300,0 ml xylenu, se zahřívá za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 20,0 hodin. Po odpaření xylenu za vakua, je zbylý zbytek odpařen ze 210,0 ml toluenu za vakua; a zbytek, je opět odpařen ze 50,0 ml chloroformu. Získá se zbytek, který se po rozpuštění v 10,0 ml tetrahydrofuranu přidá ku 400,0 ml hexanu; vychlazeného předem ledem. Výsledná pevná

látku se izoluje.

Získá se 4,30 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu, ve formě pevné látky.

Teplota tání : 121,0 - 123,0°C

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 40

Příprava 5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepinu

Ku roztoku, připravenému smícháním 4,30 g 5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-11-onu; v 50,0 ml tetrahydrofuranu, se přidá za stálého míchání, v atmosféře dusíku, a za chlazení na teplotu 0°C; 4,0 ml desetimolárního roztoku dimethylsulfidboranového komplexu v tetrahydrofuranu. Chladicí lázeň (chlazená ledem) se po 30,0 minutách odstaví; a reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 18,0 hodin.

Poté se reakční směs ochladí v ledem chlazené lázni; a přidá se po kapkách 30,0 ml bezvodého methanolu; a poté se reakční směs odpaří za vakua do sucha. Po přidání dalších 30,0 ml methanolu; se směs opět odpaří, až se získá zbytek, který se po smíchání se 30,0 ml 40%ního roztoku hydroxidu sodného zehřívá na teplotu 110,0°C po dobu 45 minut; a poté se ochladí na teplotu místnosti.

Poté se reakční směs naředí se 200,0 ml vody, vytřepe se 3x se 100,0 ml dichlormethanu. Spojené extrakty se promyjí s 1N roztokem kyseliny chlorovodíkové; a 0,5N roztokem hydroxidu sodného. Organická fáze se vysuší, a za vakua se odpaří do sucha.

Získá se 3,20 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu.

Teplota tání : 114,0 - 116,0°C



## R e f e r e n č n í p ř í k l a d 41

## Příprava 5H-dibenz-/b,e/-ezepin-6,11-dionu

Směs, připravená ze 2,50 g 2-aminobenzofenon-2'-karboxylové kyseliny; v 50,0 ml xylenu; se za stálého míchání zahřívá za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 23,0 hodin. Poté se reakční směs zfiltruje.

Získá se 1,82 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu, ve formě pevné látky.

## R e f e r e n č n í p ř í k l a d 42

## Příprava 2-chlor-5H-dibenz-/b,e/-ezepin-6,11-dionu

Směs, připravená z 1,0 g 5H-dibenz-/b,e/-ezepin-6,11-dionu; v 50,0 ml kyseliny octové, se míchá; a během míchání je probublávána plynným chlorem tak dlouho, až je reakční směs saturována. Při této operaci se teplota směsi zvýší na 38,0°C. Po stání v klidu, se z reakční směsi vyloučí sraženina, která se odfiltruje, promyje se s hexanem, a vysuší se na vzduchu.

Získá se 0,62 g pevné látky, která po přečištění chromatografií poskytně žádaný, v nadpise uvedený produkt, ve formě pevné látky.

Teplota tání : 289,0 - 293,0°C

## R e f e r e n č n í p ř í k l a d 43

## Příprava 2-chlor-6,11-dihydro-5H-dibenz-/b,e/-azepinu

Ku směsi, připravené ze 7,28 g 2-chlor-5H-dibenz-/b,e/-azepin-6,11-dionu; ve 25,0 ml bezvodého tetrahydrofuranu; se přidá po kapkách; v atmosféře argonu; 8,50 ml ( 10 M) boron-dimethylsulfidu v tetrahydrofuranu.

Vzniklá reakční směs se poté míchá při teplotě místnosti po dobu 18,0 hodin; a poté se zahřívá za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 3,0 hodin; a následně se ochladí na teplotu místnosti.

Během stálého míchání se ku směsi přidá opatrně 25,0 ml methylelkoholu; a poté ještě 100,0 ml 2N roztoku hydroxidu sodného. Poté se reakční směs zahřívá za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 24,0 hodin; a pevná složka, která se izoluje, se rozpustí v dichlormethanu, promyje se s 2N roztokem kyseliny citronové; a s vodou, a následně se vysuší se síranem sodným. Poté se těkavé složky za vakuu odpaří.

Získá se 4,16 g zbytku, který se překrystalizuje ze směsi ethylacetátu a hexanu.

Získá se 2,05 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu, ve formě krystalické, pevné látky.

Teplota tání : 137,0 - 141,0°C

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 44

## Příprava 2-/2-(tributylstannyl)-3-thienyl/-1,3-dioxolenu

Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 15,60 g ( 0,10 molu) 2-(3-thienyl)-1,3-dioxolenu; ve 100,0 ml bezvodého etheru, se přidá po kapkách, v atmosféře dusíku, za stálého míchání a při teplotě místnosti, n-butyllithium( 1,48N; v hexanu;

74,30 ml). Poté, co byla reakční směs zahřívána za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 15,0 minut; je směs ochlazená na teplotu minus 78,0°C; a je k ní po kapkách přidáno 34,18 g tributylstannylchloridu ( 0,105 molu), ve 100,0 ml vysušeného tetrahydrofuranu. Po skončení této operace se reakční směs vytemperuje na teplotu místnosti; a rozpouštědlo se odpaří. Ku získanému zbytku olejovité konzistence, se přidá poté 100,0 ml hexanu; a vzniklá sraženina ( chlorid lithný) se odfiltruje. Poté se filtrát odpaří; a zbytek se za sníženého tlaku predestiluje.

Získá se 34,16 g ( výtěžek 77%) žádaného, v nadpise uvedeného produktu,

#### R e f e r e n č n í p ř í k l a d 45

Příprava 2-/2-/(2-nitrofenyl)-methyl/-3-thienyl/-1,3-dioxolanu

Směs 8,80 g (20 mmolu) 2-/2-(tributylstannyl)-3-thienyl/-1,3-dioxolanu; 4,50 g ( 22,0 mmolu) 2-nitrobenzylbromidu; a tetrakis-(trifenylfosfin)-palladia(0); (200,0 mg); se zahřívá za refluxu pod zpětným chladičem; v atmosféře dusíku; v odplyněném toluenu; po dobu 16,0 hodin. Ku konci zmíněné operace, se reakční směs vytemperuje na teplotu místnosti; a zfiltruje se přes infuzórovou hlinku. Poté je toluen za sníženého tlaku zahušťen; a produkt se izoluje chromatografií na silikagelu, za použití směsi 30%ního ethylacetátu v hexanu, jako elučního činidla.

Získá se 4,50 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu, ve formě viskózní kapaliny.

Hmotnostní spektroskopie ( $M^+$ ): 292,0;

## R e f e r e n č n í p ř í k l a d 46

## Příprava 4,10-dihydro-5H-thien-/3,2-c//1/-benzazepinu

Roztok, připravený rozpuštěním 4,0 g 2-/2-/(2-nitrofenyl) - methyl-/3-thienyl-1,3-dioxolanu; v 50,0 ml acetonu; a 50,0 ml 90%ní kyseline octové, se zahřeje za stálého míchání na teplotu 60°C.

K této reakční směsi se přidá pomalu 10,0 g zinkového prachu; a po skončení této operace se reakční směs míchá po dobu 6,0 hodin. Poté je reakční směs zfiltrována, a zbytek se promyje s acetonem, a zahustí. Získaný, hnědě zbarvený zbytek, se vytřepe s chloroformem; a důkladně se promyje s vodou.

Oddělená organická vrstva se vysuší se síranem sodným; a po zfiltrování se zahustí. Produkt se izoluje sloupcovou chromatografií na silikagelu, za použití směsi 20%ního ethylacetátu v hexanu, jako elučního činidla.

Získají se 2,0 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu, ve formě slabě žlutě zbarvené, pevné látky.

Teplota tání : 86,0°C

Hmotnostní spektroskopie (M<sup>+</sup>): 202,0;

## R e f e r e n č n í p ř í k l a d 47

## Příprava 4,5-dihydro-4,4-dimethyl-2-/3-/(2-nitrofenyl)-methyl/-2-thienyl/-oxazolu

Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 4,50 g (25 mmolu) 4,5-dihydro-4,4-dimethyl-2-(2-thienyl)-oxazolu; v bezvodém etheru, se přidá při teplotě minus 70,0°C ; v atmosféře dusíku,

kapka po kapce, 11,0 ml roztoku n-butyllithia ( 2,5 molární roztok v hexanu). Tato reakční směs se poté míchá při teplotě minus 78,0°C po dobu 45,0 minut; a poté se k ní přidá, kapka po kapce, 8,30 g tri-n-butylstannylchloridu (25,0 mmolu) ve vysušeném etheru. Poté se reakční směs míchá při teplotě místnosti po dobu 1,0 hodiny; a následně se smíchá rychle s vodou.

Poté se směs vytřepe s etherem, důkladně se promyje s vodou, vysuší se, a zahustí. Získaný produkt je dostatečně čistý, aby mohl být použit do další reakce.

Produkt olejovité konzistence, t.j. 4,5-dihydro-4,4-dimethyl-2-/3-(tributylstannyl)-2-thienyl/-oxazol; se smíchá s 5,50 g ( 25 mmolu) 2-nitrobenzylbromidu, v toluenu; a tato směs se zahřívá za refluxu pod zpětným chladičem za přítomnosti 200,0 mg tetrakis-(trifenylfosfin)-palladia(0); po dobu 16,0 hodin. Po skončení zmíněné operace je reakční směs vytemperována na teplotu místnosti; a zfiltrována.

Po odstranění toluenu za sníženého tlaku, je izolován hnědě zbarvený produkt olejovité konzistence, sloupcovou chromatografií na silikagelu, za použití směsi 30%ního ethylacetátu v hexanu, jako elučního činidla.

Získá se 5,70 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu.

Hmotnostní spektroskopie(M<sup>+</sup>): 316,0;

R e f e r e n ě n í   p ř í k l a d   48

Příprava 9,10-dihydro-4H-thien-/3,2-c//1/-benzazepin-10-onu

Roztok, připravený rozpuštěním 5,0 g 4,5-dihydro-4,4-dimethyl-2-/3-/(2-nitrofenyl)-methyl/-2-thienyl/-oxazolu; ve směsi(100,0 ml) acetonu a vody ( 3 : 1); a obsahující 30,0 ml 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové; se zahřívá za refluxu pod

zpětným chladičem, po dobu 24,0 hodin.

Poté se tato reakční směs zehustí, a získaný zbytek se rozpustí ve 100,0 ml ledové kyseliny octové. K tomuto roztoku, se za stálého míchání, a při teplotě 70,0°C, přidá pomalu 10,0 g zinkového práchu; a tato reakční směs se dále míchá při teplotě 70,0°C po dobu 6,0 hodin. Poté se směs ochladí na teplotu místnosti; a zfiltruje. Po odstranění kyseliny octové za sníženého tlaku, se získaný zbytek vytřepe s chloroformem, a chloroformová vrstva se poté vysuší a zahustí.

Získá se 2,90 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu, ve formě hnědě zbarvené, pevné látky.

Hmotnostní spektroskopie (M<sup>+</sup>): 215,0;

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 49

Příprava 9,10-dihydro-4H-thien-/2,3-c//1/-benzazepinu

Roztok, připravený ze 2,0 g 9,10-dihydro-4H-thien-/2,3-c//1/-benzazepin-10-onu; a 500,0 mg tetrahydrohlinitanu lithného v tetrahydrofuranu; je za stálého míchání zehříván za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 4,0 hodin. Po skončení této operace, je reakční směs opatrně smíchána s ledem vychlazenou vodou, a poté je vytřepána s chloroformem.

Organická vrstva je důkladně promyta s vodou, a vysušena s bezvodým síranem sodným; zfiltrována a zahuštěna. Zbytek je přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu, za použití směsi 30%ního ethylacetátu v hexanu, jako elučního činidla.

Získá se 1,20 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu, ve formě jasně žlutě zbarvené, pevné látky.

Hmotnostní spektroskopie (M<sup>+</sup>): 202,0;

## R e f e r e n č n í p ř í k l a d 50

## Příprava 2-methylfuran-karbonylchloridu

Směs, připravená ze 4,0 g methyl-2-methylfuran-3-karboxylatu; 30,0 ml 2N roztoku hydroxidu sodného; a 15,0 ml methanolu, se zahřívá za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 1,50 hodiny. Po skončení této operace je rozpouštědlo za vakua odstraněno, a získaný pevný zbytek se vytřepe s dichlormethanem, který se zlikviduje. Poté se pevný zbytek rozpustí ve vodě, a získaný roztok se okyselí s 2N roztokem kyseliny citronové, přičemž se vyloučí pevná látka, která se promyje s vodou a vysuší.

Získá se 1,05 g kyseliny 2-methylfuran-3-karboxylové, v krystalické formě.

Výše zmíněná, výsledná sloučenina, (0,95 g); a 3,0 ml thionylchloridu; se zahřívá za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 1,0 hodiny. Po odstranění rozpouštědla se ku zbytku přidá po 3x po 20,0 ml toluenu; a po odstranění rozpouštědla, se získá žádaný, v nadpise uvedený produkt, ve formě látky olejovité konzistence.

## R e f e r e n č n í p ř í k l a d 51

## Příprava 2-/2-(tributylstannyl)-3-thienyl/-1,3-dioxolanu

Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 15,60 g (0,10 molu) 2-(3-thienyl)-1,3-dioxolanu; ve 100,0 ml bezvodého etheru, se přidá po kapkách, za stálého míchání, a v atmosféře dusíku, při teplotě místnosti; 74,30 ml roztoku (1,48N) n-butyllithia v hexanu. Poté, co byla reakční směs zahřívána za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 15,0 minut, je směs ochlazená na minus

78,0°C, a poté se ku směsi přidá po kapkách 34,18 g (0,105 molu) roztoku n-butylstannylchloridu; ve 100,0 ml vysušeného tetrahydrofuranu. Poté, co je tato operace dokončena, je reakční směs vytemperována na teplotu místnosti; a rozpouštědlo je odpařeno.

Ku získanému zbytku olejovité konzistence, je přidáno 100,0 ml hexanu, a výsledná sraženina (chlorid lithný) je odfiltrována. Filtrát je odpařen, a zbytek je za sníženého tlaku předestilován.

Získá se 34,16 g (výtěžek 77%) žádaného, v nadpise uvedeného produktu.

#### Referenční příklad 52

#### Příprava methyl-6-aminopyridin-3-karboxylátu

Do 400,0 ml vysušeného methanolu, vchlazeného v ledem chlazené lázni, se vhání (probublává) po dobu 25,0 minut plynný chlorovodík. K methanolu, nasycenému chlorovodíkem, se přidá 30,0 g kyseliny 6-aminopyridin-3-karboxylové; a vzniklá reakční směs se zahřívá při teplotě 90,0°C; za stálého míchání, po dobu 2,0 hodin, přičemž se všechny pevné částice rozpustí.

Po odstranění rozpouštědla za vakua, se získaný pevný zbytek rozpustí ve 100,0 ml vody; a kyselé reagující roztok se zneutralizuje s nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (pevná látka se odstraní), a směs se po ochlazení zfiltruje.

Získá se 30,0 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu, ve formě bíle zbarvené, pevné krystalické látky.

Teplota tání : 150,0 - 154,0°C



## R e f e r e n č n í p ř í k l a d 53

## Příprava kyseliny 6-/(5-fluor-2-methylbenzoyl)-amino/-pyridin-3-karboxylové

Ku směsi, připravené smícháním 4,50 g methyl-6-amino-pyridin-3-karboxylátu; a 5,53 ml triethylaminu, ve 40,0 ml dichlormethanu, chlazené v ledem chlazené lázni, se přidá 6,38 g 5-fluor-2-methylbenzoylchloridu, v 10,0 ml dichlormethanu.

Vzniklá reakční směs se míchá v atmosféře argonu; a při teplotě místnosti, po dobu 18,0 hodin; a poté se k ní přidá dalších 3,40 g 5-fluor-2-methylbenzoylchloridu.

Poté, co je tato směs míchána při teplotě místnosti po dobu 3,0 hodin; se zfiltruje, a získají se 3,0 g methyl-6-//-bis-(5-fluor-2-methylbenzoyl)/-amino/-pyridin-3-karboxylátu. Po zahuštění filtrátu do sucha, se získaný zbytek mechanicky zpracuje a vyjme s hexenem a ethylacetátem; a získá se dalších 9,0 g bis-acetylovaného produktu.

Směs 12,0 g výše získaného, a zmíněného methyl-6-/(bis-(5-fluor-2-methylbenzoyl)/-amino/-pyridin-3-karboxylátu; 60,0 ml směsi methanolu a tetrahydrofuranu (1 : 1); a 23,0 ml 5N roztoku hydroxidu sodného; se míchá při teplotě místnosti po dobu 16,0 hodin. Poté se reakční směs zahustí za vakua, a po naředění s 25,0 ml vody, se ochladí a okyselí s 1N roztokem kyseliny chlorovodíkové. Poté se směs zfiltruje, a pevná látka se promyje s vodou.

Získá se 6,30 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu, ve formě bíle zbarvené, pevné látky.

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci předcházejícího Referenčního příkladu 53; lze připravit substitucí příslušným aroylchloridem; heteroaroylchloridem; cyklosalkanoylchloridy; fenylacetylchloridy; a příslušnými chloridy kyseliny; následující 6-/(arylamino/pyridin-3-karboxylové kyseliny; 6-/(heteroaroyl)-amino/-pyridin-3-karboxylové kyseliny; a příbuzné 6-(acetylované)-amino/-pyridin-3-karboxylové kyseliny.

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 54

Příprava 6-/(3-methyl-2-thienylkarbonyl)-amino/-pyridin-3-karboxylové kyseliny

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 55

Příprava 6-/(2-methyl-3-thienylkarbonyl)-amino/-pyridin-3-karboxylové kyseliny

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 56

Příprava 6-/(3-methyl-2-furanylkarbonyl)-amino/-pyridin-3-karboxylové kyseliny

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 57

Příprava 6-/(2-methyl-3-furanylkarbonyl)-amino/-pyridin-3-karboxylové kyseliny

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 58

Příprava 6-/(3-fluor-2-methylbenzoyl)-amino/-pyridin-3-karboxylové kyseliny

R e f e r e n ě n í p ř í k l a d 59

Příprava 6-/(2-methylbenzoyl)-amino/-pyridin-3-karboxylové  
kyseliny

R e f e r e n ě n í p ř í k l a d 60

Příprava 6-/(2-chlorbenzoyl)-amino/-pyridin-3-karboxylové  
kyseliny

R e f e r e n ě n í p ř í k l a d 61

Příprava 6-/(2-fluorbenzoyl)-amino/-pyridin-3-karboxylové  
kyseliny

R e f e r e n ě n í p ř í k l a d 62

Příprava 6-/(2-chlor-4-fluorbenzoyl)-amino/-pyridin-3-karbo-  
xylové kyseliny

R e f e r e n ě n í p ř í k l a d 63

Příprava 6-/(2,4-dichlorbenzoyl)-amino/-pyridin-3-karboxylové  
kyseliny

R e f e r e n ě n í p ř í k l a d 64

Příprava 6-(4-chlor-2-fluorbenzoyl)-amino/-pyridin-3-karboxy-  
lové kyseliny

R e f e r e n ě n í p ř í k l a d 65

Příprava 6-/(3,4,5-trimethoxybenzoyl)-amino/-pyridin-3-karboxylové kyseliny

Referenční příklad 66

Příprava 6-/(2,4-difluorbenzoyl)-amino/-pyridin-3-karboxylové kyseliny

Referenční příklad 67

Příprava 6-/(2-brombenzoyl)-amino/-pyridin-3-karboxylové kyseliny

Referenční příklad 68

Příprava 6-/(2-chlor-4-nitrobenzoyl)-amino/-pyridin-3-karboxylové kyseliny

Referenční příklad 69

Příprava 6-/(tetrahydrofuran-2-yl)-amino/-pyridin-3-karboxylové kyseliny

Referenční příklad 70

Příprava 6-/(tetrahydrothien-2-yl)-amino/-pyridin-3-karboxylové kyseliny

Referenční příklad 71

Příprava 6-/(cyklohexylkarbonyl)-amino/-pyridin-3-karboxylové kyseliny

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 72

Příprava 6-/(cyklohex-3-en-karbonyl)-amino/-pyridin-3-karbo-  
xylové kyseliny

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 73

Příprava 6-/(5-fluor-2-methylbenzenacetyl)-amino/-pyridin-3-  
karboxylové kyseliny

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 74

Příprava 6-/(2-chlorbenzenacetyl)-amino/-pyridin-3-karboxylo-  
vé kyseliny

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 75

Příprava 6-/(cyklopentylkarbonyl)-amino/-pyridin-3-karboxylo-  
vé kyseliny

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 76

Příprava 6-/(cyklohexylacetyl)-amino/-pyridin-3-karboxylové  
kyseliny

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 77

Příprava 6-/(3-methyl-2-thienylacetyl)-amino/-pyridin-3-  
karboxylové kyseliny

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 78

Příprava 6-/(2-methyl-3-thienylacetyl)-amino/-pyridin-3-  
karboxylové kyseliny

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 79

Příprava 6-/(3-methyl-2-furanylacetyl)-amino/-pyridin-3-  
karboxylové kyseliny

Teplota tání : 288,0 - 290,0°C

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 80

Příprava 6-/(2-methyl-3-furanylacetyl)-amino/-pyridin-3-  
karboxylové kyseliny

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 81

Příprava 6-/(3-methyl-2-tetrahydrothienylacetyl)-amino/-  
pyridin-3-karboxylové kyseliny

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 82

Příprava 6-/(2-methyl-3-tetrahydrothienylacetyl)-pyridin-  
3-karboxylové kyseliny

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 83

Příprava 6-/(2,5-dichlorbenzoyl)-amino/-pyridin-3-karboxylové  
kyseliny

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 84

Příprava 6-/(3,5-dichlorbenzoyl)-amino/-pyridin-3-karboxylové kyseliny

Referenční příklad 85

Příprava 6-/(2-methyl-4-chlorbenzoyl)-amino/-pyridin-3-karboxylové kyseliny

Referenční příklad 86

Příprava 6-/(2,3-dimethylbenzoyl)-amino/-pyridin-3-karboxylové kyseliny

Referenční příklad 87

Příprava 6-/(2-methoxybenzoyl)-amino/-pyridin-3-karboxylové kyseliny

Referenční příklad 88

Příprava 6-/(2-trifluormethoxybenzoyl)-amino/-pyridin-3-karboxylové kyseliny

Referenční příklad 89

Příprava 6-/(4-chlor-2-methoxybenzoyl)-amino/-pyridin-3-karboxylové kyseliny

Referenční příklad 90

Příprava 6-/(2-(trifluormethyl)-benzoyl)-amino/-pyridin-3-karboxylové kyseliny

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 91

Příprava 6-/(2,6-dichlorbenzoyl)-amino/-pyridin-3-karboxylo-  
vé kyseliny

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 92

Příprava 6-/(2,6-dimethylbenzoyl)-amino/-pyridin-3-karboxylo-  
vé kyseliny

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 93

Příprava 6-/(2-methylthiobenzoyl)-amino/-pyridin-3-karboxylo-  
vé kyseliny

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 94

Příprava 6-/(4-fluor-2-(trifluormethyl)-benzoyl)-amino/-pyri-  
din-3-karboxylové kyseliny

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 95

Příprava 6-/(2,3-dichlorbenzoyl)-amino/-pyridin-3-karboxylové  
kyseliny

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 96

Příprava 6-/(4-fluor-2-methylbenzoyl)-amino/-pyridin-3-karbo-  
xylové kyseliny

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 97



Příprava 6-/(2,3,5-trichlorbenzoyl)-amino/-pyridin-3-karbo-  
xylové kyseliny

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 98

Příprava 6-/(5-fluor-2-chlorbenzoyl)-amino/-pyridin-3-karbo-  
xylové kyseliny

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 99

Příprava 6-/(2-fluor-5-(trifluormethyl)-benzoyl)-amino/-  
pyridin-3-karboxylové kyseliny

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 100

Příprava 6-/(5-fluor-2-methylbenzoyl)-amino/-pyridin-3-  
karbonylchloridu

Směs, připravená smícháním 6,20 g 6-/(5-fluor-2-methyl-  
benzoyl)-amino/-pyridin-3-karboxylové kyseliny; a 23,0 ml  
thionylchloridu; se refluxuje pod zpětným chladičem po dobu  
1,0 hodiny. Poté se k této reakční směsi přidá dalších 12,0  
ml thionylchloridu; a směs se zahřívá za refluxu pod zpětným  
chladičem ještě 0,50 hodiny.

Poté se reakční směs zahustí za vakua do sucha; a ku  
zbytku se přidá 30,0 ml toluenu. Po odstranění toluenu za vakua

se operace s přidáním, a následným odstraněním toluenu opakuje ještě jednou.

Získá se 7,70 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu, ve formě surové, pevné látky.

Analogickým postupem, popsaným výše v předcházejícím Referenčním příkladě 100; lze připravit i následující 6-(acyl)-amino)-pyridin-3-karbonylchloridy; (Referenční příklady 101 až 147);

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 101

Příprava 5-/(3-methyl-2-thienylkarbonyl)-amino/-pyridin-3-karbonylchloridu

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 102

Příprava 6-/(2-methyl-3-thienylkarbonyl)-amino/-pyridin-3-karbonylchloridu

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 103

Příprava 6-/(3-methyl-2-furenvlkarbonyl)-amino/-pyridin-3-karbonylchloridu

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 104

Příprava 6-/(2-methyl-3-furenvlkarbonyl)-amino/-pyridin-3-karbonylchloridu

R e f e r e n ě n í p ř í k l a d 105

Příprava 6-/(3-fluor-2-methylbenzoyl)-amino/-pyridin-3-karbonylchloridu

R e f e r e n ě n í p ř í k l a d 106

Příprava 6-/(2-methylbenzoyl)-amino/-pyridin-3-karbonylchloridu

R e f e r e n ě n í p ř í k l a d 107

Příprava 6-/(2-chlorbenzoyl)-amino/-pyridin-3-karbonylchloridu

Výše zmíněná sloučenina se získá ve formě bíle zbarvené, krystalické látky.

R e f e r e n ě n í p ř í k l a d 108

Příprava 6-/(2-fluorbenzoyl)-amino/-pyridin-3-karbonylchloridu

R e f e r e n ě n í p ř í k l a d 109

Příprava 6-/(2-chlor-4-fluorbenzoyl)-amino/-pyridin-3-karbonylchloridu

R e f e r e n ě n í p ř í k l a d 110

Příprava 6-/(2,4-dichlorbenzoyl)-amino/-pyridin-3-karbonylchloridu

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 111

Příprava 6-/(4-chlor-2-fluorbenzoyl)-amino/-pyridin-3-karbonylchloridu

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 112

Příprava 6-/(3,4,5-trimethoxybenzoyl)-amino/-pyridin-3-karbonylchloridu

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 113

Příprava 6-/(2,4-difluorbenzoyl)-amino/-pyridin-3-karbonylchloridu

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 114

Příprava 6-/(2-brombenzoyl)-amino/-pyridin-3-karbonylchloridu

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 115

Příprava 6-/(2-chlor-4-nitrobenzoyl)-amino/-pyridin-3-karbonylchloridu

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 116

Příprava 6-/(tetrahydrofuran-2-yl)-amino/-pyridin-3-karbonylchloridu

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 117

Příprava 6-/(tetrahydrothienyl-2-karbonyl)-amino/-pyridin-3-karbonylchloridu

Referenční příklad 118

Příprava 6-/(cyklohexylkarbonyl)-amino/-pyridin-3-karbonylchloridu

Referenční příklad 119

Příprava 6-/(cyklohex-3-en-karbonyl)-amino/-pyridin-3-karbonylchloridu

Referenční příklad 120

Příprava 6-/(2-methylbenzenacetyl)-amino/-pyridin-3-karbonylchloridu

Referenční příklad 121

Příprava 6-/(2-chlorbenzenacetyl)-amino/-pyridin-2-karbonylchloridu

Referenční příklad 122

Příprava 6-/(cyklopentylkarbonyl)-amino/-pyridin-3-karbonylchloridu

Referenční příklad 123

Příprava 6-/(cyklohexylacetyl)-amino/-pyridin-3-karbonylchloridu

R e f e r e n ě n í p ř í k l a d 124

Příprava 6-/(3-methyl-2-thienylacetyl)-amino/-pyridin-3-karbonylchloridu

R e f e r e n ě n í p ř í k l a d 125

Příprava 6-/(2-methyl-3-thienylacetyl)-amino/-pyridin-3-karbonylchloridu

R e f e r e n ě n í p ř í k l a d 126

Příprava 6-/(3-methyl-2-furanylacetyl)-amino/-pyridin-3-karbonylchloridu

R e f e r e n ě n í p ř í k l a d 127

Příprava 6-/(2-methyl-3-furenylacetyl)-amino/-pyridin-3-karbonylchloridu

R e f e r e n ě n í p ř í k l a d 128

Příprava 6-/(2-methyl-5-fluorbenzenacetyl)-amino/-pyridin-3-karbonylchloridu

R e f e r e n ě n í p ř í k l a d 129

Příprava 6-/(3-methyl-2-tetrahydrothienylacetyl)-amino/-pyridin-3-karbonylchloridu

R e f e r e n ě n í p ř í k l a d 130

Příprava 6-/(2-methyl-3-tetrahydrothienylacetyl)-amino/-pyridin-3-karbonylchloridu

Referenční příklad 131

Příprava 6-/(2,5-dichlorbenzoyl)-amino/-pyridin-3-karbonylchloridu

Referenční příklad 132

Příprava 6-/(3,5-dichlorbenzoyl)-amino/-pyridin-3-karbonylchloridu

Referenční příklad 133

Příprava 6-/(2-methyl-4-chlorbenzoyl)-amino/-pyridin-3-karbonylchloridu

Referenční příklad 134

Příprava 6-/(2,3-dimethylbenzoyl)-amino/-pyridin-3-karbonylchloridu

Referenční příklad 135

Příprava 6-/(2-methoxybenzoyl)-amino/-pyridin-3-karbonylchloridu

Referenční příklad 136

Příprava 6-/(2-trifluormethoxybenzoyl)-amino/-pyridin-2-karbonylchloridu

R e f e r e n ě n í p ř í k l a d 137

Příprava 6-/(4-chlor-2-methoxybenzoyl)-amino/-pyridin-3-karbonylchloridu

R e f e r e n ě n í p ř í k l a d 138

Příprava 6-/(2-(trifluormethyl)-benzoyl)-amino/-pyridin-3-karbonylchloridu

R e f e r e n ě n í p ř í k l a d 139

Příprava 6-/(2,6-dichlorbenzoyl)-amino/-pyridin-3-karbonylchloridu

R e f e r e n ě n í p ř í k l a d 140

Příprava 6-/(2,6-dimethylbenzoyl)-amino/-pyridin-3-karbonylchloridu

R e f e r e n ě n í p ř í k l a d 141

Příprava 6-/(2-methylthiobenzoyl)-amino/-pyridin-3-karbonylchloridu

R e f e r e n ě n í p ř í k l a d 142

Příprava 6-/(4-fluor-2-(trifluormethyl)-benzoyl)-amino/-pyridin-3-karbonylchloridu

R e f e r e n ě n í p ř í k l a d 143



Příprava 6-/(2,3-dichlorbenzoyl)-amino/-pyridin-3-karbonylchloridu

Referenční příklad 144

Příprava 6-/(4-fluor-2-methylbenzoyl)-amino/-pyridin-3-karbonylchloridu

Referenční příklad 145

Příprava 6-/(2,3,5-trichlorbenzoyl)-amino/-pyridin-3-karbonylchloridu

Referenční příklad 146

Příprava 6-/(5-fluor-2-chlorbenzoyl)-amino/-pyridin-3-karbonylchloridu

Referenční příklad 147

Příprava 6-/(2-fluor-5-(trifluormethyl)-benzoyl)-amino/-pyridin-3-karbonylchloridu

Analogickým postupem, popsaným výše v Referenčním příkladě 53; lze připravit i následující bis-acetylované produkty; které byly přečištěny chromatografií na silikagelu, a jsou, spolu s obecným strukturním vzorcem, uvedeny v Tabulce A; publikované na další straně.

Výše zmíněné sloučeniny lze poté hydrolysovat na kyseliny, analogickým postupem, popsáním výše v Referenčním příkladě 53; které jsou, spolu s obecným strukturním vzorcem, uvedeny v Tabulce B; publikované na dalších stranách.

### R e f e r e n č n í p ř í k l a d 172

#### Příprava 6-amino-5-brompyridin-3-karboxylové kyseliny

Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 13,80 g ( 0,10 molu) kyseliny 6-aminonikotinové ( kyselina 6-amino-3-pyridinkarboxylová); ve 100,0 ml ledové kyseliny octové, se přidá pomalu směs 16,0 g ( 5,0 ml; 0,10 molu) bromu, ve 20,0 ml kyseliny octové. Vzniklá reakční směs se míchá po dobu 8,0 hodin při teplotě místnosti; a poté se kyselina octová za sníženého tlaku odstraní.

Žlutě zbarvený zbytek se rozpustí ve vodě; a poté se opatrně zneutralizuje s 30%ním roztokem hydroxidu sodného. Pevná látka se odfiltruje, a promyje se s vodou.

Získá se 18,0 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu, ve formě pevné látky.

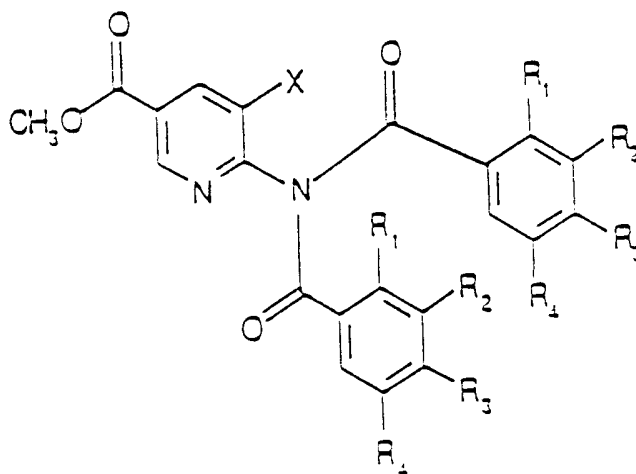
Hmotnostní spektroskopie ( $M^+$ ): 218,0;

### R e f e r e n č n í p ř í k l a d 173

#### Příprava methyl-6-amino-5-brompyridin-3-karboxylátu

Ve 100,0 ml nasyceného methanolického roztoku chlorovodíku, se rozpustí 10,0 g ( 50,0 mmolu) 6-amino-5-brompyridin-karboxylové kyseliny, a vzniklá reakční směs se zahřívá za

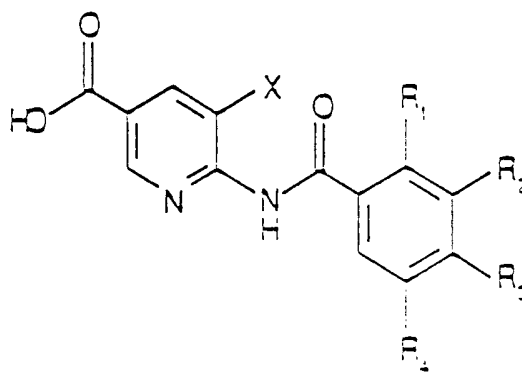
T a b u l k a A



Refer. pr. č.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	X	M <sup>+</sup>
148	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	388
149	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	424
150	CH <sub>3</sub>	F	H	H	H	426
151	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	540
152	Cl	H	H	H	H	430
153	H	H	H	H	H	396
154	Br	H	H	H	H	520
155	Cl	H	H	H	H	412
156	Br	H	H	H	H	512
157	Cl	H	H	Br	H	474
158	CH <sub>3</sub>	H	H	F	Br	
159	CH <sub>3</sub>	H	H	H	Br	468

M<sup>+</sup> je molekulový ion v hmotovém spektru FAB.

T a b u l k a B



Ref. př.č.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	X	M <sup>+</sup>
160	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	256
161	CH <sub>3</sub>	H	H	F	H	274
162	CH <sub>3</sub>	F	H	H	H	274
163	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	332
164	Cl	H	H	H	H	276
165	F	H	F	H	H	278
166	Br	H	H	H	H	322
167	Cl	H	F	H	H	294
168	Pr	H	H	H	H	318
169	Cl	H	H	Br	H	356
170	CH <sub>3</sub>	H	H	F	Cl	
171	CH <sub>3</sub>	H	H	H	Br	336

M<sup>+</sup> je molekulový ion v hmotovém spektru FAB.

refluxu pod zpětným chladičem po dobu 24,0 hodin. Poté, co je methanol ze směsi za sníženého tlaku odstraněn, se získaný zbytek rozpustí v ledu vychlazené vodě. Vzniklý vodný roztok se zneutralizuje s 0,1N roztokem hydroxidu sodného; a pevná látka, která se oddělí, se odfiltruje; poté se důkladně promyje s vodou a vysuší se na vzduchu.

Získá se 10,0 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu, ve formě pevné látky.

Hmotnostní spektroskopie ( $M^+$ ): 231,0;

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 174

Příprava 6-/(2-methylbenzenacetyl)-amino/-pyridin-3-karboxylové kyseliny

Ku směsi, vychlazené na teplotu  $0^{\circ}\text{C}$ ; a připravené smícháním 5,0 g methyl-6-aminopyridin-3-karboxylátu; a 12,60 ml N,N-diisopropylethylaminu; ve 40,0 ml dichlormethanu, se přidá roztok, připravený rozpuštěním 12,20 g 2-methylbenzenacetylchloridu v 10,0 ml dichlormethanu.

Vzniklá reakční směs se poté míchá v atmosféře argonu, a při teplotě místnosti, přes noc. Poté se směs naředí s 200,0 ml dichlormethanu; a s 50,0 ml vody; a organická vrstva se oddělí. Poté se organická fáze postupně promyje s 50,0 ml 1M roztoku hydrogenuhličitanu sodného, a 50,0 ml solanky; a následně se vysuší se síranem sodným.

Poté se směs zfiltruje přes tenkou vrstvu křemičitanu hořečnatého, s obsahem vody; a získaný filtrát se odpaří do sucha. Zbytek ( 9,0 g) se chromatografuje na silikagelu, za použití směsi hexan : ethylecetát ( 3 : 1), jako elučního činidla.

Získá se 8,60 g pevné látky.

Výše zmíněná, v předcházející operaci získaná látka, t.j. převážně methyl-6-//bis-(2-methylbenzenacetyl)-amino/-pyridin-3-karboxylát; se rozpustí v 60,0 ml směsi tetrahydrofuran : methanol ( 1 : 1 ); a k tomuto roztoku se přidá 23,0 ml 5N roztok hydroxidu sodného. Tato reakční směs se míchá při teplotě místnosti přes noc; a poté se za vakua zehustí. Ku zbytku se přidá 25,0 ml vody; a směs se poté míchá a okyselí se s vychlazeným 1N roztokem kyseliny chlorovodíkové. Poté se směs ochladí; pevná složka se odfiltruje, a promyje se s vodou. Získá se 5,90 g bělavě zbarvené, pevné látky.

R e f e r e n č n í   p ř í k l a d   175

Příprava 6-/(2-methylbenzenacetyl)-amino/-pyridin-3-karboxylchloridu

Směs, připravená smícháním 4,50 g kyseliny 6-/(2-methylbenzenacetyl)-amino/-pyridin-3-karboxylové; a 25,0 ml thionylchloridu; se zahřívá za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 1,0 hodiny; a poté se za vakua zehustí do sucha.

Ku získanému zbytku se přidá 20,0 ml toluenu; a toto rozpouštědlo se poté za vakua odstraní. Tato operace s toluenem se opakuje ještě jednou; a výsledný pevný zbytek se vysuší při teplotě místnosti za vakua.

Získá se 5,30 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu, ve formě <sup>tmavě</sup>žloutavě zbarvené pevné látky,

R e f e r e n č n í   p ř í k l a d   176

### Příprava /1,1'-bifenyl/-2-bifenylkarbonylchloridu

Směs, připravená smícháním 5,60 g /1,1'-bifenyl/-2-karboxylové kyseliny; a 29,0 ml thionylchloridu; se zahřívá na parní lázni po dobu 0,50 hodiny. Poté se z reakční směsi odstraní za vakua těkavé složky; a přidá se ku zbytku 40,0 ml toluenu, který se následně odpaří. Zmíněná operace s toluenem se opakuje ještě jednou; a provádí se za vakua.

Získá se 6,80 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu, ve formě žlutě zbarvené látky olejovité konzistence.

### Referenční příklad 177

### Příprava methyl-6-//bis-(/1,1'-bifenyl/-2-karbonyl)/-amino/-pyridin-3-karboxylátu

Ku vychlazenému roztoku na teplotu 0°C; připraveného rozpuštěním 2,64 g methyl-6-aminopyridin-3-karboxylátu, a 5,50 ml diisopropylethylaminu ve 30,0 ml dichlormethanu; se přidá v atmosféře argonu, 6,80 g /1,1'-bifenyl/-2-karbonylchloridu; v 10,0 ml dichlormethanu. Vzniklá reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 2,0 dnů; a poté se naředí se 120,0 ml dichlormethanu, a 50,0 ml vody.

Po oddělení je organická vrstva promyta postupně s 50,0 ml 1M roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného; a 50,0 ml solanky, a poté je vysušena se síranem sodným. Poté se směs zfiltruje přes tenkou vrstvu křemičitanu hořečnatého, s obsahem vody, a získaný filtrát se zahustí za vakua na pevný zbytek, který se překrytalizuje z ethylacetátu.

Získá se 6,20 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu, ve formě bíle zbarvené, krystalické látky.

Teplota tání : 180,0 - 188,0°C

Referenční příklad 178

Příprava 6-//((1,1'-bifenyl/-2-yl-karbonyl)/-amino/-pyridin-3-karboxylové kyseliny

Ku směsi 6,0 g methyl-6-//bis-//((1,1'-bifenyl/-2-yl-karbonyl)/-amino/-pyridin-3-karboxylátu; ve 40,0 ml methanolu; a 30,0 ml tetrahydrofuranu, vychlazené na teplotu 0°C, se přidá pomalu 18,0 ml 2N roztoku hydroxidu sodného.

Vzniklá reakční směs se míchá při teplotě místnosti přes noc; a poté se upraví pomocí ledové kyseliny octové pH směsi, na pH 5,0. Poté se reakční směs zahustí, následně se okyselí s 1N roztokem kyseliny chlorovodíkové na pH 2,0 až 3,0; a poté se vytřepe s 250,0 ml ethylacetátu.

Získaný extrakt se promyje s 50,0 ml solanky, vysuší se se síranem sodným, a poté se rozpouštědlo za vakua odstraní. Zbytek, ve formě bíle zbarvené pevné látky, se mechanicky zpracuje a vyjme s 15,0 ml ethylacetátu.

Získá se 3,35 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu, ve formě bíle zbarvené, krystalické látky.

Teplota tání : 215,0 - 217,0°C

Referenční příklad 179

Příprava 6-/ 1,1'-bifenyl/-2-yl-karbonyl)-amino/-pyridin-3-karbonylchloridu



Směs, připravená smícháním 1,90 g 6-/(1,1'-bifenyl/-2-yl-karbonyl)-amino/-pyridin-3-karboxylové kyseliny, a 9,0 ml thionylchloridu, se zahřívá za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 1,0 hodiny, a poté se vakua zahustí do sucha.

Ku zbytku se přidá 15,0 ml toluenu, který se poté odpaří za vakua; a tato operace s toluenem se opakuje ještě jednou.

Získá se 2,10 g žádaného, v nedpise uvedeného produktu, ve formě slabě hnědě zbarvené látky olejovité konzistence.

#### R e f e r e n č n í p ř í k l a d 180

#### Příprava 6-/(cyklohexylkarbonyl)-amino/-pyridin-3-karboxylové kyseliny

Ku roztoku, vychlazenému na teplotu 0°C; a připravenému rozpuštěním 5,0 g methyl-6-aminopyridin-3-karboxylátu; a 12,60 ml diisopropylethyleminu; v 50,0 ml dichlormethanu, se přidá v atmosféře argonu roztok, připravený z 9,70 ml cyklohexylkarbonylchloridu v 10,0 ml dichlormethanu.

Vzniklá reakční směs se míchá při teplotě místnosti přes noc; a poté se zředí přídatkem 200,0 ml dichlormethanu; a 60,0 ml vody. Po oddělení je organická vrstva promyta se 60,0 ml solanky; a poté vysušena se síranem sodným. Poté je směs zfiltrována přes tenkou vrstvu křemičitanu hořečnatého, s obsahem vody, a získaný filtrát je za vakua zahuštěn.

Získá se 12,80 g pevné látky.

Výše zmíněná, v předcházejícím stupni připravená pevná látka, se ve směsi tetrahydrofuran : methanol ( 1 : 1 ), vychladí na teplotu 0°C; a poté se k ní přidá 62,0 ml 2N roztoku hydroxidu sodného.

Vzniklá reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 3,0 hodin; poté se zneutralizuje s 10,0 ml ledové kyseliny octové, a následně se za vakua zahustí. Poté se směs (obsahující pevné složky) okyselí s 1N roztokem kyseliny chlorovodíkové na pH 1,0; a vytřepe se nejprve se 250,0 ml ethylacetátu; a poté ještě 2x se 100,0 ml ethylacetátu.

Spojené extrakty se promyjí se 100,0 ml solanky; vysuší se se síranem sodným; a zahustí, až na bíle zbarvenou, pevnou látku, která se poté mechanicky zpracuje a vyjme s hexanem.

Získá se 6,50 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu, ve formě bíle zbarvené, pevné látky.

R e f e r e n č n í   p ř í k l a d   181

Příprava methyl-2-(4-ethoxy-oxobutyl)-aminobenzoátu

Směs, připravená smícháním 19,20 g methyl-2-aminobenzoátu; a 9,60 g ethyl-?-brombutyrátu; se zahřívá při teplotě 80,0 - 85,0°C po dobu 24,0 hodin. Poté se směs ochladí na teplotu místnosti, a zfiltruje. Pevná složka se promyje s dichlormethanem; a filtrát se postupně promyje s 1N roztokem chloridu amonného; s vodou; 1N roztokem hydrogenuhličitanu sodného; a nakonec se solankou.

Po odstranění rozpouštědla se získá látka olejovité konzistence, která se destiluje; a frakce vroucí při teplotě 45,0 až 75,0°C; a 130,0 až 160,0°C; se shromáždí a zlikvidují.

Zbytek představuje žádaný, v nadpise uvedený produkt ( 55,40 g), získaný ve formě látky olejovité konzistence.

## R e f e r e n č n í p ř í k l a d 182

Příprava methyl-2-/N-(4-ethoxy-4-oxobutyl)-N-(2-methylfenyl-sulfonyl)-amino)- benzoátu

Směs, připravená smícháním 2,65 g methyl-2-/ (4-ethoxy-4-oxobutyl)-amino/-benzoátu; 2,0 g 2-methylfenylsulfonylchloridu; a pyridinu; se zahřívá na parní lázni po dobu 16,0 hodin. Vzniklá reakční směs se za vakua zahustí (odstraní se pyridin), a přidá se 1N roztok kyseliny chlorovodíkové.

Poté se směs vytřepá s dichlormethanem, a extrakt se promyje postupně s 1N roztokem kyseliny chlorovodíkové; vodou; s 1M hydrogenuhličitanem sodným; solankou; a poté se vysuší se síranem sodným. Směs se zfiltruje přes tenkou vrstvu křemičitanu hořečnatého, s obsahem vody; a získaný filtrát se odpaří.

Získá se 3,80 g pevného produktu, který se překrytalizuje z ethanolu; a získá se žádaná, v nadpise uvedená sloučenina, ve formě krystalické pevné látky.

Teplota tání : 100,0 - 102,0°C

## R e f e r e n č n í p ř í k l a d 183

Příprava methyl a ethyl-1,2-dihydro-5-hydroxy-1-/ (4-methylfenyl)-sulfonyl/-3H-1-benzazepin-4-karboxylátu

Ku směsi, připravené smícháním 0,448 g terc.-butoridu (butoxidu) draselného; ve 2,0 ml tetrahydrofurenu, vychlazené na teplotu 0°C; se přidá 0,838 g methyl-2-/N-(4-ethoxy-4-oxobutyl)-N-(2-methylfenylsulfonyl)-amino/-benzoátu; ve 12,0 ml tetrahydrofuranu.

Vzniklá reakční směs se míchá v atmosféře argonu, při te-

plotě 0°C po dobu 4,0 hodin. Poté se nalije do vody a zneutralituje se s 2N roztokem kyseliny citronové. Poté se směs vytřepe s dichlormethanem; a získaný extrakt se promyje postupně s vodou, a se solankou, a vysuší se se síranem hořečnatým.

Poté se extrakt zfiltruje přes tenkou vrstvu křemičitanu hořečnatého, s obsahem vody; a filtrát se zehustí do sucha.

Získá se 0,58 g žádaného; v nadpise uvedeného produktu, ve formě směsi methyl a ethyl-esterů.

#### Referenční příklad 184

#### Příprava 1,2,3,4-tetrahydro-1-/(2-methylfenyl)-sulfonyl/-5H-1-benzazepin-5-onu

Směs 30,0 g methyl-; a ethyl-1,2-dihydro-5-hydroxy-1-/(4-methylfenyl)-sulfonyl/-3H-1-benzazepin-4-kerboxylátu; ve směsi 171,0 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové; a 171,0 ml ledové kyseliny octové, se zahřívá za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 24,0 hodin.

Poté se přidá ku reakční směsi dalších 170,0 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové; a směs se zahřívá za refluxu pod zpětným chladičem po dobu dalších 24,0 hodin. Poté se směs zehustí za vakua téměř do sucha; naředí se s vodou; a u vzniklého roztoku se upraví s nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, pH na hodnotu 8,0. Poté se směs vytřepe s dichlormethanem, a extrakt se promyje postupně s vodou a se solankou; a vysuší se se síranem sodným.

Poté se získaný roztok zfiltruje přes tenkou vrstvu křemičitanu hořečnatého, obsahujícího vodu; a filtrát se odpaří.

Získá se 12,0 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu, ve formě hnědě zbarvené látky olejovité konzistence.

## R e f e r e n č n í p ř í k l a d 185

Příprava 4-/(dimethylamino)-methylen/-1,2,3,4-tetrahydro-1-  
/(2-methylfenyl)-sulfonyl/-5H-1-benzazepin-5-onu

Směs, připravená smícháním 1,89 g 1,2,3,4-tetrahydro-1-  
/(2-methylfenyl)-sulfonyl/-5H-1-benzazepin-5-onu; a 2,47 ml  
terc.-butoxy-bis-(dimethylamino)-methanu (Bredericksovo  
reagens); v 10,0 ml dichlormethanu, se zehčívá v atmosféře argo-  
nu na parní lázni, po dobu 16,0 hodin.

Poté je reakční směs zahuštěna za vakua do sucha, a získa-  
ný zbytek je rozpuštěn v dichlormethanu. Roztok je zfiltrován  
přes tenkou vrstvu křemičitanu hořečnatého, s obsahem vody; a  
filtrační vrstva je promyta se směsí 5%ního ethylacetátu v  
dichlormethanu. Po zahuštění filtrátu do sucha je získaný zby-  
tek (1,96 g) překrytalizován ze směsi dichlormethan-hexan,  
a získá se 0,85 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu, ve  
formě pevné, krystalické látky.

Teplota tání : 180,0 - 185,0°C

Druhý podíl krystalického, žádaného produktu, se získá  
(0,85 g), po zpracování matečných louhů; a dalších 0,30 g se  
získá po promytí křemičitanu hořečnatého, s obsahem vody; s  
ethylacetátem.

## R e f e r e n č n í p ř í k l a d 186

Příprava 1,4,5,6-tetrahydro-6-/(2-methylfenyl)-sulfonyl/-  
pyrazol-4,3-d//1/-benzazepinu

Směs, připravená smícháním 1,55 g 4-/(dimethylamino)-methylen/-1,2,3,4-tetrahydro-1-/(2-methylfenyl)-sulfonyl/-5H-1-benzazepin-5-onu; 0,25 ml hydrazinu; a 60,0 ml ethanolu, se zahřívá za refluxu pod zpětným chladičem, v atmosféře argonu, na parní lázni, po dobu 2,0 hodin.

Poté, co se ponechá reakční směs stát v klidu při teplotě místnosti přes noc, odstraní se za vakua rozpouštědlo; a ~~zbytek se~~ <sup>po rozpuštění v dichlormethanu</sup> promyje postupně s vodou; a poté solankou; a vysuší se se síranem sodným. Poté se směs zfiltruje přes tenkou vrstvu křemičitanu hořečnatého, s obsahem vody; a filtrát se odpaří.

Získá se 1,40 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu, ve formě pevné, krystalické látky.

Teplota tání : 76,0 - 79,0°C

Při provádění výše uvedené reakce ve větším měřítku, s 18,29 g 4-/(dimethylamino)-methylen/-1,2,3,4-tetrahydro-1-/(2-methylfenyl)-sulfonyl/-5H-1-benzazepin-5-onu; je produkt v dichlormethanu filtrován přes tenkou vrstvu křemičitanu hořečnatého, s obsahem vody; a filtrační koláč je poté promyt s ethylacetátem. Získaný filtrát se zahustí.

Získá se 16,50 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu, který při chromatografii na tenké vrstvě; za použití silikagelu, s směsí hexan : ethylacetát (1 : 2), jako elučního činidla; vykazuje jednu skvrnu.

R e f e r e n č n í   p ř í k l a d   187

Příprava 1,4,5,6-tetrahydropyrazol-/4,3-d//1/-benzazepinu

Směs, připravená smícháním 1,0 g; 1,4,5,6-tetrahydro-6-  
/(2-methylfenyl)-sulfonyl/-pyrazol-/4,3-d//1/-bezazepinu; ve  
směsi 60,0 ml 40%ní (objem/objem) kyseliny sírové; v ledové  
kyselině octové, se zahřívá při teplotě 60,0°C po dobu 12,0  
hodin tak, až se tosylová skupina odbourá. Tato reakční směs  
se naleje do 100,0 ml ledu a vody, za chlazení. Poté se přidá  
ku směsi po částech; (a při udržování teploty pod 30°C;) za in-  
tenzivního míchání; pevný hydroxid sodný; a pH se tak upraví  
na pH 8,0.

Poté se směs vytřepe s ethylacetátem; a extrakt se vysu-  
ší se síranem sodným, a rozpouštědlo se odpaří.

Získá se žádaná, v nadpise uvedená sloučenina, ve formě  
pevné látky.

#### R e f e r e n č n í p ř í k l a d 188

##### Příprava 10,11-dihydrobenz-/b,f//1,4/-oxazepinu

Ku kašovitě směsi, připravené ze 7,35 g tetrahydrolini-  
tenu lithného ve 100,0 ml tetrahydrofuranu; se přidá po čás-  
tech 10,0 g dibenz-/b,f//1,4/-oxazepin-10(11H)-onu. Po přidá-  
ní dalších 100,0 ml tetrahydrofuranu, se tato reakční směs  
zahřívá za refluxu pod zpětných chladičem po dobu 6,0 hodin,  
a poté se ještě míchá při teplotě místnosti přes noc.

Poté se přidá k vychlazené směsi, po kapkách 7,50 ml vody;  
7,50 ml 15%ního roztoku hydroxidu sodného, a 3x po 7,50 ml vo-  
dy. Poté se reakční směs zfiltruje; a filtrační koláč se pro-  
myje s tetrahydrofurenem a dichlormethanem. Filtrát se zahustí  
za vakua do sucha; a získá se 10,10 g pevné látky, která se  
rozpustí v dichlormethanu, a získaný roztok se zfiltruje přes  
tenkou vrstvu křemičitanu hořečnatého, s obsahem vody.

Poté se filtrační koláč promyje s dichlormethanem; a filtrát se zahustí do sucha. Získá se 8,90 g pevného produktu, který se překryštalizuje ze směsi dichlormethan-hexan.

Získá se 7,50 g žádané, v nadpise uvedené sloučeniny, ve formě pevné, krystalické látky.

Teplota tání : 69,0 - 71,0°C

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 189

Příprava pyrido-/2,3-b//1,4/-benzoxazepin-6(5H)-onu

Směs, připravená smícháním 21,40 g fenylsalicylátu; 25,71 g 3-amino-2-chlorpyridinu; a 20,0 ml 1,2,4-trichlorbenzenu, se zahřívá za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 1,0 hodiny; v atmosféře argonu; a uvolněný fenol a chlorovodík se současně jímají ( oddestilovávají ) z refluxní směsi, do roztoku 1N hydroxidu sodného.

Ještě horká reakční směs se nalije do 200,0 ml ethanolu, a vzniklá sraženina se izoluje pomocí filtrace. Poté se promyje s ethanolem, a vysuší.

Překryštalizovám zbytku ze směsi methanol : dimethylformamid ( 6 : 1 ); se získá 6,0 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu.

Teplota tání : 268,0 - 270,0°C

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 190



## Příprava 5,6-dihydropyrido-/2,3-b//1,4/-benzoxazepinu

Směs, připravená smícháním 2,80 g pyrido-/2,3-b//1,4/-benzoxazepin-6(5H)-onu; 10,0 ml tetrahydrofuranu; a 3,0 ml 10 molárního roztoku borandimethylsulfidu v tetrahydrofuranu, se míchá při teplotě místnosti přes noc; a poté se ještě zahřívá za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 3,0 hodin.

Poté se ku reakční směsi přidá v atmosféře argonu, po kapkách; 5,0 ml methanolu; a po odstranění rozpouštědla za vakua, se ku směsi přidá opět methanol. Po odstranění rozpouštědla za vakua, se ku zbytku přidá 12,0 ml 2N roztoku hydroxidu sodného. Tato reakční směs se poté zahřívá za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 2,0 hodin; a následně se vytřepe s ethylacetátem. Extrakt se promyje s 2N roztokem kyseliny citronové; poté s vodou, a nakonec se solankou; a vysuší se se síranem sodným.

Poté se směs zfiltruje přes tenkou vrstvu křemičitanu hořečnatého, s obsahem vody; a filtrát se za vakua zahustí do sucha. Zbytek se chromatografuje na sloupci (2'' x 18''); silikagelu, (32° g); za použití směsi hexan : ethylacetát (1 : 1); jako elučního činidla.

Získá se 0,78 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu, ve formě pevné, krystalické látky.

Teplota tání : 172,0 - 174,0°C

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 191

## Příprava N-(2-hydroxyfenyl)-2-chlor-3-pyridinkarboxamidu

Analogickým postupem, popsáním v odborném časopise J. Med.Chem., 37, 519(1944); se přidá roztok, připravený z 1,09 g 2-aminofenolu v 15,0 ml tetrahydrofuranu; po kapkách, ku

směsi 2,10 g triethylaminu a 2,33 g 2-chlorpyridin-3-karbo-  
nylchloridu hydrochloridu; v 10,0 ml tetrahydrofuranu.

Tato reakční směs se míchá v atmosféře argonu, při te-  
plotě místnosti, po dobu jedné hodiny; a poté se ještě za-  
hřívá za refluxu pod zpětným chladičem, po dobu další 1,0 ho-  
diny. Po odstranění rozpouštědla za vakua, se zbytek mechanic-  
ky zpracuje, a vyjme s vodou.

Pevný produkt se odfiltruje; a promyje se s vodou.

Získá se 1,02 g pevné látky, která po překrytalizaci  
z 2-propanolu, poskytne žádaný, v nadpise uvedený produkt, ve  
formě pevné, krystalické látky.

Teplota tání :: 145,0 - 146,0°C

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 192

Příprava pyrido-/2,3-b//1,5/-benzoxazepin-5(6H)-onu

Směs, připravená smícháním 13,0 g N-(2-hydroxyrenyl)-2-  
chlor-3-pyridinkarboxemidu; a 2,82 g methoxidu sodného, ve  
100,0 ml N,N-dimethylformamidu, se zahřívá za refluxu pod  
zpětným chladičem, v atmosféře argonu, po dobu 3,0 hodin.

Poté je ku reakční směsi přidáno ještě 0,50 g methoxidu  
sodného; a směs se zahřívá za refluxu pod zpětným chladičem  
po dobu 2,0 hodin; a poté se ještě míchá při teplotě místnos-  
ti po dobu 2,0 dnů.

Po odstranění rozpouštědla za vysokého vakua; je získa-  
ný, červenohnědě zbarvený zbytek mechanicky zpracován; a vyjmut  
s methanolem (vychlazeným). Poté se směs zfiltruje; a pevný  
produkt se promyje s vychlazeným methanolem.

Získá se 5,0 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu, ve  
formě bíle zbarvené, pevné látky.

Teplota tání : 250,0 - 253,0°C

Referenční příklad 193

Příprava 5,6-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzoxazepinu

Ku kašovitě směsi, připravené smícháním 0,886 g tetrahydro-nitranu lithného ve 20,0 ml tetrahydrofuranu; přidá se po částech, za stálého míchání; 1,65 g pyridi-/2,3-b//1,5/-benzoxazepin-5(6H)-onu; a vzniklá reakční směs se naředí se 30,0 ml tetrahydrofuranu; a zahřívá se za refluxu pod zpětným chladičem; v atmosféře argonu; po dobu 18,0 hodin.

Poté se ku reakční směsi přidá postupně 1,0 ml vody; 1,0 ml 15%ního roztoku hydroxidu sodného; a ještě 3 x 1,0 ml vody; a směs se zfiltruje. Pevná složka se vytřepe s dichlormethanem; a tento extrakt se prolije tenkou vrstvou křemičitanu hořečnatého, s obsahem vody. Získaný filtrát se zahustí do sucha.

Získá se žádaná, v nadpise uvedená sloučenina, ve formě pevné, krystalické látky.

Teplota tání : 125,0 - 129,0°C

Referenční příklad 194

Příprava 9,10-dihydro-4H-thieno-/2,3-c//1/-benzazepinu

Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 9,0 g 4,5-dihydro-4,4-dimethyl-2-(2-thienyl)-oxazololu, ve 200,0 ml tetrahydrofuranu, a vychlazenému na teplotu minus 78°C, se přidá 2,50 molární

roztok n-butyllithie v hexanu.

Vzniklá reakční směs se míchá při teplotě minus 78,0°C po dobu 15,0 minut; a poté při teplotě 0°C po dobu 30,0 minut. Ku směsi se poté přidá za stálého míchání 6,0 g 2-methylbenzoxazepin-4-onu; a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 16,0 hodin; poté se smíchá s ledem vychlazenou vodou, a vytřepe se s chloroformem. Extrakt se zahustí do sucha; a ku zbytku se přidá 100,0 ml 40%ní kyseliny sírové. Tato reakční směs se poté zahřívá za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 4,0 hodin; a po ochlazení na teplotu místnosti, se zfiltruje.

Získá se 9,10-dihydro-4,10-dioxo-4H-thieno- $\left[2,3-c\right]/1$ -benzazepin; ve formě pevné látky, který se promyje s vodou, a získá se ve formě pevné krystalické látky ( 2,50 g ).

Výše zmíněný, v předcházejícím stupni připravený produkt, se rozpustí ve 100,0 ml vysušeného tetrahydrofuranu, a ku vzniklému roztoku se přidá 1,0 g tetrahydroaluminu lithného. Tato reakční směs se zahřívá za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 16,0 hodin; poté se ochladí, a přidá se k ní po kapkách ledem vychlazená voda. Reakční směs se poté naředí s vodou; a vytřepe se se směsí chloroform : methanol ( 3 : 1 ); a extrakt se vysuší se sířenem hořečnatým.

Po odstranění rozpouštědla se zbytek chromatografuje přes silikagel; za použití směsi ethylecetát : hexan ( 1 : 1 ), jako elučního činidla.

Získá se 1,80 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu, ve formě pevné látky.

Hmotnostní spektroskopie (CI): 202,0 ( M + H )

R e f e r e n č n í   p ř í k l a d   195

Příprava methyl-4-/(1,1'-bifenyl)-2-karbonyl)-amino/-3-methoxybenzoátu

Směs, připravená smícháním 10,0 g kyseliny /1,1'-bifenyl/-2-karboxylové; ve 75,0 ml dichlormethanu; a 12,52 g oxalylchloridu, se míchá při teplotě místnosti po dobu 15,0 hodin. Po odpaření těkavých složek za vakua, se získá 11,06 g látky olejovité konzistence.

Část 2,16 g výše zmíněné sloučeniny olejovité konzistence, se ve 25,0 ml dichlormethanu reaguje s 1,81 g methyl-4-amino-3-methoxybenzoátu; a 1,30 g N,N-diisopropylethylaminu, za stálého míchání; a při teplotě místnosti, po dobu 18,0 hodin. Poté se reakční směs promyje postupně s vodou, a s nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného; a oddělená organická fáze se vysuší se síranem sodným.

Organická vrstva se poté prolije přes křemičitan hořečnatý, s obsahem vody; a ku filtrátu se přidá za varu hexan.

Získá se 3,20 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu, ve formě pevné, krystalické látky.

Teplota tání : 115,0 - 117,0°C

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 196

Příprava methyl-4-/(1,1'-bifenyl)-2-karbonyl)-amino/-2-chlorbenzoátu

Roztok, připravený rozpuštěním 2,37 g /1,1'-bifenyl/-2-karbonylchloridu; ve 10,0 ml dichlormethanu, se přidá po kapkách ku ledem vychlazenému roztoku, připraveného z 1,84 g methyl-4-amino-2-chlorbenzoátu; a 1,49 g N,N-diisopropyle

ethylaminu v 50,0 ml dichlormethanu.

Vzniklá reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 18,0 hodin; a poté se promyje postupně s vodou, a s nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitany sodného; a poté se oddělená organická vrstva vysuší se síranem sodným.

Organická fáze se prolije přes vrstvu křemičitanu hořečnatého, s obsahem vody; a ku směsi se přidá ze varu hexan.

Získá se 1,10 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu, ve formě pevné, krystalické látky.

Teplota tání: 132,0 - 134,0°C

Hmotnostní spektroskopie (M<sup>+</sup>H): 365,0;

#### R e f e r e n ě n í p ř í k l a d 197

Příprava 4-(((1,1'-bifenyl)-2-karbonyl)-amino)-2-chlorbenzoové kyseliny

Směs, připravená smícháním 3,0 g methyl-4-(((1,1'-bifenyl)-2-karbonyl)-amino)-2-chlorbenzoátu; ve 75,0 ml absolutního ethanolu; a 2,0 ml 10N roztoku hydroxidu sodného; se zahřívá na parní lázni po dobu 3,0 hodin. Po přidání vody vznikne roztok, který se vytřepe s dichlormethanem. Oddělená vodná fáze se okyselí s kyselinou octovou; a výsledný pevný produkt se izoluje; a poté se vysuší ve vakuu při teplotě 80,0°C.

Získá se žádaný, v nadpise uvedený produkt, (0,10 g); ve formě pevné, krystalické látky.

Teplota tání : 217,0 - 219,0°C

## R e f e r e n č n í p ř í k l a d 198

Příprava 4-/(/1,1'-bifenyl/-2-karbonyl)-amino/-3-methoxybenzoylchloridu

Roztok, připravený smícháním 2,69 g kyseliny 4-/(/1,1'-bifenyl/-2-karbonyl/-amino/-3-methoxybenzoové; ve 5,0 ml thio-nylchloridu, se zahřívá na parní lázni, v atmosféře argonu, po dobu 1,0 hodiny.

Po odstranění těkavých složek za vakua, se získá zbytek, který se poté rozpomíchá v hexanu.

Získá se 2,58 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu; ve formě pevné, krystalické látky.

Teplota tání : 121,0 - 123,0°C

Hmotnostní spektroskopie (M<sup>+</sup>): 361,0;

## R e f e r e n č n í p ř í k l a d 199

Příprava methyl-4-/(/1,1'-bifenyl/-2-karbonyl)-amino/-benzoátu

Směs, připravená smícháním 10,0 g kyseliny /1,1'-bifenyl/-2-karboxylové, ve 75,0 ml dichlormethanu; a 12,52 g oxalylchloridu; se míchá při teplotě místnosti po dobu 18,0 hodin.

Po odpaření těkavých složek ze směsi (za vakua), se získá 11,66 g látky olejovité konzistence,

Část 7,50 g výše zmíněné látky olejovité konzistence, ve 25,0 ml dichlormethanu, se přidá po kapkách ku roztoku, připravenému rozpuštěním 4,53 g methyl-4-aminobenzoátu; a 4,30 g N,N-diisopropylethylaminu; ve 100,0 ml dichlormethanu, při teplotě 0°C.

Tato reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 18,0 hodin; a poté se promyje postupně s vodou, a s nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného; a po oddělení se organická vrstva vysuší se síranem sodným.

Organická fáze se poté prolije přes křemičitan hořečnatý, s obsahem vody; a přidá se k ní za varu hexan.

Získá se 8,38 g žádaného; v nadpise uvedeného produktu, ve formě pevné, krystalické látky.

Teplota tání : 163,0 - 165,0°C

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 200

Příprava 4-/(1,1'-bifenyl/-2-karbonyl)-amino/-benzoové kyseliny.

Celkem 3,15 g methyl-4-/(1,1'-bifenyl/-2-karbonyl)-amino/-benzoátu, se zahřívá za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 8,0 hodin ve 100,0 ml ethylalkoholu; a 2,50 ml 10N roztoku hydroxidu sodného. Po ochlazení se reakční směs okyselí s (?) kyselinou; a žádaný produkt se izoluje a vysuší.

Získá se 2,90 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu, ve formě pevné látky.

Teplota tání : 246,0 - 249,0°C

Hmotnostní spektroskopie (M+H): 318,0;

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 201



Příprava 4-/(/1,1'-bifenyl/-2-karbonyl)-amino/-benzoylchloridu

Směs, připravená smícháním 1,39 g kyseliny 4-/(/1,1'-bifenyl/-2-karbonyl)-amino/-benzoové; ve 2,0 ml thionylchloridu; se zahřívá na parní lázni po dobu 1,0 hodiny. Poté se ku směsi přidá vychlazený hexan; a pevná <sup>krystelečka</sup> látka se izoluje, a vysuší.

Získá se 1,34 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu.

Teplota tání : 118,0 - 120,0°C

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 202

Příprava 2-(fenylmethyl)-benzoylchloridu

Směs, připravená smícháním 5,0 g kyseliny 2-(fenylmethyl)-benzoové; ve 5,0 ml thionylchloridu; se zahřívá na parní lázni po dobu 1,0 hodiny. Poté se z reakční směsi odpaří za vakua těkavé složky.

Získá se 5,74 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu, ve formě látky olejovité konzistence.

Hmotnostní spektroskopie (M<sup>+</sup>): 227,0; ( jako methylester)

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 203

Příprava methyl-4-//2-(fenylmethyl)-benzoyl/-amino/-benzoátu

Ku směsi 3,03 g methyl-4-aminobenzoátu; a 3,12 g N,N-diisopropylethylaminu; ve 75,0 ml dichlormethanu, se přidá 5,54 g 2-(fenylmethyl)-benzoylchloridu; a tato reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 18,0 hodin. Poté se směs promyje postupně s vodou, a nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného; a organická vrstva se po oddělení vysuší se síre-  
nem sodným.

Poté se organická fáze prolíje přes křemičitan hořečnatý s obsahem vody ( 2x ); a ku filtrátu se přidá za varu hexan.

Získá se 5,04 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu, ve formě pevné, krystalické látky.

Teplota tání : 138,0 - 139,0°C

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 204

Příprava 4-/(2-(fenylmethyl)-benzoyl/-amino/-benzoátu sodného

Směs, připravená smícháním 4,90 <sup>methyl-</sup>g 4-//2-(fenylmethyl)-benzoyl/-amino/-benzoátu; ve 100,0 ml absolutního ethanolu; a 3,50 ml 10N roztoku hydroxidu sodného, se zahřívá na parní lázni po dobu 3,0 hodin. Poté se vodná fáze zfiltruje; a výsledná pevná látka se izoluje a vysuší.

Získá se 4,25 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu.

Teplota tání : 340,0 - 346,0°C

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 205

Příprava 4-//2-(fenylmethyl)-benzoyl/-amino/-benzoové kyseliny

Suspenze, připravená smícháním 4,0 g 4-//2-(fenylmethyl)-benzoyl/-amino/-benzoátu sodného; ve vodě, se upraví přidáním kyseliny octové na pH 5,0; a pevná složka, která se izoluje pomocí filtrace; se vysuší při teplotě 80,0°C za vakua.

Získá se 3,75 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu.

Teplota tání : 246,0 - 247,0°C

Hmotnostní spektroskopie(M+): 332,0;

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 206

Příprava 4-//2-(fenylmethyl)-benzoyl/-amino/-benzoylchloridu

Směs, připravená smícháním 2,0 g 4-//2-(fenylmethyl)-benzoyl/-amino/-benzoové kyseliny, se 2,0 ml thionylchloridu, se zahřívá na parní lázni po dobu 1,0 hodiny.

Poté se těkavé složky za vakua odpaří.

Získá se 1,53 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu, ve formě látky olejovité konzistence.

Hmotnostní spektroskopie(M+): 346,0; (jako methylester)

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 207

Příprava methyl-4-//(2-fenylmethyl)-benzoyl/-amino/-2-chlorbenzoátu

Směs, připravená smícháním 5,0 g 2-(fenylmethyl)-benzoo-  
vé kyseliny; v 5,0 ml thionylchloridu, se zahřívá na parní  
lázni po dobu 1,0 hodiny. Po odpaření těkavých složek ze směsi,  
za vakua; se získá 5,70 g látky olejovité konzistence.

Část( 2,85 g) výše zmíněné látky olejovité konzistence,  
ve 25,0 ml dichlormethanu; se přidá ku roztoku, připraveného  
z 1,85 g methyl-4-amino-2-chlorbenzoátu, a 1,65 g N,N-diisopro-  
pylethylaminu <sup>v 50,0 ml dichlormethanu,</sup> a tato reakční směs se míchá při teplotě míst-  
nosti po dobu 18,0 hodin. Poté se směs promyje postupně s vodou,  
a nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného; a od-  
dělená organická vrstva se vysuší se síranem sodným.

Organická fáze se pročištuje 2x přes křemičitan hořečnatý, s  
obsahem vody; a ku filtrátu se přidá za varu hexan.

Získá se 2,96 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu,  
ve formě pevné, krystalické látky.

Teplota tání : 133,0 - 135,0°C

Hmotnostní spektroskopie(M<sup>+</sup>): 380,0;

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 208

Příprava methyl-4-//(2-fenylmethyl)-benzoyl/-amino/-3-methoxy-  
benzoátu

Roztok, připravený rozpuštěním 2,85 g 2-(fenylmethyl)-  
benzoylchloridu; ve 25,0 ml dichlormethanu, se přidá po kapkách  
ku ledem vychlazenému roztoku 1,84 g methyl-4-amino-3-metho-  
xybenzoátu, a 1,61 g N,N-diisopropylethylaminu; v 50,0 ml di-  
chlormethanu.

Vzniklá reakční směs se poté míchá při teplotě místnosti  
po dobu 18,0 hodin, a poté se promyje postupně s vodou, a s

nesyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného; a organická vrstva se po oddělení vysuší se síranem sodným. Poté se organická fáze prolije vrstvou křemičitanu hořečnatého, s obsahem vody; a za varu se přidá k filtrátu hexan.

Získá se 2,20 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu, ve formě pevné, krystalické látky.

Teplota tání : 129,0 - 131,0°C

Hmotnostní spektroskopie (M<sup>+</sup>): 376,0;

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 209

Příprava 2-chlor-4-//(2-fenylmethyl)-benzoyl/-amino/-benzoové kyseliny

Směs, připravená smícháním 2,80 g methyl-2-chlor-4-//(2-fenylmethyl)-benzoyl/-aminobenzoátu; ve 75,0 ml absolutního ethanolu; a 1,84 ml 10N roztoku hydroxidu sodného; se zahřívá v parní lázni po dobu 3,0 hodin.

Po přidání vody vznikne roztok, který se vytřepe s dichlormethanem. Po oddělení se vodná fáze okyselí s kyselinou octovou; a výsledná pevná látka se izoluje, a vysuší se za vakua při teplotě 80°C.

Získá se 2,60 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu, ve formě pevné, krystalické látky.

Teplota tání : 184,0 - 187,0°C

Hmotnostní spektroskopie (M+H): 366,0;

## R e f e r e n č n í p ř í k l a d 210

Příprava 3-methoxy-4-//(2-fenylmethyl)-benzoyl/-amino/-benzoové kyseliny

Směs, připravená smícháním 2,05 g methyl-4-//(2-fenylmethyl)-benzoyl/-amino/-3-methoxybenzoátu; ve 75,0 ml absolutního ethanolu; a 1,40 ml 10N roztoku hydroxidu sodného, se zahřívá v parní lázni po dobu 3,0 hodin.

Po přidání vody se vzniklý roztok vutřepe s dichlormethanem; a po oddělení se vodná fáze okyselí s kyselinou octovou; a výsledná pevná látka se izoluje; a vysuší se ze vakua při teplotě 80,0°C.

Získá se 1,87 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu, ve formě pevné, krystalické látky.

Teplota tání : 176,0 - 178,0°C

Hmotnostní spektroskopie(M+H): 362,0;

## R e f e r e n č n í p ř í k l a d 211

Příprava 3-methoxy-4-//(2-fenylmethyl)-benzoyl/-amino/-benzoylchloridu

Směs, připravená smícháním 1,71 g 3-methoxy-4-//(2-fenylmethyl)-benzoyl/-amino/-benzoové kyseliny; ve 2,0 ml thionylchloridu, se zahřívá v parní lázni, v atmosféře argonu, po dobu 1,0 hodiny. Po přidání hexanu se výsledná pevná látka izoluje, a vysuší.

Získá se 1,71 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu, ve formě pevné, krystalické látky.

Teplota tání : 130,0 - 135,0°C

Hmotnostní spektroskopie(M<sup>+</sup>): 376,0;( jako methylester)

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 212

Příprava /4' (trifluormethyl)-1,1' bifenyl/-2-karbonylchloridu

Směs, připravená smícháním 5,0 g 4'-(trifluormethyl)-/1,1'-bifenyl/-2-karboxylové kyseliny; v 5,0 ml thionylchloridu, se zahřívá v parní lázni; v atmosféře argonu; po dobu 1,0 hodiny.

Po přidání hexanu se výsledná pevná látka izoluje a vysuší.

Získá se 5,36 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu, ve formě bezbarvé látky, olejovité konzistence.

Hmotnostní spektroskopie(M<sup>+</sup>): 280,0;( jako methylester)

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 213

Příprava methyl-4-/(4' (trifluormethyl)/1,1'-bifenyl/-karbonyl)-amino/- benzoátu

Roztok, připravený rozpuštěním 3,13 g /4'-(trifluormethyl)-/1,1'-bifenyl/-2-karbonylchloridu; ve 25,0 ml dichlormethanu, se přidá po kápkách ku ledem vychlazenému roztoku; 1,84 g methyl-4-aminobenzoátu; a 1,43 g N,N-diisopropylethylaminu, v

50,0 ml dichlormethanu.

Vzniklá reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 18,0 hodin; a poté se promyje s vodou; a následně s nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného; a oddělená organická vrstva se vysuší se síranem sodným. Organická fáze se poté prolijí vrstvou křemičitanu hořečnatého, s obsahem vody; a ku filtrátu se přidá za varu hexan.

Získá se 3,36 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu, ve formě pevné, krystalické látky.

Teplota tání : 164,0 - 165,0°C

Hmotnostní spektroskopie(M+): 396,0;

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 214

Příprava 3-methoxy-4-/(/ 4'-(trifluormethyl)/1,1'-bifenyl/-2-karbonyl)-amino/-benzoylchloridu

Směs, připravená smícháním 2,0 g kyseliny 3-methoxy-4-/(/4'-(trifluormethyl)/1,1'-bifenyl/-2-karbonyl)-amino/-benzoové; ve 20,0 ml thionylchloridu, se zehřívá na parní lázni, v atmosféře argonu, po dobu 1,0 hodiny.

Po přidání hexanu se výsledná pevná látka izoluje a vysuší.

Získá se 1,92 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu, ve formě pevné, krystalické látky.

Teplota tání : 136,0 - 138,0°C



## R e f e r e n č n í p ř í k l a d 215

Příprava 3-methoxy-4-/(/ 4'-trifluormethyl)/1,1'-bifenyl/-2-karbonyl)-amino/-benzoové kyseliny

Směs, připravená smícháním 3,78 g methyl-3-methoxy-4-/(/4'-trifluormethyl)-/1,1'-bifenyl/-2-karbonyl)-amino/-benzoátu; ve 75,0 ml absolutního ethanolu; a 2,20 ml 10N roztoku hydroxidu sodného; se zahřívá v parní lázni po dobu 3,0 hodin.

Po přidání vody se získá roztok, který se vytřepe s dichlormethanem. Po oddělení se vodná fáze okyselí s kyselinou octovou, a výsledná pevná látka se vysuší za vakuu při teplotě 80°C.

Získá se 3,49 g zředěného, v nadpise uvedeného produktu, ve formě pevné, krystalické látky.

Teplota tání : 213,0 - 215,0°C

## R e r e r e n č n í p ř í k l a d 216

Příprava methyl-3-methoxy-4-/(/4'-trifluormethyl)-/1,1'-bifenyl/-2-karbonyl)-amino/-benzoátu

Roztok, připravený rozpuštěním 3,56 g /4-(trifluormethyl)-/1,1'-bifenyl/-2-karbonylchloridu; ve 25,0 ml dichlormethanu, se přidá po kapkách ku ledem vychlazenému roztoku 1,81 g methyl-4-amino-3-methoxybenzoátu; a 1,62 g N,N-diisopropylethylaminu; v 50,0 ml dichlormethanu. Tato reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 18,0 hodin; a poté se postupně promyje s vodou; a nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Po oddělení se organická vrstva vysuší se síranem sodným, a poté se prolije přes vrstvu křemičitanu hořečnatého s obsahem vody.

Ku filtrátu se přidá za varu hexan.  
Získá se 3,90 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu, ve formě pevné, krystalické látky.

Teplota tání : 112,0 - 113,0°C

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 217

Příprava 2-chlor-4-/(4-(trifluormethyl)-/1,1'-bifenyl/-2-karbonyl)-amino/-benzoylchloridu

Směs, připravená smícháním 1,39 g kyseliny 2-chlor-4-/(4-(trifluormethyl)-/1,1'-bifenyl/-2-karbonyl)-amino/-benzoové; ve 2,0 ml thionylchloridu, se zahřívá v parní lázni po dobu 1,0 hodiny. Poté se reakční směs zahustí za vakua až na zbytek, ku kterému se přidá vychlazený hexan, a výsledná pevná látka se izoluje a vysuší.

Získá se 1,39 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu.

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 218

Příprava 2-chlor-4-/(4-(trifluormethyl)-/1,1'-bifenyl/-2-karbonyl)-amino/-benzoové kyseliny

Směs, připravená smícháním 3,83 g methyl-2-chlor-4-/(4-(trifluormethyl)-/1,1'-bifenyl/-2-karbonyl)-amino/-benzoátu; ve 75,0 ml absolutního ethanolu; a 2,20 ml 10N roztoku hydroxidu sodného, se zahřívá v parní lázni po dobu 3,0 hodin.

Po přidání vody se získá roztok, který se vytřepe s dichlormethanem. Po oddělení se vodná fáze okyselí s kyselinou octovou; a výsledná pevná látka se vysuší za vakua při teplotě 80,0°C.

Získá se 3,42 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu, ve formě pevné, krystalické látky.

Teplota tání : 187,0 - 189,0°C

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 219

Příprava methyl-2-chlor-4-/(/ 4'-(trifluormethyl)-/1,1'-bifeny/ -2-karbonyl)-amino/-benzoátu

Roztok, připravený rozpuštěním 3,56 g /4'-(trifluormethyl)-/1,1'-bifeny/ -2-karbonylchloridu; v 10,0 ml dichlormethanu, se přidá po kapkách, ku ledem vychlazenému roztoku 1,86 g methyl-2-chlor-4-aminobenzoátu; a 1,60 g N,N-diisopropylethylaminu, v 50,0 ml dichlormethanu.

Tato reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 18,0 hodin; a poté se postupně promyje s vodou; a s nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného; a organická vrstva se po oddělení vysuší se síranem sodným. Organická fáze se poté prolije vrstvou křemičitanu hořečnatého, s obsahem vody (3x); a ku filtrátu se přidá ze varu hexan.

Získá se 4,0 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu, ve formě pevné, krystalické látky.

Teplota tání : 130,0 - 132,0°C

## R e f e r e n ě n í p ř í k l a d 220

Příprava 4-/(4'-(trifluormethyl)-/1,1'-bifenyl/-2-karbonyl)-amino/-benzoové kyseliny

Směs, připravená smícháním 3,0 g methyl-4-/(4'-(trifluormethyl)-/1,1'-bifenyl/-2-karbonyl)-amino/-benzoátu; ve 75,0 ml absolutního ethanolu; a 2,0 ml 10N roztoku hydroxidu sodného; se zahřívá v parní lázni po dobu 3,0 hodin.

Po přidání vody se vzniklý roztok vytřepe s dichlormethanem; a vodná fáze, se po oddělení, okyselí s kyselinou octovou. Výsledná pevná látka se izoluje; a za vaku se vysuší při teplotě 80,0°C.

Získá se 2,93 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu, ve formě pevné, krystalické látky.

Teplota tání : 243,0 - 245,0°C

Hmotnostní spektroskopie(M<sup>+</sup>): 385,0;

## R e f e r e n ě n í p ř í k l a d 221

Příprava methyl-6-//3-(2-methylpyridinyl)-karbonyl/-amino/-pyridin-3-karboxylátu

Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 3,0 g methyl-6-amino-pyridin-3-karboxylátu; a 4,0 ml N,N-diisopropylethylaminu; ve 100,0 ml dichlormethanu, se přidá po kapkách roztok; 6,40 g 2-methylpyridin-3-karbonylchloridu, ve 25,0 ml dichlormethanu, (za stálého míchání této reakční směsi). Poté se směs míchá při teplotě místnosti po dobu 2,0 hodin, a poté se rychle smíchá s vodou.

Oddělená organická vrstva se promyje s vodou; vysuší se se síranem hořečnatým; a za vakua se odpaří. Zbytek se rozmíchá s etherem; a výsledná pevná látka se izoluje, a poté se vysuší na vzduchu.

Získá se 6,80 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu.

Hmotnostní spektroskopie (M<sup>+</sup>): 390,0;

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 222

Příprava 6-//3-(2-methylpyridinyl)-karbonyl/-amino/-pyridin-3-karboxylové kyseliny

Ku roztočce, připravenému rozpuštěním 6,50 g methyl-6-//3-(2-methylpyridinyl)-karbonyl/-amino/-pyridin-3-karboxylátu; ve 100,0 ml směsi tetrahydrofuran : methylalkohol ( 1 : 1); se přidá 20,0 ml 5N roztoku hydroxidu sodného.

Vzniklá reakční směs se míchá přes noc; a poté se za vakua odpaří, až se získá pevný zbytek, který se rozpustí ve vodě, a zneutralizuje se s kyselinou octovou. Oddělený pevný produkt se zfiltruje; a vysuší se na vzduchu.

Získají se 3,0 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu .

Hmotnostní spektroskopie (M<sup>+</sup>): 257,0;

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 223

Příprava methyl-6-/(/1,1'-bifenyl/-2-karbonyl)-amino/-pyridin-3-karboxylátu

Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 1,50 g methyl-6-aminopyridin-3-karboxylátu; ve 100,0 ml dichlormethanu, se přidají při teplotě místnosti 3,0 ml N,N-diisopropylethylaminu. Ku vzniklé reakční směsi se přidá pomalu, za stálého míchání; roztok 2,50 g /1,1'-bifenyl/-2-karbonylchloridu. Poté se reakční směs míchá při teplotě místnosti po dobu 4,0 hodin; a poté se rychle smíchá s vodou. Organická vrstva se po oddělení promyje důkladně s vodou; a vysuší se s bezvodým síranem hořečnatým; zfiltruje; a za vakua se vysuší až na pevný zbytek, který se po rozmíchání s etherem zfiltruje a vysuší.

Získá se 3,0 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu.

Hmotnostní spektroskopie (M<sup>+</sup>): 332,0;

R e f e r e n č n í p ř í k l a d 224

Příprava 6-/(/ 1,1'-bifenyl/-2-karbonyl)-amino/-pyridin-3-karboxylové kyseliny

Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 2,50 g methyl-6-/(/ 1,1'-bifenyl/-2-karbonyl)-amino/-pyridin-3-karboxylátu; ve 50,0 ml směsi tetrahydrofuran : methanol ( 1 : 1 ); se za stálého míchání přidá 10,0 ml 5N roztoku hydroxidu sodného; a tato reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 16,0 hodin.

Poté se reakční směs za vakua zahustí; a získaný zbytek se rozpustí ve vodě; a zneutralizuje se s kyselinou octovou. Oddělený bezbarvý, pevný produkt, se odfiltruje; a vysuší se na vzduchu.

Získá se 2,0 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu.

Hmotnostní spektroskopie (M<sup>+</sup>): 318,0;

## R e f e r e n č n í p ř í k l a d 225

## Příprava methyl-2-(2-pyridinyl)-benzoátu

Směs, připravená smícháním 12,0 g methyl-2-(jodmethyl)-benzoátu; 20,0 g n-butylstannanu; a 2,0 g tetrakis-(trifenylfosfin)-palladia (0); se zahřívá za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 48,0 hodin, v odplyněném toluenu. Poté se reakční směs zahustí za vakua až na zbytek, který se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu, za použití směsi ethylacetát : hexan ( 1 : 1), jako elučního činidla.

Získá se 5,50 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu, ve formě látky olejovité konzistence.

Hmotnostní spektroskopie (M<sup>+</sup>): 213,0;

## R e f e r e n č n í p ř í k l a d 226

## Příprava 3-(2-pyridinyl)-benzoové kyseliny

Směs, připravená smícháním 3,0 g methyl-2-(2-pyridinyl)-benzoátu; a 600,0 mg hydroxidu sodného, v 50,0 ml směsi methanol : voda ( 9 : 1); se zahřívá za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 4,0 hodin. Poté se reakční směs za vakua zahustí; a získaný zbytek se rozpustí v 50,0 ml vchlažené vody.

Vzniklý roztok se zneutralizuje s ledovou kyselinou octovou; a výsledný produkt se odfiltruje, promyje se s vodou, a vysuší.

Získá se 2,50 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu.

Hmotnostní spektroskopie (M+1): 200,0;

## P ř í k l a d 1

Příprava N-/5-(dibenz-/b,f//1,4/-oxazepin-10(11H)-yl-karbonyl)-  
- 2-pyridinyl/-5-fluor-2-methylbenzamidů

Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 0,39 g 10,11-dihydrodibenz-/b,f//1,4/-oxazepinu; 1,10 ml triethylaminu; v 5,0 ml dichlormethanu, se přidá 1,17 g 6-/(5-fluor-2-methylbenzoyl)-amino/-pyridin-3-karbonylchloridu.

Vzniklá reakční směs se míchá v atmosféře argonu; a při teplotě místnosti; po dobu 16,0 hodin, a poté se naředí se 50,0 ml dichlormethanu; a s 20,0 ml vody. Po oddělení se organická vrstva promyje postupně s 20,0 ml 1M roztoku hydrogenuhličitanu sodného; a s 20,0 ml solanky, a poté se vysuší se síranem sodným. Poté se směs zfiltruje přes tenkou vrstvu křemičitanu hořečnatého, obsahujícího vodu, a filtrát se za vakua zahustí do sucha.

Získaný zbytek se chromatografuje na silikagelu, za použití směsi ethylacetát : hexan ( 1 : 1 ), jako elučního činidla, a získá se pevná látka, který se překrytalizuje z ethylacetátu.

Získá se 0,335 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu, ve formě bělavě zbarvené, pevné, krystalické látky.

Teplota tání : 180,0 - 186,0°C

## P ř í k l a d 2

Příprava N-/5-/(9,10-dihydro-4H-thien-/2,3-c//1/-benzazepin-9-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-5-fluor-2-methylbenzamidů

Analogickým postupem, popsaným výše v předcházejícím Příkladě 1; reaguje se 9,10-dihydro-4H-thien-/2,3-c//1/-



v dichlormethanu,  
benzazepin, za přítomnosti triethylaminu; s 6-(5-fluor-2-methylbenzoyl)-amino/-pyridin-3-karbonylchloridem.

Získá se žádaný, v nadpise uvedený produkt, ve formě žlutě zbarvené, nekystalické, pevné látky.

### P ř í k l a d 3

Příprava N-5-(4,10-dihydro-5H-thien-3,2-c//1/-benzazepin-5-yl-karbonyl)-2-pyridinyl-5-fluor-2-methylbenzamidu

Analogickým postupem, popsaným výše v Příkladu 1; reaguje se směs 4,10-dihydro-5H-thien-3,2-c//1/-benzazepinu; s triethylaminu; v dichlormethanu; s 6-(5-fluor-2-methylbenzoyl)-amino/-pyridin-3-karbonylchloridem.

Získá se žádaný, v nadpise uvedený produkt, ve formě pevné látky.

### P ř í k l a d 4

Příprava N-5-(pyrido-2,3-b//1,4/-benzoxazepin-5(6H)-yl-karbonyl)-2-pyridinyl-5-fluor-2-methylbenzamidu

Analogickým postupem, popsaným výše v Příkladu 1, reaguje se 5,6-dihydro-pyridi-2,3-b//1,4/-benzoxazepin, v dichlormethanu, za přítomnosti triethylaminu, s 6-(5-fluor-2-methylbenzoyl)-amino/-pyridin-3-karbonylchloridem.

15. 10. 97

- 137 -

Získá se žádaný, v nadpise uvedený produkt, ve formě bíle zbarvené, pevné, krystalické látky.

Teplota tání : 187,0 - 189,0°C

P ř í k l a d 5

Příprava N-/5-(pyrido-/2,3-b//1,5/-benzoxazepin-6(5H)-yl-kar-bonyl)-2-pyridinyl/-5-fluor-2-methylbenzamidu

Analogickým postupem, popsaným výše v Příkladu 1; reaguje se 5,6-dihydro-/2,3-b//1,5/-benzoxazepin s 6-/(5-fluor-2-methylbenzoyl)-amino/-dichlormethanem; za přítomnosti triethyl-aminu.

Získá se žádaný, v nadpise uvedený produkt, ve formě nekrystalické pevné látky.

P ř í k l a d 6

Příprava N-/5-/(6,11-dihydro-5H-dibenz-/b,e/-ezepin-5-yl)-kar-bonyl/-2-pyridinyl/-5-fluor-2-methylbenzamidu

Analogickým postupem, popsaným výše v Příkladu 1; reaguje se 6,11-dihydro-5H-dibenz-/b,e/-ezepin, v dichlormethanu, za přítomnosti triethylaminu; s 6-/(5-fluor-2-methylbenzoyl)-ami-no/-pyridin-3-karbonylchloridem.

Získá se žádaný, v nadpise uvedený produkt, ve formě pevné látky.

## P ř í k l a d 7

Příprava N-/5-/4,5-dihydro-2-methylpyrazol-/4,3-d/-/1/-benzazepin-6(2H(-yl)-karbonyl-2-pyridinyl/-5-fluor-2-methylbenzamidu

Analogickým postupem, popsaným výše v Příkladu 1; reaguje se 2,4,5,6-tetrahydro-2-methylpyrezol-/4,3-d//1/-benzazepin; v dichlormethanu, za přítomnosti triethylaminu; s 6-/(5-fluor-2-methylbenzoyl)-amino/-pyridin-3-karbonylchloridem.

Získá se žádaný, v nadpise uvedený produkt, ve formě pevné látky.

## P ř í k l a d 8

Příprava N-/5-/(6,7-dihydro-5H-dibenz-/b,d/-azepin-5-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-5-fluor-2-methylbenzamidu

Analogickým postupem, popsaným výše v Příkladu 1; reaguje se 6,7-dihydro-5H-dibenz-/B,d/-azepin, v dichlormethanu, za přítomnosti triethylaminu; s 6-/(5-fluor-2-methylbenzoyl)-amino/-pyridin-3-karbonylchloridem.

Získá se žádaný; v nadpise uvedený produkt.

## P ř í k l a d 9

Příprava N-/5-/(4,5-dihydro-6H-thien-/3,2-d//1/-benzazepin-6-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-5-fluor-2-methylbenzamidu

Analogickým postupem, popsaným výše v Příkladu 1; reaguje se 4,5-dihydro-6H-thien-/3,2-d//1/-benzazepin; v dichlormethanu, za přítomnosti triethylaminu; s 6-(5-fluor-2-methylbenzoyl)-amino/-pyridin-3-karbonylchloridem.

Získá se žádaný, v nespise uvedený produkt, ve formě pevné látky.

#### P ř í k l a d 10

Příprava N-/5-/(5,10-dihydro-4H-thien-/3,2-c//2/-benzazepin-4-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-5-fluor-2-methylbenzamidu

Analogickým postupem, popsaným výše v Příkladu 1; reaguje se 5,10-dihydro-4H-thien-/3,2-c//2/-benzazepin; v dichlormethanu, za přítomnosti triethylaminu; s 6-(5-fluor-2-methylbenzoyl)-amino/-pyridin-3-karbonylchloridem.

Získá se žádaný, v nespise uvedený produkt, ve formě pevné látky.

#### P ř í k l a d 11

Příprava N-/5-/(4,5-dihydropyrazol-/4,3-d//1/-benzazepin-6-(1H)-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-5-fluor-2-methylbenzamidu

Ku roztoku, připravenému smícháním 0,20 molu 1,4,5,6-tetrahydropyrazol-/4,3-d//1/-benzazepinu; a 0,80 molu triethylaminu, se přidá 0,42 molu 6-(5-fluor-2-methylbenzoyl)-amino/-pyridin-3-karbonylchloridu; v 15,0 ml dichlormethanu.

Vzniklá reakční směs se míchá, v atmosféře argonu, po dobu 16,0 hodin; a poté se naředí s 25,0 ml dichlormethanu; a poté se postupně promyje s vodou; 1M roztokem hydrogenuhličitanu sodného; a solankou, a následně se vysuší se síranem sodným.

Po odstranění rozpouštědla se získaný zbytek míchá ve směsi methanol : tetrahydrofuran ( 1 : 1 ); spolu s 1N roztokem hydroxidu sodného; po dobu 5,0 hodin. Poté se reakční směs zneutradizuje s kyselinou octovou; a rozpouštědlo se odstraní. Ku získanému zbytku se přidá voda, a tato směs se výtřepe s ethylacetátem. Extrakt se promyje s postupně s vodou; 1N roztokem kyseliny chlorovodíkové; 1M roztokem hydrogenuhličitanu sodného, a následně se se síranem sodným vysuší.

Po odstranění rozpouštědla ze směsi za vakua, se zbytek chromatografuje na silikagelu, za použití směsi ethylacetát : hexen, jako elučního činidla.

Získá se žádaný, v nadvise uvedený produkt, ve formě pevné látky,

#### P ř í k l a d 12

Příprava N-/5-/(6,11-dihydro-5H-dibenz-/b,e/-ezepin-5-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl//1,1'-bifenyl/-2-karboxamidu

Ku roztoku, vychlazenému na teplotu 0°C; a připravenému smícháním 0,239 g 6,11-dihydro-5H-dibenz-/b,e/-ezepinu; a 625,0 ml triethylaminu; ve 3,50 ml dichlormethanu, se přidá roztok, připravený rozpuštěním 0,657 g 6-/(1,1'-bifenyl/-2-yl-karbonyl)-amino/-3-pyridinkarbonylchloridu; v 1,50 ml dichlormethanu.

Vzniklá reakční směs se míchá v atmosféře argonu; při teplotě místnosti, po dobu 16,0 hodin; a pote se naředí se 40,0

ml dichlormethanu; a se 20,0 ml vody. Po oddělení organické vrstvy, se tato fáze promyje postupně se 20,0 ml 1M roztoku hydrogenuhličitanu sodného; a se 20,0 ml solanky; a následně se vysuší se síranem sodným.

Roztok se zfiltruje přes tenkou vrstvu křemičitanu hořečnatého, s obsahem vody, a získaný filtrát se za vakua zahustí do sucha. Pevný zbytek se chromatografuje na silikagelu, za použití směsi ethylecetát : hexan ( 1 : 1); jako elučního činidla. Získá se produkt sklovité konzistence, který se překryštalizuje z ethylecetátu.

Získá se 0,395 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu, ve formě bíle zbarvené, pevné krystalické látky.

Teplota tání : 134,0 - 142,0°C

#### P ř í k l a d 13

Příprava N-5-/(4,5-dihydro-2-methylpyrazol-4,3-d//1/-benzazepin-6(2H)-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl//1,1'-bifeny1/-2-karboxemidu

Analogickým postupem, popsáným výše v rámci Příkladu 12; reaguje se 2,4,5,6-tetrahydro-2-methylpyrazol-4,3-d//1/-benzazepin; s 6-/(1,1'-bifeny1/-2-yl-karbonyl)-amino/-3-pyridin-karbonylchloridem.

Získá se žádaný, v nadpise uvedený produkt, ve formě pevné látky.

#### P ř í k l a d 14

Příprava N-5-/(6,7-dihydro-5H-dibenz-/b,d/-azepin-5-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl//1,1'-bifenyl/-2-karboxamidu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 12; reaguje se 6,7-dihydro-5H-dibenz-/b,d/-azepin; s 6-/(1,1'-bifenyl/-2-yl-karbonyl)-amino/-3-pyridinkarbonylchloridem.

Získá se žádaný, v nadpise uvedený produkt, ve formě pevné látky.

#### P ř í k l a d 15

Příprava N-5-/(4,5-dihydro-6H-thien-/3,2-d//1/-benzazepin-6-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl//1,1'-bifenyl/-2-karboxamidu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 12; reaguje se 4,5-dihydro-6H-thien-/3,2-d//1/-benzazepin; s 6-/(1,1'-bifenyl/-2-yl-karbonyl)-amino/-3-pyridinkarbonylchloridem.

Získá se žádaný, v nadpise uvedený produkt, ve formě pevné látky.

#### P ř í k l a d 16

Příprava N-5-/(5,10-dihydro-4H-thien-/3,2-c//2/-benzazepin-4-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl//1,1'-bifenyl/-2-karboxamidu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 12; reaguje se 5,10-dihydro-4H-thien-/3,2-c//2/-benzazepin; s 6-/(/1,1'-bifenyl/-2-yl-karbonyl)-amino/-3-pyridinkarbonylchloridem.

Získá se žádaný, v nadpise uvedený produkt, ve formě pevné látky.

#### P ř í k l a d 17

Příprava N-/5-/(9,10-dihydro-4H-thien-/2,3-c//1/-benzazepin-9-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl-/1,1'-bifenyl/-2-karboxemidu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 12; reaguje se 9,10-dihydro-4H-thien-/2,3-c//1/-benzazepin; s 6-/(/1,1'-bifenyl/-2-yl-karbonyl)-amino/-3-pyridinkarbonylchloridem.

Získá se žádaný, v nadpise uvedený produkt, ve formě pevné látky.

#### P ř í k l a d 18

Příprava N-/5-/(4,10-dihydro-5H-thien-/3,2-c//1/-benzazepin-5-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl//1,1'-bifenyl/-2-karboxemidu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 12; reaguje se 4,10-dihydro-5H-thien-/3,2-c//1/-benzazepin; s 6-/(/1,1'-bifenyl/-2-yl-karbonyl)-amino/-3-pyridinkarbonylchloridem.



Získá se žádaný, v nadpise uvedený produkt, ve formě pevné látky.

#### P ř í k l a d 19

Příprava N-5-(4,5-dihydropyrazol-4,3-d/1/-benzazepin-6-(1H)-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-1,1'-bifenyl/-2-karboxamidu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 11; reaguje se 1,4,5,6-tetrahydropyrazol-4,3-d/1/-benzazepin; s 6-(1,1'-bifenyl-2-yl-karbonyl)-amino-3-pyridinkarbonylchloridem.

Získá se žádaný, v nadpise uvedený produkt, ve formě pevné látky.

#### P ř í k l a d 20

Příprava N-5-(6,11-dihydro-5H-pyrido-2,3-b/1,5/-benzodiazepin-6-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-2-methylfuran-3-karboxamidu

Ku roztoku, vychlazenému na teplotu 0°C; a připravenému smícháním 0,296 g 6,11-dihydro-5H-pyridi-2,3-b/1,5/-benzodiazepinu; a 624,0 ml triethylaminu; ve 3,0 ml dichlormethanu, se přidá roztok, připravený rozpuštěním 6-(2-methyl-3-furanylkarbonyl)-amino/-3-pyridinkarbonylchloridu; ve 4,0 ml dichlormethanu. Vzniklá reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 16,0 hodin; a poté se rozpouštědlo za vakua odstraní.

Ku získanému zbytku se přidá 1M roztok hydrogenuhličitanu sodného; a vzniklá směs se vytřepe s ethylacetátem. Extrakt se promyje postupně s vodou; poté s 1M roztokem hydrogenuhličitanu sodného; a solankou, a následně se vysuší se síranem sodným.

Po odstranění rozpouštědla za vakua; se zbylý zbytek chromatografuje na silikagelu; za použití směsi ethylacetát : hexan, jako elučního činidla.

Získá se žádaný, v nadpise uvedený produkt, ve formě pevné látky.

#### P ř í k l a d 21

Příprava N-/5-(5(6H)-fenanthridinyl)-karbonyl/-2-pyridinyl-2-methylfuran-3-karboxamidu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 20; reaguje se 5,6-dihydro-fenanthridin; s 6-/(2-methyl-3-furanyl-karbonyl)-amino/-3-pyridinkarbonylchloridem.

Získá se žádaný, v nadpise uvedený produkt, ve formě pevné látky.

#### P ř í k l a d 22

Příprava N-/5-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-2-methylfuran-3-karboxamidu

Analogickým postupem, popsáným výše v rámci Příklatu 20; reaguje se 5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin; s 6-/(2-methyl-3-furanylkarbonyl)-amino/-3-pyridinkarbonylchloridem.

Získá se žádaný, v nadpise uvedený produkt, ve formě pevné látky.

#### P ř í k l a d 23

Příprava N-/5-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl//1,1'-bifeny1/-2-karboxemidu

Analogickým postupem, popsáným výše v rámci Příkladu 12; reaguje se 5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin; s 6-/(1,1'-bifeny1/-2-yl-karbonyl/-amino/-3-pyridinkarbonylchloridem.

Získá se žádaný, v nadpise uvedený produkt, ve formě pevné látky.

#### P ř í k l a d 24

Příprava 5-(4-(4-butyloxy)-benzoyl-6,11-dihydro-5H-dibenz-/b,e/-azepinu

Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 6,11-dihydro-5H-dihydro-5H-dibenz-/b,e/-azepinu (0,12 g; 0,60 mmolu) ve 2,0 ml dichlormethanu; se přidá nejprve 0,12 g (1,20 mmolu) triethyl-

aminu; a poté ještě 0,15 g (0,72 mmolu) 4-butoxybenzoylchloridu. Výsledná reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 2,0 hodin; a poté se smíchá se 4,0 ml 1N roztoku hydroxidu sodného. Poté se zmíněná směs vytřepe s ethylacetátem (10,0 ml); a extrakt se promyje postupně s 1N roztokem hydroxidu sodného; a poté solankou (5,0 ml); a následně se vysuší s bezvodým síranem sodným. Tento roztok se zfiltruje přes vrstvu křemičitanu hořečnatého, s obsahem vody; a filtrát se odpaří, a výsledný surový materiál se mechanicky zpracuje, a vyjme s isoktanem.

Získá se 0,24 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu, ve formě bíle zbarvené, pevné látky.

Hmotnostní spektroskopie (CI): 372,0; (MH<sup>+</sup>)

P ř í k l a d 25

Příprava 10-(/1,1'-bifenyl/-4-yl-karbonyl)-5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepinu

Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 0,50 g 5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepinu; v 50,0 ml dichlormethanu; a 12,0 ml diisopropylethyleminu; a vychlazenému na teplotu 0°C; se přidá po kapkách roztok, připravený rozpuštěním 0,67 g /1,1'-bifenyl/-4-karbonylchloridu; v 50,0 ml dichlormethanu, a vzniklá reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 16,0 hodin. Po skončení této operace se přidá ku směsi dalších 0,30 g /1,1'-bifenyl/-4-karbonylchloridu; ve 30,0 ml dichlormethanu; a tato směs se míchá opět při teplotě místnosti po dobu 16,0 hodin.

Poté jsou ze směsi odstraněny za vakua těkavé složky; a zbytek se rozpustí ve 150,0 ml chloroformu. Vzniklý roztok se

promyje s 50,0 ml vody; a poté, po vysušení se síranem sodným, se rozpouštědlo odstraní.

Zbylý zbytek, se chromatografuje na silikagelu, za použití směsi ethylacetát : hexan ( 1 : 5), jako elučního činidla, a poté ještě směsi ethylacetát : hexan ( 1 : 3); jako elučního činidla.

Získá se 0,86 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu, ve formě pevné látky.

Teplota tání : 152,0 - 154,0°C

Hmotnostní spektroskopie (CI): 377,0; (MH<sup>+</sup>)

P ř í k l a d 26

Příprava 10-(/1,1'-bifenyl/-4-yl-karbonyl)-10,11-dihydrodibenz-  
/b,f//1,4/-oxazepinu

Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 1,0 g 10,11-dihydrodibenz-  
/b,f//1,4/-oxazepinu; a 7,0 ml triethylaminu; ve 30,0 ml dichlormethanu; a vychlazenému na teplotu 0°C; přidá se v atmosféře argonu; po kapkách, 2,0 g /1,1'-bifenyl/-4-karbonylchloridu. Vzniklá reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 16,0 hodin, a poté se naředí se 50,0 ml chloroformu.

Tato směs se promyje postupně vždy se 30,0 ml vody; 2N roztokem kyseliny chlorovodíkové; s vodou; s nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného; a opět s vodou; a poté se vysuší se síranem sodným.

Po odstranění rozpouštědla za vakua, se získá 1,60 g, žádaného, v nadpise uvedeného produktu, ve formě žlutě zbarvené, pevné látky.

Teplota tání : 93,0 - 95,0°C

Hmotnostní spektroskopie (CI): 378,0 (MH<sup>+</sup>)

#### P ř í k l a d 27

Příprava 9-(/1,1'-bifenyl/-4-yl-karbonyl)-9,10-dihydro-4H-thien-  
-/2,3-c//1/-benzazepinu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 26; reaguje se 9,10-dihydro-4H-thien-/2,3-c//1/-benzazepin; s /1,1'-bifenyl/-4-karbonylchloridem.

Získá se žádaný, v nadpise uvedený produkt, ve formě žlutě zbarvené, pevné látky.

Hmotnostní spektroskopie (CI): 381,0; (MT)

#### P ř í k l a d 28

Příprava 5-(/1,1'-bifenyl/-4-yl-karbonyl)-6,7-dihydro-5H-dibenz-  
/b,d/-azepinu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 26; reaguje se 6,7-dihydro-5H-dibenz-/b,d/-azepin; s /1,1'-bifenyl/-4-karbonylchloridem.

Získá se žádaný, v nadpise uvedený produkt ve formě pevné látky.

## P ř í k l a d 29

Příprava 6-(/1,1'-bifenyl/-4-yl-karbonyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido-/2,3-e//1/-benzazepinu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 26; reaguje se 5,11-dihydro-6H-pyrido-/2,3-e/-benzazepin; s /1,1'-bifenyl/-4-karbonylchloridem.

Získá se žádaný, v nadpise uvedený produkt, ve formě pevné látky.

## P ř í k l a d 30

Příprava 5-(/1,1'-bifenyl/-4-yl-karbonyl)-5,6-dihydropyrido-/2,3-b//1,4/-benzothiazepinu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 26; reaguje se 5,6-dihydropyrido-/2,3-b//1,4/-benzothiazepin; s /1,1'-bifenyl/-4-karbonylchloridem.

Získá se žádaný, v nadpise uvedený produkt, ve formě pevné látky.

## P ř í k l a d 31

Příprava 10-(/1,1'-bifenyl/-4-yl-karbonyl)-10,11-dihydro-/b,f//1,4/-thiazepinu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 26; reaguje se 10,11-dihydro-/b,f//1,4/-thiazepin; s /1,1'-bifenyl/-4-kerbonylchloridem.

Získá se žádaný, v nadpise uvedený produkt, ve formě pevné látky.

### P ř í k l a d 32

Příprava 10-(4-benzoylbenzoyl)-10,11-dihydrobenz-/b,f//1,4/-oxazepinu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 26; reaguje se 10,11-dihydrobenz-/b,f//1,4/-oxazepin; s 4-(benzoyl)-benzoylchloridem.

Získá se žádaný, v nadpise uvedený produkt, ve formě bělavě zbarvené látky.

Teplota tání : 103,0 - 106,0°C

Hmotnostní spektroskopie(CI): 406,0;(MH<sup>+</sup>)

### P ř í k l a d 33

Příprava 5-(4-benzoylbenzoyl)-5,6,11,12-tetrahydrobenz-/b,f/-azocinu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 26; reaguje se 5,6,11,12-tetrahydrobenz-/b,f/-azocin; se 4-(benzoyl)-



benzoylchloridem.

Získá se žádaný, v nadpise uvedený produkt, ve formě pevné látky.

Teplota tání : 89,0 - 92,0°C

Hmotnostní spektroskopie (CI): 418,0 (MH<sup>+</sup>)

Poznámka:

U následujících, dále uvedených Příkladů 34 až 44; nejsou uvedeny ani výtěžnosti; a ani žádné analytické; a ani jiné údaje.

#### P ř í k l a d 34

Příprava 10-/4-(benzoylbenzoyl)-10,11-dihydro-/b,f//1H/-thiazepinu

Analogickým postupem, popsáním výše v rámci Příkladu 26; reaguje se 10,11-dihydro-/b,f//1,4/-thiazepin; se 4-(benzoyl)-chloridem.

Získá se žádaný, v nadpise uvedený produkt, ve formě pevné látky.

#### P ř í k l a d 35

Příprava 5-/4-( benzoylbenzoyl)/-5,11-dihydro-6H-pyrido-/2,2-e/  
/1/-benzazepinu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 26; reaguje se 5,6-dihydropyrido-/2,3-b//1,4/-benzothiazepin; s 4-(benzoyl)-benzoylchloridem.

Získá se žádaný, v nadpise uvedený produkt, ve formě pevné látky.

### P ř í k l a d 36

Příprava 6-/(4-benzoylbenzoyl)/-5,11-dihydro-6H-pyrido-/2,3-e-/-/1/-benzazepinu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 26; reaguje se 5,11-dihydro-6H-pyrido-/2,3-e//1/-benzazepin; se 4-(benzoyl)-benzoylchloridem.

Získá se žádaný, v nadpise uvedený produkt, ve formě pevné látky.

### P ř í k l a d 37

Příprava 5-/(4-benzoylbenzoyl)/-3-6,7-dihydro-5H-dibenz-/b,d/-azepinu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 26; reaguje se 6,7-dihydro-5H-dibenz-/b,d/-azepin; se 4-(benzoyl)-benzoylchloridem.

Získá se žádaný, v nadpise uvedený produkt, ve formě pevné látky.

## P ř í k l a d 38

Příprava 9-/(4-benzoylbenzoyl)/-9,10-dihydro-4H-thien-/2,3-c/  
/1/-benzazepinu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 26; reaguje se 9,10-dihydro-4H-thien-/2,3-c//1/-benzazepin; se 4-(benzoyl)-benzoylchloridem.

Získá se žádaný, v nădpise uvedený produkt, ve formě pevné látky.

## P ř í k l a d 39

Příprava 5-/(4-benzoylbenzoyl)/-4,10-dihydro-5H-thien-/3,2-c/  
/1/-benzazepinu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 26; reaguje se 4,10-dihydro-5H-thien-/3,2-c//1/-benzazepin; se 4-(benzoyl)-benzoylchloridem.

Získá se žádaný, v nădpise uvedený produkt, ve formě pevné látky.

## P ř í k l a d 40

Příprava 5-(/1,1'-bifenyl/-4-yl-karbonyl)-4,10-dihydro-5H-thien-  
/3,2-c//1/-benzazepinu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 26; reaguje se 4,10-dihydro-5H-thien-/3,2-c//1/-benzazepin; se /1,1'-bifenyl/-4-karbonylchloridem.

, Získá se žádaný, v nadpise uvedený produkt, ve formě pevné látky.

#### P ř í k l a d 41

Příprava 6-(/1,1'-bifenyl/-4-yl-karbonyl/-1,4,5,6-tetrahydropyrazol-/4,3-d//1/-benzazepinu

Analogickým postupem, popsaným v rámci Příkladu 26; reagují se 2 mmoly 1,4,5,6-tetrahydropyrazol-/4,3-d//1/-benzazepinu; s 5 mmoly /1,1'-bifenyl/-4-karbonylchloridu. Produkt se míchá v methanolu s 2N roztokem hydroxidu sodného po dobu 16,0 hodin; a poté se reakční směs zahustí a vytřepe se s ethylacetátem.

Extrakt se promyje s 1M roztokem kyseliny citrónové; poté s hydrogenuhlíčanem sodným; a vodou; a následně se vysuší se síranem sodným; a rozpouštědlo se odstraní.

Získá se žádaný, v nadpise uvedený produkt, ve formě pevné látky.

#### P ř í k l a d 42

Příprava N-/4-/(5,6-dihydropyrazol-/4,3-d//1/-benzazepin-6-(1H)-yl)-karbonyl/-3-chlorfenyl//1,1'-bifenyl/-2-karboxamidu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu II; reaguje se 6-(2-chlor-4-aminobenzoyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrazol-/4,3-d//1/-benzazepin; se /1,1'-bifenyl/-4-karbonylchloridem.

Získá se žádaný, v nadpise uvedený produkt, ve formě pevné látky.

## P ř í k l a d 43

Příprava N-/4-/(5,6-dihydropyrazolo-/4,3-d//1/-benzazepin-6-(1H)-yl-karbonyl/-3-chlorfenyl/-2-(dimethylamino)-pyridin-3-karboxamidu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 11; reaguje se 6-(2-chlor-4-aminobenzoyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrazol-/4,3-d/-benzazepin; s 2-(dimethylamino)-pyridin-3-karbonylchloridem.

Získá se žádaný, v nespise uvedený produkt, ve formě pevné látky.

## P ř í k l a d 44

Příprava N-/4-/(5,6-dihydropyrazolo-/4,3-d//1/-benzazepin-6-(1H)-yl)-karbonyl/-fenyl/-2-(dimethylamino)-pyridin-3-karboxamidu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 11; reaguje se 6-(4-aminobenzoyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrazolo-/4,3-d/-benzazepin; s 2-(dimethylaminopyridin-3-karbonylchloridem.

Získá se žádaný, v nespise uvedený produkt, ve formě pevné látky.

## P ř í k l a d 45

Příprava N-/5-(5,6,11,12-tetrahydrobenz-/b,f/-azocin-5-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-5-fluor-2-methylbenzamidu

Ku směsi, připravené smícháním 0,246 g 5,6,11,12-tetrahydrodibenz-*b,f*-azocinu; a 695,0 ml triethylaminu; v 5,0 ml dichlormethanu, vychlazené na teplotu 0°C; se přidá ze stálého míchání 0,586 g 6-/(5-fluor-2-methylbenzoyl)-aminopyridin-3-karbonylchloridu; a vzniklá reakční směs se míchá v atmosféře argonu po dobu 16,0 hodin.

Po naředění směsi s 50,0 ml dichlormethanu; a s 20,0 ml vody, se organická vrstva oddělí; a promyje se postupně s 20,0 ml (?) roztoku hydrogenuhličitanu sodného; a solanky; a poté se vysuší se síranem sodným. Získaný roztok se prolíje tenkou vrstvou křemičitanu hořečnatého, s obsahem vody; a filtrát se zehusťí za vakuu do sucha.

Zbylý zbytek ( 450,0 mg), se dále zpracuje pomocí preparativních destiček, chromatografií na silikagelu. Získá se produkt ve formě pevné látky, který se překrytalizuje z ethylacetátu.

Získá se 0,20 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu, ve formě bíle zbarvené, krystalické pevné látky.

Teplota tání : 198,0 - 200,0°C

P ř í k l a d 46

Příprava N-4-(dibenz-*b,f*//1,4/-oxazepin-10(11H)-yl-karbonyl)-fenyl//1,1'-bifenyl/-2-karboxemidu

Ku směsi, připravené smícháním 0,197 g 10,11-dihydrodibenz-*b,f*//1,4/-oxazepinu; a 0,402 g 4-/(1,1'-bifenyl/-2-karbonyl)-amino/-benzoylchloridu; v 5,0 ml (za chlazení v ledem chlazené lázni) dichlormethanu; se přidá po kapkách 0,154 g N,N-diisopropylethylaminu, ve 2,0 ml dichlormethanu.

Tato reakční směs se míchá v atmosféře argonu, při teplotě místnosti, po dobu 2,0 hodin. Poté se reakční směs nalije do

vody; a organická fáze, se po oddělení, promyje postupně s 2N roztokem uhličitenu sodného; s vodou, a se solankou; a poté se vysuší se síranem sodným.

Poté se směs zfiltruje přes tenkou vrstvu křemičitanu hořečnatého, s obsahem vody, a filtrační koláč se promyje s dichlormethanem. Poté se filtrát zahustí do sucha; a získá se 0,65 pevné látky, která se přečistí pomocí chromatografie na silné vrstvě na silikagelu, za použití směsi hexan : ethylacetát ( 2 : 1), jako elučního činidla.

Získá se 0,110 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu, ve formě pevné látky, sklovitého charakteru.

Teplota tání : 107,0 - 122,0°C

Analytické hodnocení sloučeniny:

Nalezeno : C 80,80; H 4,90; N 6,00 %

P ř í k l a d 47

Příprava N-/4-(dibenz-/b,f//1,4/-oxazepin-10(11H)-yl-karbonyl)-3-chlorfenyl//1,1'-bifenyl/-2-karboxamidu

Směs, připravená smícháním 0,263 g 10,11-dihydro-10(4-amino-2-chlorbenzoyl)-dibenz-/b,f//1,4/-oxazepinu; 0,195 g /1,1'-bifenyl/-2-karbonylchloridu; a 0,116 g N,N-diisopropylethylaminu; v 7,0 ml dichlormethanu, se míchá při teplotě místnosti po dobu 3,0 hodin. Poté se směs nalije do vody, a vytřepe se s dichlormethanem.

Získaný extrakt se promyje postupně s 2N roztokem uhličitenu sodného; s vodou; a se solankou, a následně se vysuší se síranem sodným. Poté se roztok zfiltruje přes tenkou vrstvu křemičitanu hořečnatého, s obsahem vody, a filtrační koláč se

promyje s dichlormethanem. Získaný filtrát se zahustí do sucha; a získaná, žlutě zbarvená, pevná látka, se přečistí chromatografií na silné vrstvě silikagelu na destičkách, za použití směsi hexan : ethylacetát ( 1 : 1 ), jako elučního činidla.

Získá se 0,12 g žádaného, v nadpise uvedenéh produktu, ve formě žlutě zbarvené, pevné látky, sklovitého charakteru.

Teplota tání : 145,0 - 188,0°C

Analytické hodnocení sloučeniny :

Nalezeno : C 73,60; H 4,60; N 5,00; Cl 6,40 %

P ř í k l a d 48

Příprava N-/5-(dibenz-/b,f//1,4/-oxazepin-10(11H)-yl-karboxyl)  
- 2-pyridinyl/-5-fluor-2-methylbenzamidu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 46; reaguje se 10,11-dihydrobenz-/b,f/(1,4/-oxazepin, v dichlormethanu; s 2-/(2-methyl-5-fluorbenzoyl)-amino/-5-pyridinylkarboxylchloridem, za přítomnosti N,N-diisopropylethyleminu.

Získá se žádaný, v nadpise uvedený produkt, ve formě pevné, krystalické látky.

Teplota tání : 180,0 - 186,0°C

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 46; lze připravit i následující sloučeniny, uvedené v Příkladech 49 až 53;



## P ř í k l a d 49

Příprava N-/4-(dibenz-/b,f//1,4/-oxazepin-10(11H)-yl-karboxyl)-  
fenyl/-2-(2-pyridinyl)-benzamidu

## P ř í k l a d 50

Příprava N-/4-(dibenz-/b,f//1,4/-oxazepin-10(11H)-yl-karboxyl)-  
fenyl/-2-(3-pyridinyl)-benzamidu

## P ř í k l a d 51

Příprava N-/4-(dibenz-/b,f//1,4/-oxazepin-10(11H)-yl-karboxyl)-  
fenyl/-2-(4-pyridinyl)-benzamidu

## P ř í k l a d 52

Příprava N-/4-(dibenz-/b,f//1,4/-oxazepin-10(11H)-yl-karboxyl)-  
3-chlorfenyl/-2-(2-thienyl)-benzamidu

## P ř í k l a d 53

Příprava N-/4-dibenz-/b,f//1,4/-oxazepin-10(11H)-yl-karboxyl)-  
3-chlorfenyl/-2-(3-thienyl)-benzamidu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 48; lze  
přípravit i sloučeniny, uvedené v Příkladech 54 až 64;

P ř í k l a d 54

Příprava N-/5-(dibenz-/b,f//1,4/-oxazepin-10(11H)-yl-karboxyl)  
- 2-pyridinyl/-2-chlor-5-fluorbenzamidů

P ř í k l a d 55

Příprava N-/5-(dibenz-/b,f//1,4/-oxazepin-10(11H)-yl-karboxyl)  
- 2-pyridinyl/-2-methyl-3-fluorbenzamidů

P ř í k l a d 56

Příprava N-/5-(dibenz-/b,f//1,4/-oxazepin-10(11H)-yl-karboxyl)  
- 2-pyridinyl/-2-methylbenzamidů

P ř í k l a d 57

Příprava N-/5-(dibenz-/b,f//1,4/-oxazepin-10(11H)-yl-karboxyl)  
- 2-pyridinyl/-2-chlor-3-pyridinylkarboxemidů

P ř í k l a d 58

Příprava N-/5-(dibenz-/b,f//1,4/-oxazepin-10(11H)-yl-karboxyl)  
- 2-pyridinyl/-2-hydroxybenzamidů

P ř í k l a d 59

Příprava N-/5-(dibenz-/b,f//1,4/-oxazepin-10(11H)-yl-karboxyl)  
- 2-pyridinyl/-2-(dimethylemino)-benzamidů

P ř í k l a d 60

Příprava N-/5-(dibenz-/b,f//1,4/-oxazepin-10(11H)-yl-karbonyl)  
- 2-pyridinyl/-2-(dimethylemino)-3-pyridinylkarboxamidu

P ř í k l a d 61

Příprava N-/5-(dibenz-/b,f//1,4/-oxazepin-10(11H)-yl-karbonyl)  
- 2-pyridinyl/-2-fluor-5-chlorbenzamidu

P ř í k l a d 62

Příprava N-/5-(dibenz-/b,f//1,4/-oxazepin-10(11H)-yl-karbonyl)  
- 2-pyridinyl/-1,1'-bifenyl/-2-karboxamidu

P ř í k l a d 63

Příprava N-/5-(dibenz-/b,f//1,4/-oxazepin-10(11H)-yl-karbonyl)  
- 2-pyridinyl/-2-(3-pyridinyl)-benzamidu

P ř í k l a d 64

Příprava N-/5-(dibenz-/b,f//1,4/-oxazepin-10(11H)-yl-karbonyl)  
- 2-pyridinyl/-3-(2-pyridinyl)-benzamidu

P ř í k l a d 65

Příprava N-/5-(dibenz-/b,f//1,4/-oxazepin-10(11H)-yl-karbonyl)  
- 2-pyridinyl/-2-(4-pyridinyl)-benzamidu

P ř í k l a d 66

Příprava N-/5-(pyrido-/2,3-b//1,5/-benzoxazepin-6(5H)-yl-karbo-  
nyl)-2-pyridinyl//1,1'-bifenyl/-2-karboxamidu

Směs, připravená smícháním 0,198 g 5,6-dihydropyrido-/2,3-  
b//1,5/-benzoxazepinu; 0,155 g N,N-diisopropylethylaminu; a  
0,404 g 6-/(/1,1'-bifenyl/-2-karbonyl)-amino/-pyridin-3-karbonyl-  
chloridu; ve 12,0 ml dichlormethanu, se míchá při teplotě míst-  
nosti po dobu 3,50 hodiny. Poté se reakční směs nalije do vody,  
a vytřepe se s dichlormethanem.

Získaný extrakt se promyje postupně s 2N roztokem uhličita-  
nu sodného; s vodou a se solankou, a poté se vysuší se síranem  
sodným. Poté se roztok prolíje přes tenkou vrstvu křemičitanu ho-  
řečnatého, s obsahem vody, a filtrát se zehustí do sucha poté,  
co byl filtrační koláč promyt se směsí hexan : ethylacetát ( 1 : 2 )

Získá se ( neuvedené množství ) žádaného; v nadpise uvedeného  
ho produktu, ve formě pevné látky, sklovitého charakteru.

Teplota tání : 107,0 - 114,0°C

Analytické hodnocení sloučeniny :

Nalezeno : C 74,40; H 5,70; N 8,80 %

P ř í k l a d 67

Příprava N-/4-(pyrido-/2,3-b//1,5/-benzoxazepin-6(5H)-yl-karbo-  
nyl)-3-chlorfenyl//1,1'-bifenyl/-2-karboxamidu

Směs, připravená smícháním 0,189 g 5,6-dihydropyrido-/2,3-  
b//1,5/-benzoxazepinu; 0,155 g N,N-diisopropylethylaminu; a  
0,444 g 4-/(/1,1'-bifenyl/-2-karbonyl)-amino/-2-chlorbenzoyl-  
chloridu, ve 12,0 ml dichlormethanu, se míchá při teplotě míst-  
nosti po dobu 2,50 hodiny.

Tato reakční směs se nalije do vody; a vytřepe se s dichlormethanem. Získaný extrakt se postupně promyje s 2N roztokem <sup>uhličitanu sodného:</sup> s vodou a se sůlnkou; a poté se vysuší se sírenem sodným. Roztok se ponechá protéct přes tenkou vrstvu křemičitanu hořečnatého, obsahující vodu; a filtrační koláč se promyje s 50,0 ml směsí hexanu a ethylecetátu ( 1 : 2); a filtrát se zahustí do sucha.

Získaný zbytek se zpracuje mechanicky a vyjme s etherem; a získá se žádaný; v nadpise uvedený produkt, ve formě pevné látky.

Teplota tání : 205,0 - 217,0°C

Analýtické hodnocení sloučeniny :

Nalezeno : C 72,30; H 4,20; N 7,90; Cl 6,70; %

Analogickým postupem, popsáním výše v Příkladu 66; lze připravit i sloučeniny, uvedené dále v Příkladech 68, až 87;

P ř í k l a d 68

Příprava N-/5-(pyrido-/2,3-b//1,5/-benzoxazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-3-pyridinyl/-/1,1'-bifenyl/-2-karboxemidu

P ř í k l a d 69

Příprava N-/5-(pyrido-/2,3-b//1,5/-benzoxazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-2-pyridinyl/-2-chlorbenzemidu

P ř í k l a d 70

Příprava N-/5-(pyrido-/2,3-b//1,5/-benzoxazepin-6(5H)-yl-kar-bonyl)-2-pyridinyl/-2-chlor-5-fluorbenzamidů

P ř í k l a d 71

Příprava N-/5-(pyrido-/2,3-b//1,5/-benzoxazepin-6(5H)-yl-kar-bonyl)-2-pyridinyl/-2-hydroxybenzamidů

P ř í k l a d 72

Příprava N-/5-(pyrido-/2,3-b//1,5/-benzoxazepin-6(5H)-yl-kar-bonyl)-2-pyridinyl/-2,5-difluorbenzamidů

P ř í k l a d 73

Příprava N-/5-(pyrido-/2,3-b//1,5/-benzoxazepin-6(5H)-yl-kar-bonyl)-2-pyridinyl/-2-methylbenzamidů

P ř í k l a d 74

Příprava N-/5-(pyrido-/2,3-b//1,5/-benzoxazepin-6(5H)-yl-kar-bonyl)-2-pyridinyl-2-(dimethylemino)-benzamidů

P ř í k l a d 75

Příprava N-/5-(pyrido-/2,3-b//1,5/-benzoxazepin-6(5H)-yl-kar-bonyl)-2-pyridinyl/-2-(methylamino)- benzamidů

P ř í k l a d 76

Příprava N-/5-(pyrido-/2,3-b//1,5/-benzoxazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-2-pyridinyl/-2-(aminomethyl)-benzamidu

P ř í k l a d 77

Příprava N-/5-(pyrido-/2,3-b//1,5/-benzoxazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-2-pyridinyl/-2-methoxybenzamidu

P ř í k l a d 78

Příprava N-/5-(pyrido-/2,3-b//1,5/-benzoxazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-2-pyridinyl/-2-chlor-5-fluorbenzamidu

P ř í k l a d 79

Příprava N-/5-(pyrido-/2,3-b//1,5/-benzoxazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-2-pyridinyl/-2-methyl-3-fluorbenzamidu

P ř í k l a d 80

Příprava N-/5-(pyrido-/2,3-b//1,5/-benzoxazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-2-pyridinyl/-2-fluor-6-chlorbenzamidu

P ř í k l a d 81

Příprava N-/5-(pyrido-/2,3-b//1,5/-benzoxazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-2-pyridinyl/-2,6-dichlorbenzamidu

P ř í k l a d 82

Příprava N-/5-(pyrido-/2,3-b//1,5/-benzoxazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-2-pyridinyl/-2,5-dimethylbenzamidu

## P ř í k l a d 83

Příprava N-/5-(pyrido-/2,3-b//1,5/-benzoxazepin-6(5H)-yl-kar-bonyl)-2-pyridinyl/-2-chlor-3-pyridinylkarboxamidu

## P ř í k l a d 84

Příprava N-/5-(pyrido-/2,3-b//1,5/-benzoxazepin-6(5H)-yl-kar-bonyl)-2-pyridinyl-2-(methylamin)-3-pyridinylkarboxamidu

## P ř í k l a d 85

Příprava N-/5-(pyrido-/2,3-b//1,5/-benzoxazepin-6(5H)-yl-kar-bonyl)-2-pyridinyl/-2-(dimethylamino)-3-pyridinylkarboxemidu

## P ř í k l a d 86

Příprava N-/5-(pyrido-/2,3-b//1,5/-benzoxazepin-6(5H)-yl-kar-bonyl)-2-pyridinyl/-2-(aminomethyl)-4-pyridinylkarboxemidu

## P ř í k l a d 87

Příprava N-/5-(pyrido-/2,3-b//1,5/-benzoxazepin-6(5H)-yl-kar-bonyl)-2-pyridinyl/-2-(dimethylamino)-4-pyridinylkarboxemidu

Analogickým postupem, popsaným výše v Příkledu 67; lze připravit i sloučeniny, uvedené dále v Příkledech 88 až 108; U kterých nejsou uvedeny ani výtěžnosti; a ani žádné analytické, ani jiné doplňující údaje.



P ř í k l a d 88

Příprava N-/4-(pyrido-/2,3-b//1,5/-benzoxazepin-6(5H)-yl-kar-bonyl)-3-chlor-6-methylfenyl//1,1'-bifenyl/-2-karboxamidu

P ř í k l a d 89

Příprava N-/4-(pyrido-/2,3-b//1,5/-benzoxazepin-6(5H)-yl-kar-bonyl)-3,6-dimethylfenyl//1,1'-bifenyl/-2-karboxamidu

P ř í k l a d 90

Příprava N-/4-(pyrido-/2,3-b//1,5/-benzoxazepin-6(5H)-yl-kar-bonyl)-2-methylfenyl//1,1'-bifenyl/-2-karboxamidu

P ř í k l a d 91

Příprava N-/4-(pyrido-/2,3-b//1,5/-benzoxazepin-6(5H)-yl-kar-bonyl)-2-chlorfenyl//1,1'-bifenyl/-2-karboxamidu

P ř í k l a d 92

Příprava N-/4-(pyrido-/2,3-b//1,5/-benzoxazepin-6(5H)-yl-kar-bonyl)-3-chlor-6-methylfenyl/-2-(2-thienyl)-benzamidu

P ř í k l a d 93

Příprava N-/4-(pyrido-/2,3-b//1,5/-benzoxazepin-6(5H)-yl-kar-bonyl)-3,6-dimethylfenyl/-2-(3-thienyl)-benzamidu

P ř í k l a d 94

Příprava N-/4-(pyrido-/2,3-b//1,5/-benzoxazepin-6(5H)-yl-kar-bonyl)-3-methylfenyl/-2-(2-thienyl)-benzamidu

P ř í k l a d 95

Příprava N-/4-(pyrido-/2,3-b//1,5/-benzoxazepin-6(5H)-yl-kar-bonyl)-3-chlorfenyl/-2-(2-thienyl)-benzamidu

P ř í k l a d 96

Příprava N-/4-(pyrido-/2,3-b//1,5/-benzoxazepin-6(5H)-yl-kar-bonyl)-3-chlorfenyl/-2-(3-thienyl)- benzamidu

P ř í k l a d 97

Příprava N-/4-(pyrido-/2,3-b//1,5/-benzoxazepin-6(5H)-yl-kar-bonyl)-3-chlorfenyl/-2-(2-furanyl)-benzamidu

P ř í k l a d 98

Příprava N-/4-(pyrido-/2,3-b//1,5/-benzoxazepin-6(5H)-yl-kar-bonyl)-3-chlorfenyl)-2-(2-pyridinyl)-benzamidu

P ř í k l a d 99

Příprava N-/4-(pyrido-/2,3-b//1,5/-benzoxazepin-6(5H)-yl-kar-bonyl)-3-chlorfenyl/-2-(3-pyridinyl)-benzamidu

P ř í k l a d 100

Příprava N-/4-(pyrido-/2,3-b//1,5/-benzoxazepin-6(5H)-yl-kar-bonyl)-2-chlorfenyl/-2-(4-pyridinyl)-benzamidu

P ř í k l a d 101

Příprava N-/4-(pyrido-/2,3-b//1,5/-benzoxazepin-6(5H)-yl-kar-bonyl)-3-chlorfenyl/-2-(3-furenyl)-benzamidu

P ř í k l a d 102

Příprava N-/4-(pyrido-/2,3-b//1,5/-benzoxazepin-6(5H)-yl-kar-bonyl)-3-methylfenyl//1,1'-bifenyl/-2-karboxamidu

P ř í k l a d 103

Příprava N-/4-(pyrido-/2,3-b//1,5/-benzoxazepin-6(5H)-yl-kar-bonyl)-3-methylfenyl/-2-(3-thienyl)-benzamidu

P ř í k l a d 104

Příprava N-/4-(pyrido-/2,3-b//1,5/-benzoxazepin-6(5H)-yl-kar-bonyl)-3-methylfenyl/-2-(2-pyridinyl)-benzamidu

P ř í k l a d 105

Příprava N-/4-(pyrido-/2,3-b//1,5/-benzoxazepin-6(5H)-yl-kar-bonyl)-3-methylfenyl/-2-(3-pyridinyl)-benzamidu

P ř í k l a d 106

Příprava N-/4-(pyrido-/2,3-b//1,5/-benzoxazepin-6(5H)-yl-kar-bonyl)-3-methylfenyl/-2-(4-pyridinyl)-benzamidu

## P ř í k l a d 107

Příprava N-/4-(pyrido-/2,3-b//1,5/-benzoxazepin-6(5H)-yl-kar-bonyl)-3-methylfenyl/-2-(2-furanyl)-benzamidu

## P ř í k l a d 108

Příprava N-/4-(pyrido-/2,3-b//1,5/-benzoxazepin-6(5H)-yl-kar-bonyl)-3,6-dimethylfenyl/-2-(2-thienyl)-benzamidu

Analogickým postupem, popsaným výše v Příkladu 67; lze připravit i sloučeniny, uvedené dále v Příkladech 109 až 129; u kterých nejsou uvedeny ani výtěžnosti; a ani žádné analytické, ani jiné doplňující údaje.

## P ř í k l a d 109

Příprava N-/4-(pyrido-/2,3-b//1,5/-benzoxazepin-6(5H)-yl-kar-bonyl)-3-fluor-6-methylfenyl//1,1'-bifenyl/-2-karboxamidu

## P ř í k l a d 110

Příprava N-/4-(pyrido-/2,3-b//1,5/-benzoxazepin-6(5H)-yl-kar-bonyl)-3,6-dichlorfenyl//1,1'-bifenyl/-2-karboxamidu

## P ř í k l a d 111

Příprava N-/4-(pyrido-/2,3-b//1,5/-benzoxazepin-6(5H)-yl-kar-bonyl)-3-fluorfenyl//1,1'-bifenyl/-2-karboxamidu

P ř í k l a d 112

Příprava N-/4-(pyrido-/2,3-b//1,5/-benzoxazepin-6(5H)-yl-kar-bonyl)-fenyl//1,1'-bifenyl/-2-karboxamidu

P ř í k l a d 113

Příprava N-/4-(pyrido-/2,3-b//1,5/-benzoxazepin-6(5H)-yl-kar-bonyl)-fenyl/-2-(2-thienyl)- benzamidu

P ř í k l a d 114

Příprava N-/4-(pyrido-/2,3-b//1,5/-benzoxazepin-6(5H)-yl-kar-bonyl)-fenyl/-2-(3-thienyl)-benzamidu

P ř í k l a d 115

Příprava N-/4-(pyrido-/2,3-b//1,5/-benzoxazepin-6(5H)-yl-kar-bonyl)-fenyl/-2-(2-thienyl)-benzamidu

P ř í k l a d 116

Příprava N-/4-(pyrido-/2,3-b//1,5/-benzoxazepin-6(5H)-yl-kar-bonyl)-3-fluorfenyl/-2-(2-thienyl)-benzamidu

P ř í k l a d 117

Příprava N-/4-(pyrido-/2,3-b//1,5/-benzoxazepin-6(5H)-yl-kar-bonyl)-fenyl/-2-(3-thienyl)-benzamidu

P ř í k l a d 118

Příprava N-/4-(pyrido-/2,3-b//1,5/-benzoxazepin-6(5H)-yl-kar-bonyl)-fenyl/-2-(2-furanyl)-benzamidu

P ř í k l a d 119

Příprava N-/4-(pyrido-/2,3-b//1,5/-benzoxazepin-6(5H)-yl-kar-bonyl)-fenyl/-2-(2-pyridinyl)-benzamidu

P ř í k l a d 120

Příprava N-/4-(pyrido-/2,3-b//1,5/-benzoxazepin-6(5H)-yl-kar-bonyl)-fenyl/-2-(3-pyridinyl)-benzamidu

P ř í k l a d 121

Příprava N-/4-(pyrido-/2,3-b//1,5/-benzoxazepin-6(5H)-yl-kar-bonyl)-fenyl/-2-(4-pyridinyl)-benzamidu

P ř í k l a d 122

Příprava N-/4-(pyrido-/2,3-b//1,5/-benzoxazepin-6(5H)-yl-kar-bonyl)-3-fluorfenyl/-2-(3-furanyl)-benzamidu

P ř í k l a d 123

Příprava N-/4-(pyrido-/2,3-b//1,5/-benzoxazepin-6(5H)-yl-kar-bonyl)-3-methyl-6-fluorfenyl-/1,1'-bifenyl/-2-karboxamidu

P ř í k l a d 124

Příprava N-/4-(pyrido-/2,3-b//1,5/-benzoxazepin-6(5H)-yl-kar-bonyl)-2-methylfenyl/-2-(2-furanyl)-benzamidu

P ř í k l a d 125

Příprava N-/4-(pyrido-/2,3-b/-/1,5/-benzoxazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-3-methylfenyl/-2-(3-furanyl)-benzamidu

P ř í k l a d 126

Příprava N-/4-(pyrido-/2,3-b/-/1,5/-benzoxazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-3,6-dimethylfenyl/-2-(3-pyridinyl)-benzamidu

P ř í k l a d 127

Příprava N-/4-(pyrido-/2,3-b//1,5/-benzoxazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-3,6-dichlorfenyl/-2-(4-pyridinyl)-benzamidu

P ř í k l a d 128

Příprava N-/4-(pyrido-/2,3-b//1,5/-benzoxazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-fenyl/-2-(3-furanyl)-benzamidu

P ř í k l a d 129

Příprava N-/4-(pyrido-/2,3-b//1,5/-benzoxazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-3-fluorfenyl/-2-(2-thienyl)-benzamidu

P ř í k l a d 130

Příprava N-/5-(pyrido-/2,3-b//1,4/-benzoxazepin-5(6H)-yl-karbonyl)-2-pyridinyl/-5-fluor-2-methylbenzamidu

Analogickým postupem, popsáným výše v rámci Příkladu 46; reaguje se 5,6-dihydropyrido-/2,3-b//1,4/-benzoxazepin( 1 mol);

s 2-/(2-methyl-5-fluorbenzoyl)-amino/-5-pyridinylkarbonylchloridem ( 1,0 mmol); v dichlormethanu; za přítomnosti N,N-diisopropylethylaminu ( 3,0 mmoly).

Získá se žádaný, v nadpise uvedený produkt, ve formě pevné látky; sklovitého charakteru.

#### P ř í k l a d 131

Příprava N-/5-(pyrido-/2,3-b//1,4/-benzoxazepin-5(6H)-yl-karbonyl)-2-pyridinyl//1,1'-bifenyl/-2-karboxamidu

Analogickým postupem, popsáným výše v rámci Příkladu 66; reaguje se 0,198 g 5,6-dihydropyrido-/2,3-b//1,4/-benzoxazepinu; s 0,404 g 6-/(/1,1'-bifenyl/-2-karbonyl)-amino/-pyridin-3-karbonylchloridem; v dichlormethanu; za přítomnosti 0,155 g N,N-diisopropylethylaminu.

Získá se žádaný, v nadpise uvedený produkt, ve formě pevné látky;

#### P ř í k l a d 132

Příprava N-/4-(pyrido-/2,3-b//1,4/-benzoxazepin-5(6H)-yl-karbonyl)-3-chlorfenyl-/1,1'-bifenyl/-2-karboxamidu

Analogickým postupem, popsáným výše v rámci Příkladu 66; reaguje se 0,198 g 5,6-dihydropyrido-/2,3-b//1,4/-benzoxazepinu; s 0,444 g 4-/(/1,1'-bifenyl/-2-karbonyl)-amino/-2-chlobenzoyl-



chloridem; v dichlormethanu; za přítomnosti N,N-diisopropyl-ethylaminu.

Získá se žádaný, v nadpise uvedený produkt; ve formě pevné látky.

### P ř í k l a d 133

Příprava N-4-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-fenyl-/1,1'-bifenyl/-2-karboxemidu

Ku směsi, připravené smícháním 10,55 g 6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-5(6H)-onu; ve 40,0 ml tetrahydrofurenu, se přidá 15,0 ml 10 molárního roztoku borandimethylsulfidu; v tetrahydrofuranu. Vzniklá reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 2,0 hodin; a poté se zahřívá za refluxu pod zpětným chladičem; v atmosféře argonu; po dobu 4,0 hodin.

Poté se přidá ku směsi dalších 40,0 ml tetrahydrofurenu, a směs se zahřívá za refluxu pod zpětným chladičem přes noc. Poté se ku ochlazené reakční směsi přidá 12,0 ml methanolu; a rozpouštědlo se odstraní.

Ku zbylému zbytku, se přidá 30,0 ml 2N roztoku hydroxidu sodného, a vzniklý roztok se zahřívá za refluxu pod zpětným chladičem; v atmosféře argonu; po dobu 2,0 hodin. Poté se směs vytřepe s ethylacetátem; a extrakt se promyje s 2N roztokem kyseliny citronové. Oddělená vodná fáze se zalkalizuje s 2N roztokem hydroxidu sodného, a poté se vytřepe s ethylacetátem. Extrakt se promyje postupně s vodou; a solankou; a následně se vysuší se síranem sodným.

Tento roztok se zfiltruje přes tenkou vrstvu křemičitanu hořečnatého, s obsahem vody, a získaný filtrát se zahustí do sucha.

Získá se 4,65 g hnědě zbarvené, pevné látky, která se přečistí chromatografií na silikagelu; a získá se pevná látka. Podíl ( 4,85 g) tohoto surového produktu se mechanicky zpracuje, a vyjme s etherem.

Získá se 2,68 g 6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepinu; ve formě pevné látky.

Směs, připravená smícháním 0,296 g 6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepinu; získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného stupně; 0,604 g 4-/(1,1'-bifenyl/-2-karbonyl)-amino/-benzoylchloridu; a 0,232 g N,N-diisopropylethylaminu; v 6,0 ml dichlormethanu, se míchá při teplotě místnosti, po dobu 1,50 hodiny. Poté se tato reakční směs nalije do vody; a vytřepe se s dichlormethanem. Extrakt se postupně promyje s vodou; nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného; s vodou; solankou, a následně se vysuší se sírenem sodným.

Takto připravený roztok se zfiltruje přes tenkou vrstvu křemičitanu hořečnatého, s obsahem vody, a filtrát se zehustí do sucha. Zbytek se přečistí přes silnou vrstvu silikagelu na destičkách, za použití směsi hexan : ethylacetát ( 1 : 2), jako elučního činidla.

Získaná pevná látka se překrystalizuje z ethylacetátu. Získá se žádaný, v nadpise uvedený produkt, ve formě bělavě zbarvené, krystalické látky.

Teplota tání : 220,0 - 221,0°C

P ř í k l a d 134

Příprava N-4-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-3-chlorfenyl//1,1'-bifenyl/-2-karboxemidu

Směs, připravená smícháním 0,197 g 6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepinu; 0,444 g 4-/(/1,1'-bifenyl/-2-karbonyl)-amino/-2-chlorbenzoylchloridu; a 0,155 g N,N-diisopropylethyl-aminu; v 8,0 ml dichlormethanu, se míchá při teplotě místnosti po dobu 1,50 hodiny. Poté se tato reakční směs nalije do vody, a vytřepe se s dichlormethanem. Získaný extrakt se promyje postupně s vodou; nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného; opět s vodou; a solankou; a následně se vysuší se síranem sodným. Takto připravený roztok se zfiltruje přes tenkou vrstvu křemičitanu hořečnatého, s obsahem vody, a filtrát se zahustí do sucha.

Zbytek se chromatografuje na silné vrstvě silkegelu, pomocí destiček, za použití směsi hexen : ethylacetát ( 1 : 2 ), jako elučního činidla.

Získá se 0,160 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu, ve formě pevné látky.

Teplota tání : 147,0 - 165,0°C

Analytické hodnocení sloučeniny :

Nalezeno : C 72,10; H 5,10; N 9,10; Cl 6,30 %

P ř í k l a d 135

Příprava N-/4-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-fenyl//1,1'-bifenyl/-2-karboxamidu.HCl

Do 50,0 ml bezvodého, a vychlazeného methanolu; se vhní po dobu 15,0 minut plynný chlorovodík. Poté se 25,0 ml takto připraveného, methanolickeho chlorovodíku; přidá ku 0,30 g N-/4-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-fenyl//1,1'-bifenyl/-2-karboxamidu; a takto připravená

reakční směs, se míchá při teplotě 0°C po dobu 0,50 hodiny; a poté se vytemperuje na teplotu místnosti.

Po odstranění rozpouštědla se pevný zbytek vysuší za vakuua; a získá se 0,31 g žádaného produktu, ve formě pevné látky.

Teplota tání : 195,0 - 210,0°C

Analogickým postupem, popsáným výše v rámci Příkladu 134; lze připravit reakcí 6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepinu, s příslušně substituovaným nebo nesubstituovaným /(arylkarbonyl)-amino/-benzoylchloridem; nebo s příslušným, substituovaným nebo nesubstituovaným /(arylkarbonyl)-amino/-pyridinylkarbonylchloridem, následují sloučeniny, uvedené v Příkladech 136, až 217;

P ř í k l a d 136

Příprava N-/4-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-3-chlorfenyl/-2-(2-thienyl)-benzamidu

P ř í k l a d 137

Příprava N-/4-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-3-chlorfenyl/-2-(3-thienyl)-benzamidu

P ř í k l a d 138

Příprava N-/4-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-3-chlor-6-methylfenyl/-2-(2-thienyl)-benzamidu

P ř í k l a d 139

Příprava N-/4-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-fenyl/-2-(2-thienyl)-benzamidu

P ř í k l a d 140

Příprava N-/-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-fenyl/-2-(3-thienyl)-benzamidu

P ř í k l a d 141

Příprava N-/4-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-3-methylfenyl/-2-(2-thienyl)-benzamidu

P ř í k l a d 142

Příprava N-/4-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-3,6-dimethylfenyl/-2-(2-thienyl)-benzamidu

P ř í k l a d 143

Příprava N-/4-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-3-methylfenyl//1,1'-bifenyl/-2-karboxamidu

P ř í k l a d 144

Příprava N-/4-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-3,6-dimethylfenyl//1,1'-bifenyl/-2-karboxamidu

P ř í k l a d 145

Příprava N-/4-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-3,6-dichlorfenyl//1,1'-bifenyl/-2-karboxamidu

P ř í k l a d 146

Příprava N-/4-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-3-methyl-6-chlorfenyl//1,1'-bifenyl/-2-karboxamidu

P ř í k l a d 147

Příprava N-/4-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-3-chlor-6-fluorfenyl/-(1,1'-bifenyl)-2-karboxamidu

P ř í k l a d 148

Příprava N-/4-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-2-methylfenyl/-/1,1'-bifenyl/-2-karboxamidu

P ř í k l a d 149

Příprava N-/4-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-2-chlorfenyl/-/1,1'-bifenyl/-2-karboxamidu

P ř í k l a d 150

Příprava N-/4-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-fenyl/-2-(2-pyridinyl)-benzamidu

P ř í k l a d 151

Příprava N-/4-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-fenyl/-2-(3-pyridinyl)-benzamidu

P ř í k l a d 152

Příprava N-/4-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-fenyl/-2-(4-pyridinyl)-benzamidu

P ř í k l a d 153

Příprava N-/4-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-3-chlorfenyl/-2-(2-pyridinyl)-benzamidu

P ř í k l a d 154

Příprava N-/4-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-3-chlorfenyl/-2-(3-pyridinyl)-benzamidu

P ř í k l a d 155

Příprava N-/4-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-3-chlorfenyl/-2-(4-pyridinyl)-benzamidu

P ř í k l a d 156

Příprava N-/4-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-3-methylfenyl/-2-(2-pyridinyl)-benzamidu

P ř í k l a d 157

Příprava N-/4-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-3-methylfenyl/-2-(3-pyridinyl)-benzamidu

P ř í k l a d 158

Příprava N-/4-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-3-methylfenyl/-2-(4-pyridinyl)-benzamidu

P ř í k l a d 159

Příprava N-/4-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-3-methyl-6-fluorfenyl/-2-(2-thienyl)-benzamidu

P ř í k l a d 160

Příprava N-/4-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-3,6-dimethylfenyl/-2-(2-pyridinyl)-benzamidu

P ř í k l a d 161

Příprava N-/4-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-3,6-dimethylfenyl/-2-(3-pyridinyl)-benzamidu

P ř í k l a d 162

Příprava N-/4-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-5,6-dimethylfenyl/-2-(4-pyridinyl)-benzamidu

P ř í k l a d 163

Příprava N-/4-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-fenyl/-2-methoxypyridin-3-karboxamidu

P ř í k l a d 164



Příprava N-/4-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-3-chlorfenyl)-2-methylthiopyridin-3-karboxamidu

P ř í k l a d 165

Příprava N-/4-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-3-methylfenyl/-2-methylpyridin-3-karboxamidu

P ř í k l a d 166

Příprava N-/4-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-3,6-dimethylfenyl/-2-methylpyridin-3-karboxamidu

P ř í k l a d 167

Příprava N-/4-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-fenyl/-2-methylpyridin-3-karboxamidu

P ř í k l a d 168

Příprava N-/4-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-3-chlorfenyl/-2-methylpyridin-3-karboxamidu

P ř í k l a d 169

Příprava N-/4-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-3-chlor-6-methylfenyl/-2-fluorpyridin-3-karboxamidu

P ř í k l a d 170

Příprava N-/4-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-3-chlorfenyl/-2-fluorpyridin-3-karboxamidu

P ř í k l a d 171

Příprava N-/4-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-2-methylfenyl/-2-chlorpyridin-3-karboxamidu

P ř í k l a d 172

Příprava N-/4-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-3,6-dimethylfenyl/-2-chlorpyridin-3-karboxamidu

P ř í k l a d 173

Příprava N-/4-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-fenyl/-3-methylpyridin-2-karboxamidu

P ř í k l a d 174

Příprava N-/4-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-3-chlorfenyl/-3-methylpyridin-2-karboxamidu

P ř í k l a d 175

Příprava N-/4-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-3-chlorfenyl/-2-chlorpyridin-3-karboxamidu

P ř í k l a d 176

Příprava N-/5-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karboxyl)-2-pyridinyl//1,1'-bifenyl/-2-karboxamidu

P ř í k l a d 177

Příprava N-/5-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karboxyl)-2-pyridinyl/-2-(2-thienyl)-benzamidu

P ř í k l a d 178

Příprava N-/5-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karboxyl)-2-pyridinyl/-2-(3-thienyl)-benzamidu

P ř í k l a d 179

Příprava N-/5-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karboxyl)-2-pyridinyl/-2-fluorbenzamidu

P ř í k l a d 180

Příprava N-/5-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karboxyl)-2-pyridinyl/-2-(2-pyridinyl)-benzamidu

P ř í k l a d 181

Příprava N-/5-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karboxyl)-2-pyridinyl/-2-(3-pyridinyl)-benzamidu

P ř í k l a d 182

Příprava N-/5-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karboxyl)-2-pyridinyl/-2-(4-pyridinyl)-benzamidu

P ř í k l a d 183

Příprava N-/5-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-2-pyridinyl/-2-(2-furanyl)-benzamidu

P ř í k l a d 184

Příprava N-/5-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-2-pyridinyl/-2-(3-furanyl)-benzamidu

P ř í k l a d 185

Příprava N-/5-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-2-pyridinyl/-3-chlorpyridin-2-karboxamidu

P ř í k l a d 186

Příprava N-/5-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-2-pyridinyl/-2-methylpyridin-3-karboxamidu

P ř í k l a d 187

Příprava N-/5-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-2-pyridinyl/-5-fluor-2-methylbenzamidu

P ř í k l a d 188

Příprava N-/5-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-2-pyridinyl/-2-chlorbenzamidu

P ř í k l a d 189

Příprava N-/5-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karboxyl)-2-pyridinyl/-2-chlor-5-fluorbenzamidu

P ř í k l a d 190

Příprava N-/5-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karboxyl)-2-pyridinyl/-2-methylbenzamidu

P ř í k l a d 191

Příprava N-/5-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karboxyl)-2-pyridinyl/-2,5-dimethylbenzamidu

P ř í k l a d 192

Příprava N-/5-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karboxyl)-2-pyridinyl/-2-chlor-4-fluorbenzamidu

P ř í k l a d 193

Příprava N-/5-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karboxyl)-2-pyridinyl/-2-chlor-6-fluorbenzamidu

P ř í k l a d 194

Příprava N-/5-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karboxyl)-2-pyridinyl/-2-methyl-3-fluorbenzamidu

P ř í k l a d 195

Příprava N-/5-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karboxyl)-2-pyridinyl/-2-hydroxybenzamidu

P ř í k l a d 196

Příprava N-/5-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karboxyl)-2-pyridinyl-2-acetyloxybenzamidů

P ř í k l a d 197

Příprava N-/5-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karboxyl)-2-pyridinyl/-2-aminobenzamidů

P ř í k l a d 198

Příprava N-/5-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karboxyl)-2-pyridinyl/-2-(methylamino)-benzamidů

P ř í k l a d 199

Příprava N-/5-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karboxyl)-2-pyridinyl/-2-(dimethylamino)-benzamidů

P ř í k l a d 200

Příprava N-/5-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karboxyl)-2-pyridinyl/-2-aminomethylbenzamidů

P ř í k l a d 201

Příprava N-/5-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karboxyl)-2-pyridinyl/-2-(diethylamino)-benzamidů

P ř í k l a d 202

Příprava N-/5-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-2-pyridinyl/-2-(dimethylaminomethyl)-benzamidu

P ř í k l a d 203

Příprava N-/5-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-2-pyridinyl/-2-(methylthio)-benzamidu

P ř í k l a d 204

Příprava N-/5-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-2-pyridinyl/-2-chlorpyridin-3-karboxamidu

P ř í k l a d 205

Příprava N-/5-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-2-pyridinyl/-2-fluorpyridin-3-karboxamidu

P ř í k l a d 206

Příprava N-/5-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-2-pyridinyl/-2-methoxypyridin-3-karboxamidu

P ř í k l a d 207

Příprava N-/5-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karbonyl)-2-pyridinyl/-2-methylthiopyridin-3-karboxamidu

P ř í k l a d 208

Příprava N-/5-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karboxyl)-2-pyridinyl/-2-aminopyridin-3-karboxamidu

P ř í k l a d 209

Příprava N-/5-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karboxyl)-2-pyridinyl/-2-methylamino-pyridin-3-karboxamidu

P ř í k l a d 210

Příprava N-/5-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karboxyl)-2-pyridinyl/-2-(dimethylamino)-pyridin-3-karboxamidu

P ř í k l a d 211

Příprava N-/5-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karboxyl)-2-pyridinyl)-thiofen-2-karboxamidu

P ř í k l a d 212

Příprava N-/5-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karboxyl)-2-pyridinyl)-thiofen-3-karboxamidu

P ř í k l a d 213

Příprava N-/5-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karboxyl)-2-pyridinyl/-furen-2-karboxamidu

P ř í k l a d 214



Příprava N-/5-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karboxyl)-2-pyridinyl/-2-methylthiofen-3-karboxamidu

P ř í k l a d 215

Příprava N-/5-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karboxyl)-2-pyridinyl/-3-methylthiofen-2-karboxamidu

P ř í k l a d 216

Příprava N-/5-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karboxyl)-2-pyridinyl/-2-chlorthiofen-3-karboxamidu

P ř í k l a d 217

Příprava N-/5-(6,11-dihydropyrido-/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-yl-karboxyl)-2-pyridinyl/-2-methylthiofen-3-karboxamidu

P ř í k l a d 218

Příprava N-/4-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karboxyl/-3-chlorfenyl/-/1,1'-bifenyl/-2-karboxamidu

Směs, připravená smícháním 0,196 g 5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepinu; 0,155 g N,N-diisopropylethyleminu; a 0,444 g 4-/(1,1'-bifenyl/-2-karboxyl)-amino/-2-chlorbenzoylchloridu; ve 12,0 ml dichlormethanu, se míchá při teplotě místnosti přes noc. Tato reakční směs se poté nalije do vody; a vytřepe se s dichlormethanem. Získaný extrakt se postupně promyje s 2N roztokem uhličitanu draselného; s vodou; se solenkou; a následně se vysuší se síranem sodným.

Roztok se zfiltruje přes tenkou vrstvu křemičitanu hořečnatého, s obsahem vody, a filtrát se zahustí do sucha.

Zbytek se mechanicky zpracuje a vyjme s etherem; a roz-pouštědlo se odstraní. Poté se získaný zbytek mechanicky zpra-cuje; a vyjme s dichlormethanem.

Získá se 0,31 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu, ve formě pevné látky.

Teplota tání : 158,0 - 184,0°C

Analytické hodnocení sloučeniny dle vzorce  $C_{33}H_{24}ClN_3O_2 \cdot 1/2 H_2O$ :

Nalezeno :: C 73,70; H 4,60; N 7,50; Cl 6,90 %

Analogickým postupem, popsáním výše v rámci Příkladu 218; lze připravit reakcí 5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e/-diazepinu; s příslušně substituovaným, nebo nesubstituovaným / (arylkarbo-nyl)-amino/-benzoylchloridem; nebo příslušeně substituovaným nebo nesubstituovaným / (arylkarbonyl)amino/-pyridinylkarbo-nylchloridem, následující sloučeniny, uvedené v Příkladech 219, až 300;

#### P ř í k l a d 219

Příprava N-/4-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-fenyl/-/1,1'-bifenyl/-2-karboxamidu

#### P ř í k l a d 220

Příprava N-/4-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-3-methylfenyl//1,1'-bifenyl/-2-karboxamidu

Příklad 221

Příprava N-/4-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-3,6-dimethylfenyl//1,1'-bifenyl/-2-karboxamidu

Příklad 222

Příprava N-/4-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-3-chlorfenyl/-2-(2-thienyl)-benzamidu

Příklad 223

Příprava N-/4-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-3-chlorfenyl/-2-(3-thienyl)-benzamidu

Příklad 224

Příprava N-/4-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-3-chlorfenyl/-2-(3-furanyl)-benzamidu

Příklad 225

Příprava N-/4-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-3-chlorfenyl/-2-(2-furanyl)-benzamidu

Příklad 226

Příprava N-/4-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-3-methylfenyl/-2-(2-thienyl)-benzamidu

Příklad 227

Příprava N-/4-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-3-methylfenyl/-2-(3-thienyl)-benzamidu

P ř í k l a d 228

Příprava N-/4-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-3-methylfenyl//1,1'-bifenyl/-2-karboxamidu

P ř í k l a d 229

Příprava N-/4-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-3,6-dimethylfenyl//1,1'-bifenyl/-2-karboxamidu

P ř í k l a d 230

Příprava N-/4-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-3-methyl-6-chlorfenyl//1,1'-bifenyl/-2-karboxamidu

P ř í k l a d 231

Příprava N-/4-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-3-chlor-6-fluorfenyl//1,1'-bifenyl/-2-karboxamidu

P ř í k l a d 232

Příprava N-/4-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-2-methylfenyl//1,1'-bifenyl/-2-karboxamidu

P ř í k l a d 233

Příprava N-/4-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-3-chlor-6-methylfenyl//1,1'-bifenyl/-2-karboxamidu

P ř í k l a d 234

Příprava N-/4-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-2-chlorfenyl//1,1'-bifenyl/-2-karboxamidu

P ř í k l a d 235

Příprava N-/4-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-fenyl/-2-(2-pyridinyl)-benzamidu

P ř í k l a d 236

Příprava N-/4-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-fenyl/-2-(3-pyridinyl)-benzamidu

P ř í k l a d 237

Příprava N-/4-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-fenyl/-2-(4-pyridinyl)-benzamidu

P ř í k l a d 238

Příprava N-/4-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-3-chlorfenyl/-2-(2-pyridinyl)-benzamidu

P ř í k l a d 239

Příprava N-/4-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-3-chlorfenyl/-2-(3-pyridinyl)-benzamidu

P ř í k l a d 240

Příprava N-/4-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-3-chlorfenyl/-2-(4-pyridinyl)-benzamidu

P ř í k l a d 241

Příprava N-/4-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-3-methylfenyl/-2-(2-pyridinyl)-benzamidu

P ř í k l a d 242

Příprava N-/4-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-3-methylfenyl/-2-(3-pyridinyl)-benzamidu

P ř í k l a d 243

Příprava N-/4-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-3-methylfenyl/-2-(4-pyridinyl)-benzamidu

P ř í k l a d 244

Příprava N-/4-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-3,6-dimethylfenyl/-2-(2-pyridinyl)-benzamidu

P ř í k l a d 245

Příprava N-/4-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-3,6-dimethylfenyl/-2-(3-pyridinyl)-benzamidu

P ř í k l a d 246

Příprava N-/4-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-3,6-dimethylfenyl/-2-(4-pyridinyl)-benzamidu

P ř í k l a d 247

Příprava N-/4-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-fenyl/-2-fenylmethyl)-benzamidu

P ř í k l a d 248

Příprava N-/4-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-fenyl/-2-(3-chlorfenylmethyl)-benzamidu

P ř í k l a d 249

Příprava N-/4-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-3-chlorfenyl/-2-(fenylmethyl)-benzamidu

P ř í k l a d 250

Příprava N-/4-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-3-chlorfenyl/-2-methoxypyridin-3-karboxamidu

P ř í k l a d 251

Příprava N-/4-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-3-chlorfenyl/-2-(methylthio)-pyridin-3-karboxamidu

P ř í k l a d 252

Příprava N-/4-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-3-methylfenyl/-2-methylpyridin-3-karboxamidu

P ř í k l a d 253

Příprava N-/4-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-3-methylfenyl/-3-methylpyridin-2-karboxamidu

P ř í k l a d 254

Příprava N-/4-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-3-methylfenyl/-2-chlorpyridin-3-karboxamidu

P ř í k l a d 255

Příprava N-/4-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-3,6-dimethylfenyl/-2-fluorpyridin-3-karboxamidu

P ř í k l a d 256

Příprava N-/4-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-3-methyl-6-chlorfenyl/-2-chlorpyridin-3-karboxamidu

P ř í k l a d 257

Příprava N-/5-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl//1,1'-bifenyl/-2-karboxamidu

Teplota tání : 280,0 - 285,0°C



P ř í k l a d 258

Příprava N-/5-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-2-(2-thienyl)-benzamidů

P ř í k l a d 259

Příprava N-/5-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-2-(3-thienyl)-benzamidů

P ř í k l a d 260

Příprava N-/5-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-2-(2-furanyl)-benzamidů

P ř í k l a d 261

Příprava N-/5-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-2-(2-pyridinyl)-benzamidů

P ř í k l a d 262

Příprava N-/5-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-2-(3-pyridinyl)-benzamidů

P ř í k l a d 263

Příprava N-/5-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-2-(4-pyridinyl)-benzamidů

P ř í k l a d 264

Příprava N-/5-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-2-(2-furanyl)-benzamidu

P ř í k l a d 265

Příprava N-/5-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-2-(3-furenyl)-benzamidu

P ř í k l a d 266

Příprava N-/5-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-2-methoxypyridin-6-karboxamidu

P ř í k l a d 267

Příprava N-/5-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-pyridin-3-karboxamidu

P ř í k l a d 268

Příprava N-/5-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-2-pyridikarboxamidu

P ř í k l a d 269

Příprava N-/5-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-2-methyl-5-fluorbenzamidu

P ř í k l a d 270

Příprava N-/5-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-2-chlorbenzamidu

P ř í k l a d 271

Příprava N-/5-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-2-chlor-5-fluorbenzamidů

P ř í k l a d 272

Příprava N-/5-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-2-methylbenzamidů

P ř í k l a d 273

Příprava N-/5-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-2,5-dimethylbenzamidů

P ř í k l a d 274

Příprava N-/5-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-2-chlor-4-fluorbenzamidů

P ř í k l a d 275

Příprava N-/5-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-2-chlor-6-fluorbenzamidů

P ř í k l a d 276

Příprava N-/5-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-2-methyl-3-fluorbenzamidů

P ř í k l a d 277

Příprava N-/5-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-2-hydroxybenzamidu

P ř í k l a d 278

Příprava N-/5-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-2-acetyloxybenzamidu

P ř í k l a d 279

Příprava N-/5-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-2-aminobenzamidu

P ř í k l a d 280

Příprava N-/5-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-2-(methylemino)-benzamidu

P ř í k l a d 281

Příprava N-/5-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-2-(aminomethyl)-benzamidu

P ř í k l a d 282

Příprava N-/5-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-2-(dimethylamino)-benzamidu

P ř í k l a d 283

Příprava N-/5-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-2-chlorpyridin-3-karboxamidu

P ř í k l a d 284

Příprava N-/5-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-2-fluorpyridin-3-karboxamidu

P ř í k l a d 285

Příprava N-/5-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-2-methoxypyridin-3-karboxamidu

P ř í k l a d 286

Příprava N-/5-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-2-(methylthio)-pyridin-3-karboxamidu

P ř í k l a d 287

Příprava N-/5-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-2-aminopyridin-3-karboxamidu

P ř í k l a d 288

Příprava N-/5-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-2-(methylamino)-pyridin-3-karboxamidu

P ř í k l a d 289

Příprava N-/5-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-(dimethylamino)-pyridin-3-karboxamidu

## P ř í k l a d 290

Příprava N-/5-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-2-methylthiofen-3-karboxamidu

## P ř í k l a d 300

Příprava N-/5-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-3-methylthiofen-2-karboxamidu

## P ř í k l a d 301

Příprava N-/4-/(6,11-dihydro-5H-dibenz-/b,e/-azepin-5-yl)-karbonyl/-fenyl/-/1,1'-bifenyl/-2-karboxamidu

Směs, připravená smícháním 6,11-dihydro-5H-dibenz-/b,e/-azepinu (0,195 g); a 0,41g 4-/(/1,1'-bifenyl/-2-karbonyl)-amino/-benzoylchloridu; a 0,155 g N,N-diisopropylethylaminu; ve 12,0 ml dichlormethanu; se míchá při teplotě místnosti po dobu 3,0 hodin. Poté se reakční směs nalije do vody; a vytřepe se s dichlormethanem. Extrakt se promyje postupně s vodou; nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného; opět s vodou; solankou; a vysuší se síranem sodným. Zmíněný extrakt se zfiltruje přes tenkou vrstvu křemičitanu hořečnatého, s obsahem vody, a filtrační koláč se promyje s dichlormethanem.

Filtrát se zahustí do sucha; a získá se 0,66 g; žlutě zbarveného pevného produktu, který se chromatografuje na destičkách silikagelu na silné vrstvě; za použití směsi hexan-ethylacetát (1,5 : 1); jako elučního činidla.

Získá se 0,165 g, ze směsi dichlormethan : ethylacetát; překrytalizovaného, žádaného, v nadpise uvedeného produktu, ve formě pevné, krystalické látky.

Teplota tání : 224,0 - 225,0°C

## P ř í k l a d 302

Příprava N-4-/(6,11-dihydro-5H-dibenz-/b,e/-azepin-5-yl)-karbonyl/-3-chlorfenyl/-/1,1'-bifenyl/-2-karboxamidu

Směs, připravená smícháním 0,195 g 6,11-dihydro-5H-dibenz-/b,e/-azepinu; 0,444 g 4-/(1,1'-bifenyl/-2-karbonyl/-amino/-2-chlorbenzoylchloridu; a 0,155 g N,N-diisopropylethylaminu, se míchá při teplotě místnosti, po dobu 3,0 hodin.

Poté se reakční směs nalije do vody; a vytřepe se dichlormethanem. Extrakt se promyje postupně s vodou; s nesyčeným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného; opět s vodou, a poté se solankou, a následně se vysuší se síranem sodným.

Po odstranění rozpouštědla z extraktu; se získaný zbytek chromatografuje na destičkách silikagelu chromatografie na silné vrstvě, za použití směsi hexan : ethylacetát (1,5-0,5); jako elučního činidla.

Získá se 0,32 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu, ve formě pevné, krystalické látky.

Teplota tání : 120,0 - 125,0°C

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 302; lze připravit reakcí 6,11-dihydro-5H-dibenz-/b,e/-azepinu; s příslušně substituovaným; nebo nesubstituovaným 4-/-arylkarbonyl)-amino/-benzoylchloridem; nebo příslušně substituovaným, nebo nesubstituovaným 6-/(arylkarbonyl)-amino/-pyridin-3-karbonylchloridem; následující sloučeniny, uvedené v Příkladech 303, až 351;

P ř í k l a d 303

Příprava N-/4-/(6,11-dihydro-5H-dibenz-/b,e/-azepin-5-yl)-  
karbonyl/-fenyl/-2-(2-thienyl)-benzamidů

P ř í k l a d 304

Příprava N-/4-/(6,11-dihydro-5H-dibenz-/b,e/-azepin-5-yl)-  
karbonyl/-fenyl/-2-(3-thienyl)-benzamidů

P ř í k l a d 305

Příprava N-/4-/(6,11-dihydro-5H-dibenz-/b,e/-azepin-5-yl)-  
karbonyl/-fenyl/-3,6-dichlorfenyl/-2-(2-thienyl)-benzamidů

P ř í k l a d 306

Příprava N-/4-/(6,11-dihydro-5H-dibenz-/b,e/-azepin-5-yl)-  
karbonyl/-3-chlorfenyl/-2-(2-thienyl)-benzamidů

P ř í k l a d 307

Příprava N-/4-/(6,11-dihydro-5H-dibenz-/b,e/-azepin-5-yl)-  
karbonyl/-3-chlorfenyl/-2-(3-thienyl)-benzamidů

P ř í k l a d 308

Příprava N-/4-/(6,11-dihydro-5H-dibenz-/b,e/-azepin-5-yl)-  
karbonyl/-3-chlor-6-methylfenyl/-2-(2-thienyl)-benzamidů

P ř í k l a d 309



Příprava N-/4-/(6,11-dihydro-5H-dibenz-/b,e/-azepin-5-yl)-  
karbonyl/-3-methylfenyl/-2-(2-thienyl)-benzamidu

P ř í k l a d 310

Příprava N-/4-/(6,11-dihydro-5H-dibenz-/b,e/-azepin-5-yl)-  
karbonyl/-3,6-dimethylfenyl/-2-(2-thienyl)-benzamidu

P ř í k l a d 311

Příprava N-/4-/(6,11-dihydro-5H-dibenz-/b,e/-azepin-5-yl)-  
karbonyl/-3-methylfenyl/-/1,1'-bifenyl/-2-karboxamidu

P ř í k l a d 312

Příprava N-/4-/(6,11-dihydro-5H-dibenz-/b,e/-azepin-5-yl)-  
karbonyl/-3,6-dimethylfenyl/-/1,1'-bifenyl/-2-karboxamidu

P ř í k l a d 313

Příprava N-/4-/(6,11-dihydro-5H-dibenz-/b,e/-azepin-5-yl)-  
karbonyl/-3-methyl-6-chlorfenyl/-/1,1'-bifenyl/-2-karboxamidu

P ř í k l a d 314

Příprava N-/4-/(6,11-dihydro-5H-dibenz-/b,e/-azepin-5-yl)-  
karbonyl/-3-chlor-6-methylfenyl/-/1,1'-bifenyl/-2-karboxamidu

P ř í k l a d 315

Příprava N-/4-/(6,11-dihydro-5H-dibenz-/b,e/-azepin-5-yl)-  
karbonyl/-3-methylfenyl/-/1,1'-bifenyl/-2-karboxamidu

## P ř í k l a d 316

Příprava N-/4-/(6,11-dihydro-5H-dibenz-/b,e/-azepin-5-yl)-  
karbonyl/-2-chlorfenyl/-/1,1'-bifenyl/-2-karboxamidu

## P ř í k l a d 317

Příprava N-/4-/(6,11-dihydro-5H-dibenz-/b,e/-azepin-5-yl)-  
karbonyl/-fenyl/-2-(2-pyridinyl)-benzamidu

## P ř í k l a d 318

Příprava N-/4-/(6,11-dihydro-5H-dibenz-/b,e/-azepin-5-yl)-  
karbonyl/-fenyl/-2-(3-pyridinyl)-benzamidu

## P ř í k l a d 319

Příprava N-/4-/(6,11-dihydro-5H-dibenz-/b,e/-azepin-5-yl)-  
karbonyl/-fenyl/-2-(4-pyridinyl)-benzamidu

## P ř í k l a d 320

Příprava N-/4-/(6,11-dihydro-5H-dibenz-/b,e/-azepin-5-yl)-  
karbonyl/-3-chlorfenyl/-2-(2-pyridinyl)-benzamidu

## P ř í k l a d 321

Příprava N-/4-/(6,11-dihydro-5H-dibenz-/b,e/-azepin-5-yl)-  
karbonyl/<sup>-3-</sup>chlorfenyl/-2-(3-pyridinyl)-benzamidu

## P ř í k l a d 322

Příprava N-/4-/(6,11-dihydro-5H-dibenz-/b,e/-azepin-5-yl)-  
karbonyl/-3-methylfenyl/-2-(2-pyridinyl)-benzamidu

P ř í k l a d 323

Příprava N-/4-/(6,11-dihydro-5H-dibenz-/b,e/-azepin-5-yl)-  
karbonyl/-3-methylfenyl/-2-(3-pyridinyl)-benzamidu

P ř í k l a d 324

Příprava N-/4-/(6,11-dihydro-5H-dibenz-/b,e/-azepin-5-yl)-  
karbonyl/-3,6-dimethylfenyl/-2-(2-pyridinyl)-benzamidu

P ř í k l a d 325

Příprava N-/4-/(6,11-dihydro-5H-dibenz-/b,e/-azepin-5-yl)-  
karbonyl/-3,6-dimethylfenyl/-2-(3-pyridinyl)-benzamidu

P ř í k l a d 326

Příprava N-/4-/(6,11-dihydro-5H-dibenz-/b,e/-azepin-5-yl)-  
karbonyl/-3,6-dimethylfenyl/-2-(4-pyridinyl)-benzamidu

P ř í k l a d 327

Příprava N-/4-/(6,11-dihydro-5H-dibenz-/b,e/-azepin-5-yl)-  
karbonyl/-3-chlorfenyl/-3'-methylthio-1,1'-bifenyl/-2-karbox-  
amidu

P ř í k l a d 328

Příprava N-/4-/(6,11-dihydro-5H-dibenz-/b,e/-azepin-5-yl)-  
karbonyl/-3-chlorfenyl/-/3'-methoxy-1,1'-bifenyl/-2-karboxamidu

P ř í k l a d 329

Příprava N-/4-/(6,11-dihydro-5H-dibenz-/b,e/-azepin-5-yl)-  
karbonyl/-fenyl/-/4'-dimethylamino-1,1'-bifenyl/-2-karboxamidu

P ř í k l a d 330

Příprava N-/4-/(6,11-dihydro-5H-dibenz-/b,e/-azepin-5-yl)-  
karbonyl/-3-methylfenyl/-/3'-chlor-1,1'-bifenyl/-2-karboxamidu

P ř í k l a d 331

Příprava N-/4-/(6,11-dihydro-5H-dibenz-/b,e/-azepin-5-yl)-  
karbonyl/-3-chlorfenyl/-2-(3-furanyl)-benzamidu

P ř í k l a d 332

Příprava N-/4-/(6,11-dihydro-5H-dibenz-/b,e/-azepin-5-yl)-  
karbonyl/-fenyl/-2-(2-furanyl)-benzamidu

P ř í k l a d 333

Příprava N-/4-/(6,11-dihydro-5H-dibenz-/b,e/-azepin-5-yl)-  
karbonyl/-fenyl/-/3'-chlor-1,1'-bifenyl/-2-karboxamidu

P ř í k l a d 334

Příprava N-/4-/(6,11-dihydro-5H-dibenz-/b,e/-azepin-5-yl)-  
karbonyl/-3-chlorfenyl/-/3'-chlor-1,1'-bifenyl/-2-karboxamidu

## P ř í k l a d 335

Příprava N-/4-/(6,11-dihydro-5H-dibenz-/b,e/-azepin-5-yl)-  
karbonyl/-3-methylfenyl/-/3'-chlor-1,1'-bifenyl/-2-karboxamidu

## P ř í k l a d 336

Příprava N-/4-/(6,11-dihydro-5H-dibenz-/b,e/-azepin-5-yl)-  
karbonyl/-2-pyridinyl /-/3'-chlor-1,1'-bifenyl/-2-karboxamidu

## P ř í k l a d 337

Příprava N-/4-/(6,11-dihydro-5H-dibenz-/b,e/-azepin-5-yl)-  
karbonyl/-3-chlorfenyl/-/4'-fluor-1,1'-bifenyl/-2-karboxamidu

## P ř í k l a d 338

Příprava N-/4-/(6,11-dihydro-5H-dibenz-/b,e/-azepin-5-yl)-  
karbonyl/-2-pyridinyl/-2-chlorpyridin-3-karboxamidu

## P ř í k l a d 339

Příprava N-/4-/(6,11-dihydro-5H-dibenz-/b,e/-azepin-5-yl)-  
karbonyl/-2-pyridinyl/-2-fluorpyridin-3-karboxamidu

## P ř í k l a d 340

Příprava N-/4-/(6,11-dihydro-5H-dibenz-/b,e/-azepin-5-yl)-  
karbonyl/-2-pyridinyl/-2-aminopyridin-3-karboxamidu

## P ř í k l a d 341

Příprava N-/5-/(6,11-dihydro-5H-dibenz-/b,e/-azepin-5-yl)-  
karbonyl/-2-pyridinyl/-2-(methylemino)-pyridin-3-karboxamidu

P ř í k l a d 342

Příprava N-/5-/(6,11-dihydro-5H-dibenz-/b,e/-azepin-5-yl)-  
karbonyl/-2-pyridinyl/-2-(dimethylamino)-pyridin-3-karboxamidu

P ř í k l a d 343

Příprava N-/5-/(6,11-dihydro-5H-dibenz-/b,e/-azepin-5-yl)-  
karbonyl/-2-pyridinyl/-4-methylthiofen-2-karboxamidu

P ř í k l a d 344

Příprava N-/5-/(6,11-dihydro-5H-dibenz-/b,e/-azepin-5-yl)-  
karbonyl/-2-pyridinyl/-2-methylthi<sup>o</sup>fen-3-karboxamidu

P ř í k l a d 345

Příprava N-/5-/(6,11-dihydro-5H-dibenz-/b,e/-azepin-5-yl)-  
karbonyl/-2-pyridinyl/-2-chlorbenzamidu

P ř í k l a d 346

Příprava N-/5-/(6,11-dihydro-5H-dibenz-/b,e/-azepin-5-yl)-  
karbonyl/-2-pyridinyl/-2-chlor-5-fluorbenzamidu

P ř í k l a d 347

Příprava N-/5-/(6,11-dihydro-5H-dibenz-/b,e/-azepin-5-yl)-  
karbonyl/-2-pyridinyl/-2-chlor-6-fluorbenzamidu

## P ř í k l a d 348

Příprava N-/5-/(6,11-dihydro-5H-dibenz-/b,e/-azepin-5-yl)-  
karbonyl/-2-pyridinyl/-2-methyl-3-fluorbenzamidu

## P ř í k l a d 349

Příprava N-/5-/(6,11-dihydro-5H-dibenz-/b,e/-azepin-5-yl)-  
karbonyl/-2-pyridinyl/-2-(methylamino)-benzamidu

## P ř í k l a d 350

Příprava N-/5-/(6,11-dihydro-5H-dibenz-/b,e/-azepin-5-yl)-  
karbonyl/-2-pyridinyl/-2-hydroxybenzamidu

## P ř í k l a d 351

Příprava N-/5-/(6,11-dihydro-5H-dibenz-/b,e/-azepin-5-yl)-  
karbonyl/-2-pyridinyl/-2-(aminomethyl)-benzamidu

## P ř í k l a d 352

Příprava N-/5-/(6,11-dihydro-5H-pyrido-/2,3-b//1,4-benzodiazepin-5-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-5-fluor-2-methylbenzamidu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 1; reaguje se 6,11-dihydro-5H-pyrido-/2,3-b//1,4/-benzodiazepin (2,0 mmoly); s 2,10 mmoly 6-((5-fluor-2-methylbenzoyl)-amino/-pyridin-3-karbonylchloridů; za přítomnosti 4,0 mmolů triethylaminu; v dichlormethanu;

Získá se žádaný, v nadpise uvedený produkt, ve formě pevné látky.

Teplota tání : 102,0 - 104,0°C

P ř í k l a d 353

Příprava N-4-/(6,11-dihydro-5H-pyrido-/2,3-b//1,4/-benzodiazepin-5-yl)-karbonyl/-3-chlorfenyl/-/1,1'-bifenyl/-2-karboxemidu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 134; reaguje se 6,11-dihydro-5H-pyrido-/2,3-b//1,4/-benzodiazepin (0,197 g); s 0,444 g 4-/(1,1'-bifenyl/-2-karbonyl)-amino/-2-chlorbenzoylchloridem; za přítomnosti 0,155 g N,N-diisopropylethylaminu; v 12,0 ml dichlormethanu.

Získá se žádaný, v nadpise uvedený produkt.

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 352; lze připravit reakcí 6,11-dihydro-5H-pyrido-/2,3-b//1,4/-benzodiazepinu; s příslušně substituovaným; nebo nesubstituovaným 4-/(arylkarbonyl)-amino/-benzoylchloridem; nebo příslušně substituovaným, nebo nesubstituovaným 6-/(arylkarbonyl)-amino/-pyridin-3-karbonylchloridem, následující sloučeniny, uvedené v Příkladech 354; až 395.

P ř í k l a d 354



Příprava N-/4-/(6,11-dihydro-5H-pyrido-/2,3-b//1,4/-benzodiazepin-5-yl)-karbonyl/-fenyl/-/1,1'-bifenyl/-2-karboxamidu

P ř í k l a d 355

Příprava N-/4-/(6,11-dihydro-5H-pyrido-/2,3-b//1,4/-benzodiazepin-5-yl)-karbonyl/-fenyl/-2-(2-thienyl)-benzamidu

P ř í k l a d 356

Příprava N-/4-/(6,11-dihydro-5H-pyrido-/2,3-b//1,4/-benzodiazepin-5-yl)-karbonyl/-3-methylfenyl/-/1,1'-bifenyl/-2-karboxamidu

P ř í k l a d 357

Příprava N-/4-/(6,11-dihydro-5H-pyrido-/2,3-b//1,4/-benzodiazepin-5-yl)-karbonyl/-3-methyl-6-chlorfenyl/-/1,1'-bifenyl/-2-karboxamidu

P ř í k l a d 358

Příprava N-/4-/(6,11-dihydro-5H-pyrido-/2,3-b//1,4/-benzodiazepin-5-yl)-karbonyl/-3,6-dimethylfenyl/-/1,1'-bifenyl/-2-karboxamidu

P ř í k l a d 359

Příprava N-/4-/(6,11-dihydro-5H-pyrido-/2,3-b//1,4/-benzodiazepin-5-yl)-karbonyl/-3-methylfenyl/-2-(2-thienyl)-benzamidu

P ř í k l a d 360

Příprava N-/4-/(6,11-dihydro-5H-pyrido-/2,3-b//1,4/-benzodiazepin-5-yl)-karbonyl/-3-chlorfenyl/-2-(2-thienyl)-benzamidu

P ř í k l a d 361

Příprava N-/4-/(6,11-dihydro-5H-pyrido-/2,3-b//1,4/-benzodiazepin-5-yl)-karbonyl/-fenyl/-2-(2-pyridinyl)-benzamidu

P ř í k l a d 362

Příprava N-/4-/(6,11-dihydro-5H-pyrido-/2,3-b//1,4/-benzodiazepin-5-yl)-karbonyl/-fenyl/-2-(3-pyridinyl)-benzamidu

P ř í k l a d 363

Příprava N-/4-/(6,11-dihydro-5H-pyrido-/2,3-b//1,4/-benzodiazepin-5-yl)-karbonyl/-3-chlorfenyl/-2-(2-pyridinyl)-benzamidu

P ř í k l a d 364

Příprava N-/4-/(6,11-dihydro-5H-pyrido-/2,3-b//1,4/-benzodiazepin-5-yl)-karbonyl/-3-chlorfenyl/-2-(3-pyridinyl)-benzamidu

P ř í k l a d 365

Příprava N-/4-/(6,11-dihydro-5H-pyrido-/2,3-b//1,4/-benzodiazepin-5-yl)-karbonyl/-3-methylfenyl/-2-(2-pyridinyl)-benzamidu

P ř í k l a d 366

Příprava N-/4-/(6,11-dihydro-5H-pyrido-/2,3-b//1,4/-benzodiazepin-5-yl)-karbonyl/-3,6-dimethylfenyl/-2-(3-pyridinyl)-benzamidu

## P ř í k l a d 367

Příprava N-/4-/(6,11-dihydro-5H-pyrido-/2,3-b//1,4/-benzodiazepin-5-yl)-karbonyl/-fenyl/-2-(4-pyridinyl)-benzamidu

## P ř í k l a d 368

Příprava N-/4-/(6,11-dihydro-5H-pyrido-/2,3-b//1,4/-benzodiazepin-5-yl)-karbonyl/-fenyl/-2-chlorpyridin-3-karboxamidu

## P ř í k l a d 369

Příprava N-/4-/(6,11-dihydro-5H-pyrido-/2,3-b//1,4/-benzodiazepin-5-yl)-karbonyl/-fenyl/-2-fluorpyridin-3-karboxamidu

## P ř í k l a d 370

Příprava N-/4-/(6,11-dihydro-5H-pyrido-/2,3-b//1,4/-benzodiazepin-5-yl)-karbonyl/-3-chlorfenyl/-2-chlorpyridin-3-karboxamidu

## P ř í k l a d 371

Příprava N-/4-/(6,11-dihydro-5H-pyrido-/2,3-b//1,4/-benzodiazepin-5-yl)-karbonyl/-fenyl/-2-methoxypyridin-3-karboxamidu

## P ř í k l a d 372

Příprava N-/4-/(6,11-dihydro-5H-pyrido-/2,3-b//1,4/-benzodiazepin-5-yl)-karbonyl/-3-methylfenyl/-2-(methylthio)-pyridin-3-karboxamidu

## P ř í k l a d 373

Příprava N-/4-/(6,11-dihydro-5H-pyrido-/2,3-b//1,4/-benzodiazepin-5-yl)-karbonyl/-3-methylfenyl/-2-chlorpyridin-3-karboxamidu

P ř í k l a d 374

Příprava N-/4-/(6,11-dihydro-5H-pyrido-/2,3-b//1,4/-benzodiazepin-5-yl)-karbonyl/-fenyl/-2-aminopyridin-3-karboxamidu

P ř í k l a d 375

Příprava N-/5-/(6,11-dihydro-5H-pyrido-/2,3-b//1,4/-benzodiazepin-5-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-/1,1'-bifenyl/-2-karboxamidu

P ř í k l a d 376

Příprava N-/5-/(6,11-dihydro-5H-pyrido-/2,3-b//1,4/-benzodiazepin-5-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-2-(2-thienyl)-benzamidu

P ř í k l a d 377

Příprava N-/5-/(6,11-dihydro-5H-pyrido-/2,3-b//1,4/-benzodiazepin-5-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-2-(3-thienyl)-benzamidu

P ř í k l a d 378

Příprava N-/5-/(6,11-dihydro-5H-pyrido-/2,3-b//1,4/-benzodiazepin-5-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-2-(2-pyridinyl)-benzamidu

P ř í k l a d 379

Příprava N-/5-/(6,11-dihydro-5H-pyrido-/2,3-b//1,4/-benzodiazepin-5-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-2-(3-pyridinyl)-benzamidu

P ř í k l a d 380

Příprava N-/5-/(6,11-dihydro-5H-pyrido-/2,3-b//1,4/-benzodiazepin-5-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-2-(4-pyridinyl)-benzamidu

P ř í k l a d 381

Příprava N-/5-/(6,11-dihydro-5H-pyrido-/2,3-b//1,4/-benzodiazepin-5-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-2-(2-furanyl)-benzamidu

P ř í k l a d 382

Příprava N-/5-/(6,11-dihydro-5H-pyrido-/2,3-b//1,4/-benzodiazepin-5-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-2-(3-furanyl)-benzamidu

P ř í k l a d 383

Příprava N-/5-/(6,11-dihydro-5H-pyrido-/2,3-b//1,4/-benzodiazepin-5-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-2-chlorbenzamidu

P ř í k l a d 384

Příprava N-/5-/(6,11-dihydro-5H-pyrido-/2,3-b//1,4/-benzodiazepin-5-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-2-chlor-5-fluorbenzamidu

P ř í k l a d 385

Příprava N-/5-/(6,11-dihydro-5H-pyrido-/2,3-b//1,4/-benzodiazepin-5-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-2,5-dimethylbenzamidu

P ř í k l a d 386

Příprava N-/5-/(6,11-dihydro-5H-pyrido-/2,3-b//1,4/-benzodiazepin-5-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-2-chlor-6-fluorbenzamidu

P ř í k l a d 387

Příprava N-/5-/(6,11-dihydro-5H-pyrido-/2,3-b//1,4/-benzodiazepin-5-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-2-methyl-3-fluorbenzamidu

P ř í k l a d 388

Příprava N-/5-/(6,11-dihydro-5H-pyrido-/2,3-b//1,4/-benzodiazepin-5-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-2-hydroxybenzamidu

P ř í k l a d 389

Příprava N-/5-/(6,11-dihydro-5H-pyrido-/2,3-b//1,4/-benzodiazepin-5-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-2-aminobenzamidu

P ř í k l a d 390

Příprava N-/5-/(6,11-dihydro-5H-pyrido-/2,3-b//1,4/-benzodiazepin-5-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-2-(methylamino)-benzamidu

P ř í k l a d 391

Příprava N-/5-/(6,11-dihydro-5H-pyrido-/2,3-b//1,4/-benzodiazepin-5-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-2-(dimethylamino)-benzamidu

P ř í k l a d 392

Příprava N-/5-/(6,11-dihydro-5H-pyrido-/2,3-b//1,4/-benzodiazepin-5-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-2-chlorpyridin-3-karboxamidu

P ř í k l a d 393

Příprava N-/5-/(6,11-dihydro-5H-pyrido-/2,3-b//1,4/-benzodiazepin-5-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-2-(dimethylamino)-pyridin-3-karboxamidu

P ř í k l a d 394

Příprava N-/5-/(6,11-dihydro-5H-pyrido-/2,3-b//1,4/-benzodiazepin-5-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-2-methylthiofen-3-karboxamidu

P ř í k l a d 395

Příprava N-/5-/(6,11-dihydro-5H-pyrido-/2,3-b//1,4/-benzodiazepin-5-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-3-methylthiofen-2-karboxamidu

P ř í k l a d 396

Příprava N-/4-/(4,5-dihydropyrazol-/4,3-d//1/-benzazepin-4-yl-6-(1H)-yl)-karbonyl/-fenyl//1,1'-bifenyl/-2-karboxamidu

Směs, připravená smícháním 0,278 g 4,5-dihydropyrazol-/4,3-d//1/-benzazepinu; 1,11 g 4-/(1,1'-bifenyl/-2-karbonyl)-amino/-benzoylchloridu; a 0,426 g N,N-diisopropylethylaminu; ve 12,0 ml směsi dichlormethan : tetrahydrofuran ( 1 : 1); se míchá při teplotě místnosti přes noc. Poté se tato reakční směs nalije do vody; a vytřepe se s dichlormethanem. Extrakt se promyje postupně s 2N roztokem uhličitanu sodného; s vodou; a solankou, a vysuší se se síranem sodným.

Po odstranění rozpouštědla z extraktu za vakua, získá se 1,45 g pevné látky, ku které se přidá 25,0 ml směsi methanol : tetrahydrofuran ( 1 : 1); a ku této směsi se přidá 2,78 ml 2N roztoku hydroxidu sodného.

Takto, připravená reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 3,50 hodiny. Po odstranění rozpouštědla ze směsi za vakua; se ku získanému zbytku přidá voda; a tato směs se vytřepe s dichlormethanem. Extrakt se promyje postupně s vodou; 0,5N roztokem kyseliny citronové; opět s vodou, a poté se solankou; a extrakt se vysuší se síranem sodným.

Tento roztok se prolije přes tenkou vrstvu křemičitanu hořečnatého, s obsahem vody, a filtrát se zahustí do sucha. Zbytek (0,95 g) se mechanicky zpracuje, a vyjme se směsí ether : dichlormethan.

Získá se 0,17 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu, ve formě pevné, krystalické látky.

Teplota tání : 255,0 - 260,0°C

Analytické hodnocení sloučeniny dle vzorce  $C_{31}H_{24}N_4O_2 \cdot 1/2H_2O$ :

Nalezeno : C 75,90; H 5,10; N 10,80 %

#### P ř í k l a d 397

Příprava N-4-/(4,5-dihydropyrezol-4,3-d//1/-benzazepin-6-(1H)-yl)-karbonyl/-3-chlorfenyl/-/1,1'-bifenyl/-2-karboxamidu

Směs, připravená smícháním 0,185 g 4,5-dihydropyrezol-4,3-d//1/-benzazepinu; 0,814 g 4-/(1,1'-bifenyl/-2-karbonyl)-amino/-chlorbenzoylchloridů; a 0,284 g N,N-diisopropylethylaminu; ve 9,0 ml směsi dichlormethan : tetrahydrofuran (1 : 1), se míchá při teplotě místnosti přes noc. Tato reakční směs se nalije do vody; a vytřepe se s dichlormethanem. Získaný extrakt se promyje s 2N roztokem hydroxidu sodného; poté s vodou, a se solankou, a následně se vysuší síranem sodným.

Po odstranění rozpouštědla za vakua; se získá 0,99 g



zbytku, ve formě pevné látky, ku kterému se přidá, po smíchání s 15,0 ml směsí methanol : tetrahydrofuran ( 1 : 1); 1,75 ml 2N roztoku hydroxidu sodného; a tato reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 2,0 hodin.

Po odstranění těkavých složek za vakua; se směs vytřepe s chloroformem; a získaný extrakt se postupně promyje s 1N roztokem kyseliny citronové; s vodou; a solankou, a následně se vysuší se síranem sodným.

Poté se tento roztok zfiltruje přes tenkou vrstvu křemičitanu hořečnatého, s obsahem vody, a získaný filtrát se zahustí do sucha. Zbytek( 0,76 g) se chromatografuje na destičkách se silicovou vrstvou silikagelu, za použití směsi hexan : ethylacetát ( 1 : 2), jako elučního činidla.

Získá se 0,37 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu, ve formě bíle zbarvené, pevné látky.

Teplota tání : 172,0 - 202,0°C

Analytické hodnocení sloučeniny, ve formě 1/2 hydrátu:

Nalezeno : C 70,10; H 5,00; N 9,80; Cl 6,40 %

#### P ř í k l a d 398

Příprava N-5-(4,5-dihydropyrazol-4,3-d//1/-benzazepin-6-(1H)-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-/1,1'-bifenyl/-2-karboxamidu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 396; reaguje se 0,10 mmolu 4,5-dihydropyrazol-4,3-d//1/-benzazepinu; s 0,21 mmoly 6-(/1,1'-bifenyl/-2-karbonyl)-amino/-pyridin-3-karbonylchloridu.

Získá se (-po rekrystalizaci ze směsi ethylacetát : hexan); žádaný, v nadpise uvedený produkt, ve formě slabě hnědě zbarve-

né, pevné látky,

Teplota tání : 228,0 - 234,0°C ( ve formě bílé zbarvených)  
krystalů

P ř í k l a d 399

Příprava N-5-(4,5-dihydropyrazol-4,3-d//1/-benzazepin-6-(1H)-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-5-fluor-2-methylbenzamidu

Analogickým postupem popsaným výše v rámci Příkladu 396; reaguje se 0,10 mmolu 4,5-dehydropyrazol-4,3-d//1/-benzazepinu; s 0,21 mmoly 6-(5-fluor-2-methylbenzoyl)-amino/-2-pyridin-3-karbonylchloridu.

Získá se žádaný, v nadpise uvedený produkt; ve formě hnědě zbarvené, pevné látky (0,15 g).

Teplota tání : 126,0 - 176,0°C

Hmotnostní spektroskopie (FAB): 442,0(M<sup>+</sup>+H).

P ř í k l a d 400

Příprava N-5-(4H-thien-3,4-b//1,5/-benzodiazepin-9(10H)-yl-2-pyridinyl/-5-fluor-2-methylbenzamidu

Analogickým postupem, popsaným v odborném časopise J. Med. Chem.; 22,725(1979), připadá se 9,10-dihydro-4H-thien-3,4-b//1,5/-benzodiazepin-10(9H)-on.

Výše zmíněný meziprodukt ( 4,80 g ) , se rozpustí, za použití atmosféry dusíku, v tetrahydrofuranu ; a k romuto roztoku se přidá po částech, za stálého míchání, 4,20 g tetrahydroli-nitenu lithného. Vzniklá reakční směs se zahřívá za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 18,0 hodin, a poté se smíchá, s vo-dou, přidávanou po kapkách. Poté se směs vytřepe s chloroformem, a získaný extrakt se zfiltruje přes infuzórovou hlinku.

Organická vrstva se promyje se 200,0 ml vody; a vysuší se se síranem sodným, a rozpouštědlo se odstraní.

Zbytek, ve formě látky olejovité konzistence, se chromato-grafuje na destičkách opatřených silnou vrstvou silikagelu; za použití chloroformu, jako elučního činidla.

Získá se 1,20 g 9,10-dihydro-4H-thien-/3,4-b//1,5/-benzo-diazepinu, ve formě pevné látky.

Výše zmíněná látka, připravená v předcházejícím stupni ( 0,50 g ) se reaguje s 1,06 g 6-/(5-fluor-2-methylbenzoyl)-amino/-pyridin-3-karbonylchloridem. hydrochloridem; v dichlormethanu, který obsahuje 7,0 ml N.N-diisopropylethylaminu.

Tato reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 16,0 hodin, a poté se promyje postupně s vodou; 1N roztokem ky-seliny chlorovodíkové; nasyceným vodným roztokem hydrógenuhlí-čitanu sodného; opět s vodou, a nakonec se vysuší se síranem sod-ným.

Po odstranění rozpouštědla se zbytek přečistí chromato-grafií na silikagelu; za použití směsi ethylacetát : hexan, (1 : 3); jako elučního činidla.

Získá se 1,10 g žádaného, v nădpise uvedeného produktu, ve formě pevné látky.

Teplota tání : 89,0 - 92,0°C

Příprava N-/4-(4H-thien-/3,4-b//1,5/-benzodiazepin-9(10H)-yl)-fenyyl/-/1,1'-bifenyyl/-2-karboxamidu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 400; reaguje se 9,10-dihydro-4H-thien-/3,4-b//1,5/-benzodiazepin; s 4-/(/1,1'-bifenyyl/-2-karbonyl)-amino/-benzoylchloridem.

Získá se žádaný, v nadpise uvedený produkt.

#### P ř í k l a d 402

Příprava N-/4-(4H-thien-/3,4-b//1,5/-benzodiazepin-9(10H)-yl)-3-chlorfenyyl/-/1,1'-bifenyyl/-2-karboxamidu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 400; reaguje se 9,10-dihydro-4H-thien-/3,4-b//1,5/-benzodiazepin; s 4-/(/1,1'-bifenyyl/-2-karbonyl)-amino/-2-chlorbenzoylchloridem.

Získá se žádaný, v nadpise uvedený produkt.

#### P ř í k l a d 403

Příprava N-/5-(4H-thien-/3,4-b//1,5/-benzodiazepin-9(10H)-yl)-2-pyridinyl/-/1,1'-bifenyyl/-2-karboxamidu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 400; reaguje se 9,10-dihydro-4H-thien-/3,4-b//1,5/-benzodiazepin; s

6-/(1,1'-bifenyl/-2-karbonyl)-amino/-pyridin-3-karbonylchloridem.

Získá se žádaný, v nadpise uvedený produkt,

#### P ř í k l a d 404

Příprava 5,11-dihydro-4-(2-thienyl)-benzoyl-10H-dibenz-*b,e*-1,4/-diazepinu

Směs, připravená smícháním 3,0 g kyseliny 4-(2-thienyl)-benzoové; a 30,0 ml sulfonylchloridu, se zahřívá za refluxu pod zpětným chladičem, po dobu 45,0 minut.

Po odstranění rozpouštědla se zbytek rozpustí v tetrachlormethanu; a po odstranění rozpouštědla za vakua (2x), se získá 4-(2-thienyl)-benzoylchlorid.

Ku vychlazenému roztoku (na teplotu 0°C); připravenému rozpuštěním 2,0 g 5,11-dihydro-10H-dibenz-*b,e*-1,4/-diazepinu; a 7,0 ml *N,N*-diisopropylethylaminu; ve 30,0 ml dichlormethanu, se přidá po kapkách roztok, připravený rozpuštěním 3,15 g 4-(2-thienyl)-benzoylchloridu, ve 30,0 ml dichlormethanu. Tato reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 16,0 hodin; a poté se naředí se 50,0 ml chloroformu. Takto připravený roztok se promyje vždy se 30,0 ml vody; 2N roztokem kyseliny chlorovodíkové; nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného; a vodou; a poté se vysuší se sírenem sodným.

Po odstranění rozpouštědla za vakua se zbytek (3,10 g) chromatografuje na sloupci se silikagelem; za použití směsi hexan : ethylacetát (2 : 1), jako elučního činidla.

Získá se 1,80 g žádaného, v nadpise uvedeného produktu, ve formě pevné látky.

Teplota tání : 114,0 - 116,0°C

P ř í k l a d 405

Příprava 5,11-dihydro-10-/4-(3-thienyl)-benzoyl/-10H-dibenz-  
/b,e/-/1,4/-diazepinu

Ku směsi, připravené smícháním 2,0 g 5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepinu; a 7,0 ml N,N-diisopropylethylaminu; ve 30,0 ml dichlormethanu; se přidá po kapkách roztok, připravený rozpuštěním 3,15 g 4-(3-thienyl)-benzoylchloridu; ve 30,0 ml dichlormethanu.

Vzniklá reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 16,0 hodin; a poté se naředí s 50,0 ml dichlormethanu. Získaný roztok se promyje vždy se 30,0 ml vody; 2N roztoku kyseliny chlorovodíkové; nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného; a opět s vodou, následně se vysuší se síranem sodným.

Po odstranění rozpouštědla za vakua, se zbytek přečistí chromatografií na silikagelu; za použití směsi hexan : ethylacetát, jako elučního činidla.

Získá se žádaný, v nadpise uvedený produkt, ve formě pevné látky.

Zkouška na vazbu na jaterní receptory  $V_1$  krysy

Plasmatické membrány jaterních buněk krysy, v nichž dochází k expresi podtypů receptoru  $V_1$  pro vasopressin se izolují při použití 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, obsahujícím 0,2 % sérového albuminu skotu, BSA a 0,1 mM fenylmethylsulfonylfluoridu, PMSF a pak se membrány udržují ve zmrazeném stavu při teplotě  $-70\text{ }^\circ\text{C}$  až do pokusů na vazbu. Při provádění těchto pokusů se do vyhloubení mikrotitračních plotem s 96 vyhloubeními přidá 100 ml 100,0 mM tris.HCl pufru, který obsahuje 10,0 mM  $\text{MgCl}_2$ , 0,2 % BSA, inaktivovaného působením tepla a následující směs inhibitorů proteáz: leupaptin 1,0 mg%, aprotinin 1,0 mg%, 1,10-fenanthrolin 2,0 mg%, inhibitor tryptisnu 10,0 mg% a mimoto 0,1 mM PMSF, 20,0 ml (fenylalanyl-3,4,5- $^3\text{H}$ )-vasopressinu (S. A. 45,1 Ci/mmol) s koncentrací 0,8 mM, reakce se zahájí přidáním 80 ml tkáčových membrán s obsahem 20 mg bílkoviny. Plotny se nechají stát 120 minut při teplotě místnosti k dosažení rovnovážného stavu. Nespecifické vzorky se podrobí zkoušce v přítomnosti 0,1 mM neznačeného antagonisty fenylalanylvasopressinu, který se přidá v objemu 20,0 ml.

Zkoumané látky se rozpustí v 50% dimethylsulfoxidu, DMSO a přidají se v objemu 20,0 ml do konečného inkubačního objemu 200 ml. Po ukončení vazby se obsah každého vyhloubení zfiltruje při použití přístroje Brandel<sup>R</sup> (Gaithersburg, MD). Radioaktivita, zachycená na kotouči filtračního materiálu komplexem ligandu a receptoru se stanoví kapalinovou scintilací při použití počítače Packard LS s účinností pro tritium 65 %. Získané údaje se analyzují k získání hodnot  $\text{IC}_{50}$  pomocí programu pro kompetici, Lundon-2 (Lundon Software, OH), výsledky jsou shrnuty v tabulce I.

Zkoušky na vazbu na receptory  $V_2$  z dřeně krysích ledvin

Tkáň dřeně krysích ledvin se vyjme, rozřeže se na malé části a uloží se do 0,154 mM roztoku chloridu sodného s obsahem 1,0 mM EDTA a kapalná fáze se mění tak dlouho, až je roztok čirý a prostý krve. Tkáň se homogenizuje v 0,25 M roztoku sacharosu s obsahem 1,0 mM EDTA a kapalná fáze se mísí ještě s 0,1 mM PMSF, užije se homogenizátor Potter-Elvehjem s teflonovým pískem. Získaný homogenát se zfiltruje přes čtyři vrstvy mulu. Filtrát se znovu homogenizuje při použití homogenizátoru s těsně uloženým pístem. Výsledný homogenát se 15 minut odstředí při 1500 g. Usazenina jader se odloží a supernatant se znovu odstředí 30 minut při 40 000 g. Výsledná usazenina je tvořena tmavší vnitřní částí a vnější narůžovělou částí. Tato světlejší vnější část se uvede do suspenze v malém množství 50,0 mM tris.HCl pufru o pH 7,4. Obsah bílkovin se stanoví podle publikace Lowry a další, J. Biol. Chem., 1953. Suspenze membrán se uloží při teplotě  $-70^{\circ}\text{C}$  do 50,0 mM tris.HCl pufru s obsahem 0,2 % inaktivovaného BSA a 0,1 mM PMSF v podílech 1,0 ml s obsahem 10,0 mg bílkoviny na ml suspenze až do provedení zkoušek.

Při provádění zkoušek se užije mikrotitrační plotna s 96 vyhloubeními, do nichž se uloží 100,0 ml 100,0 mM tris.HCl pufru s obsahem 0,2 % BSA, inaktivovaného působením tepla, 10,0 mM  $\text{MgCl}_2$  a následující 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 ml  $^3\text{H}$ -Arginin<sup>8</sup>-vasopressinu (S. A. 75,0 Ci/mmol) v koncentraci 0,8 nM, reakce se zahájí přidáním 80,0 ml membrán s obsahem 200,0 mg bílkoviny. Plotny se nechají stát 120 minut při teplotě místnosti k dosažení rovnovážného stavu. Nespecifická vazba se stanoví v přítomnosti 1,0 mM neznačeného ligandu, přidaného v objemu 20 ml. Zkoumané látky se rozpustí v 50% DMSO a přidají se v objemu 20,0 ml do koneč-



ného inkubačního objemu 200 ml. Po ukončení vazby se obsah každého vyhloubení zfiltruje při použití přístroje Brandel<sup>R</sup> (Gaithersburg, MD). Radioaktivita, zachycená na filtračním kotouči komplexem ligandu a receptoru se stanoví kapalinovým scintilačním počítačem Packard LS s účinností pro trícium 65 %. Údaje se analyzují k získání hodnoty IC<sub>50</sub> při použití programu pro kompetici Lundon-2 (Lundon Software, OH), výsledky jsou uvedeny v tabulce I.

Pokusy s vazbou radioaktivně značeného ligandu a membránami lidských krevních destiček

a) Příprava membrán krevních destiček

Zmrazená plasma, bohatá na destičky, PRP, získaná od Hudson Valley Blood Services se nechá rostat při teplotě místnosti (výrobce: Hudson Valley Blood Services, Westchester Medical Center, Valhalla, NY). Zkumavky s obsahem PRP se 10 minut odstředí při teplotě 4 °C a 16 000 g a supernatant se odloží. Destičky se 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. Pak se suspenze znovu odstředí 10 minut při 16 000 g. Promývací stupeň se ještě jednou opakuje. Pak se promývací kapalina odloží a rozrušené pelety se homogenizují v pufru s nízkou iontovou silou, 5,0 mM tris.HCl o pH 7,5 s obsahem 5,0 mM EDTA. Homogenát se odstředí 10 minut při 39 000 g. Usazenina se znovu uvede do suspenze v 70,0 mM tris.HCl o pH 7,5 a pak se znovu odstředí 10 minut při 39 000 g. Konečná usazenina se znovu uvede do suspenze v 50,0 mM tris.HCl o pH 7,4 s obsahem 120 mM NaCl a 5,0 mM KCl, čímž se získá 1,0 až 2,0 mg bílkoviny na ml suspenze.

- b) Vazba na podtyp  $V_1$  receptoru vasopressinu v membránách lidských krevních destiček

Použije se mikrotitrační plotna s 96 vyhloubeními, užije se 100 ml 50,0 mM tris.HCl s obsahem 0,2 % BSA a svrchu uvedené směsi inhibitorů proteáz. Pak se přidá 20 ml  $^3\text{H}$ -ligandu (Arg<sup>8</sup>Vasopressin, Manning) do konečné koncentrace v rozmezí 0,01 až 10,0 nM. Vazba se zahájí přidáním 80,0 ml suspenze destiček s obsahem přibližně 100 mg bílkoviny. Reakční složky se promísí několikanásobným nasátím do pipety s opětným vypuštěním. Nespecifická vazba se měří v přítomnosti neznačeného 1,0 mM ligandu (Manning nebo Arg<sup>8</sup>Vasopressin). Směs se nechá stát 90 minut při teplotě místnosti. Po této době se směs rychle zfiltruje za odsávání přes filtry GF/B při použití přístroje Brandel. Radioaktivita, která se zachytí na filtračním kotouči se stanoví přidáním scintilační kapaliny, ke zjištění výsledků se užije scintilační počítač.

Vazba na membrány buněčné linie myších fibroblastů LV-2 po transfekci cDNA pro expresi lidského receptoru  $V_2$  pro vasopressin

- a) Příprava membrán

Baňky s obsahem 175 ml , obsahující souvislou vrstvu buněk se zbaví živného prostředí odsátím. Pak se buněčná vrstva opláchne 2 x 5 ml fyziologického roztoku chloridu sodného s obsahem fosfátového pufru, PBS a kapalina se vždy odsaje. Nakonec se přidá 5 ml disociačního Hankova roztoku, prostého enzymů (Specialty Media, Inc., Lafayette, NJ) a lahve se nechají 2 minuty stát. Pak se jejich obsah vlije do zkumavky pro odstředivku a materiál se 15 minut odstředí při 300 g. Pak se Hankův roztok odsaje a buněčný materiál

se homogenizuje při použití polytrónu, nastaveného na stupeň 6 celkem 10 sekund v 10,0 mM tris.HCl o pH 7,4 s obsahem 0,25 M sacharosu a 1,0 mM EDTA. Homogenát se odstředí 10 minut při 1500 g k odstranění membrán. Supernatant se odstředí 60 minut při 100 000 g k usazení bílkoviny receptoru. Usazenina se znovu uvede do suspenze v malém objemu 50,0 mM tris.HCl o pH 7,4. Obsah bílkoviny se stanoví podle Lowryho a receptorové membrány se uvedou do suspenze v 50,0 mM tris.HCl pufru s obsahem 0,1 mM fenylmethylsulfonylfluoridu, PMSF s 0,2 % BSA, čímž se dosáhne obsahu 2,5 mg bílkoviny receptoru na ml suspenze.

b) Vazba na receptor

Při provádění zkoušek se použijí mikrotitrační plotny s 96 vyhloubeními, do nichž se přidá 100,0 ml 100,0 mM tris.HCl pufru s obsahem 0,2 % BSA, inaktivovaného teplem, 10,0 mM chloridu hořečnatého a následující směs inhibitorů proteáz: leupeptin 1,0 mg%, aprotinin 1,0 mg%, 1,10-fenenthrolin 2,0 mg%, inhibitor trypsinu 10,0 mg% a mimoto 0,1 mM PMSF, 20,0 ml  $^3\text{H}$ -Arginin<sup>8</sup> vasopressinu (S. A. 75,0 Ci/mmol) při koncentraci 0,8 nM a reakce se zahájí přidáním 80,0 ml membrán s obsahem 200,0 mg bílkoviny. Plotny se nechají stát 120 minut při teplotě místnosti k dosažení rovnovážného stavu. Nespecifická vazba se stanoví v přítomnosti 1,0 mM neznáčeného ligandu, přidaného v objemu 20 ml. Zkoumané látky se rozpustí v 50% DMSO a přidají v objemu 20,0 ml v konečném inkubačním objemu 200 ml. Po ukončení vazby se obsah každého vyhloubení zfiltruje při použití přístroje Brandel<sup>R</sup> (Gaithersburg, MD). Radioaktivita, zachycená na filtračním kotouči komplexem ligandu a receptoru se stanoví kapalinnou scintilací při použití počítače Packard LS s účinností pro tritium 65 %. Získané údaje se analyzují ke stanovení hodnot  $\text{IC}_{50}$  při použití programu pro kompetici Lundon-2, (Lundon Software, OH), výsledky jsou v tabulce I.

Stanovení účinnosti antagonisty  $V_2$  pro vasopressin u bdících krys při zatížení vodou

Bdícím krysám se podají zkoumané látky perorálně v dávce 0,1 až 100 mg/kg nebo se podá pouze nosné prostředí. Pro každou látku se užijí 2 až 4 krys. Po 1 hodině se pak podá intraperitoneálně arginivasopressin (AVP, antidiuretický hormon, ADH), rozpuštěný v arašídovém oleji v dávce 0,4 mg/kg. Dvěma krysám v každém pokusu se podá pouze arašídový olej jako kontrola. Po dalších 20 minutách se krysám podá perorálně pomocí sondy deionizovaná voda v množství 20 ml/kg a krysy se pak jednotlivě uloží do metabolických klecí, opatřených nálevkou a odměrným skleněným válcem pro měření množství moči v průběhu 4 hodin. Měří se objem moči a osmotický tlak při použití osmometru (Fiske Assoc., Norwood, MA, USA). Množství sodíku, draslíku a chloridů v moči se stanoví při použití elektrod v zařízení Beckman E3 (Electrolyte 3). Snížený objem moči a zvýšení osmotického tlaku ve srovnání s kontrolami AVP znamená účinnost zkoumaných látek.

Účinnost antagonistů  $V_1$  vasopressinu u bdících krys

Bdící krysy jsou upevněny břichem vzhůru pomocí elastických pásků. Oblast kořene ocasu se místně umrtví použitím 0,2 ml 2% prokainu. Za aseptických podmínek se pak zpřístupní ventrální ocasní tepna, do níž se vsune kanyla z PE 10 a 20 (po spojení působením tepla) až do spodní části břišní aorty. Kanyla se upevní, heparinizuje (1000 j/ml) a rána se uzavře jedním nebo dvěma stehy z Dexonu 4-0. Stejným způsobem se zavede kanyla i do kaudální žíly pro podávání účinných látek. Trvání chirurgického zákroku je přibližně 5 minut. V případě potřeby se přidá ještě další množství 2% prokainu nebo lidokainu.

Zvířata se pak uloží ve vzpřímené poloze do klecí z plastické hmoty. Kanyla se připojí na převaděč tlaku Statham P23Db a zaznamenává se kolísání krevního tlaku. Vzestup systolického krevního tlaku jako odpověď na podání 0,01 a 0,2 jednotek vasopressinu (350 mezinárodních jednotek = 1 mg) se zaznamenává před podáním jakékoliv účinné látky, pak se podávají zkoumané látky perorálně v dávce 0,1 až 100 mg/kg v objemu 10 ml/kg nebo nitrožilně 0,1 až 30 mg/kg v objemu 1 ml/kg. Injekce vasopressinu se pak opakují po 30, 60, 90, 120, 180, 240 a 300 minutách. Antagonismus působením účinné látky se vypočítá v procentech ve srovnání s odpovědí na vasopressin před podáním účinné látky, tato odpověď se považuje za 100 %.

Vazba na receptor pro oxytocin

a) Příprava membrán

Krysím samicím kmene Sprague-Dawley s hmotností 200 až 250 g se nitrosvalovou injekcí (i.m.) podá diethylstilbestrol, DES v dávce 0,3 mg/kg. Krysy se po 18 hodinách usmrtí pentobarbitalem. Dělohy se vyjmou, zbaví se tuku a pojivové tkáně a opláchnou v 50 ml fyziologického roztoku chloridu sodného. Pak se tkáně ze šesti krys homogenizují v 50 ml 0,01 mM tris.HCl s obsahem 0,5 mM dithiothreitolu a 1,0 mM EDTA po úpravě na pH 7,4 při použití polytrcnu, nastaveného na stupeň 6, tkáně se nechají třikrát projít, pokáždé po dobu 10 sekund. Homogenát se pak nechá projít dvěma vrstvami mulu a filtrát se 10 minut odstředí při 1000 g. Čirý supernatant se odstraní a znovu se odstředí při 165 000 g celkem 30 minut. Výsledná usazenina, obsahující receptory oxytocinu se znovu uvede do suspenze v 50,0 mM tris.HCl s obsahem 5,0 mM MgCl<sub>2</sub> o pH 7,4, čímž se získá suspenze, obsahující 2,5 mg bílkoviny/ml. Tato suspenze se užije pro sledování vazby <sup>3</sup>H-oxytocinu.

## b) Vazba radioaktivně značeného ligandu

Vazba 3,5-<sup>3</sup>H-oxytocinu (<sup>3</sup>HOT) na jeho receptor se uskuteční na mikrotitračních plotnách při použití různých koncentrací značeného oxytocinu v pufru, který obsahuje 50,0 mM tris.HCl o pH 7,4 a 5,0 mM MgCl<sub>2</sub>, dále směs inhibitorů proteáz: BSA 0,1 mg, aprotinin 1,0 mg, 1,10-fenanthrolin 2,0 mg, trypsin 10,0 mg a mimoto PMSF 0,3 mg na 100 ml roztoku pufru. Nespecifická vazba se stanoví v přítomnosti 1,0 μM nezačeného oxytocinu. Vazná reakce se ukončí po 60 minutách při teplotě 22 °C rychlou filtrací přes filtr ze skelných vláken při použití přístroje Brandel<sup>R</sup> (biomedical Research and Development Laboratoires, Inc., Gaithersburg, MD). Zkoušky na kompetici se provádějí v rovnovážném stavu při použití 1,0 nM značeného oxytocinu a různé koncentrace účinných látek. Koncentrace IC<sub>50</sub> účinné látky, která vytlačí 50 % značeného oxytocinu na jeho receptoru se vypočítá pomocí počítačového programu Lundon-2 (Lundon Software, Inc., Ohio, USA).

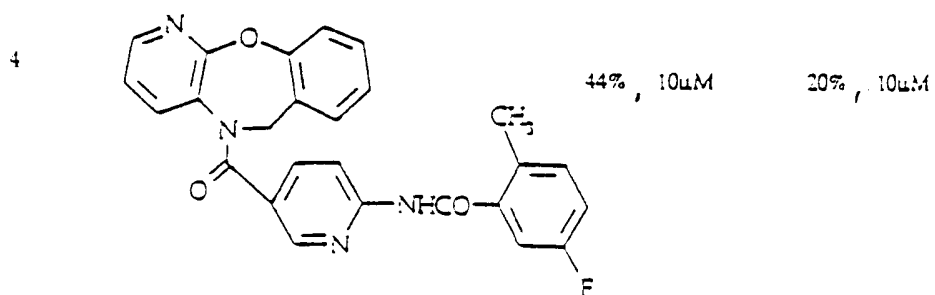
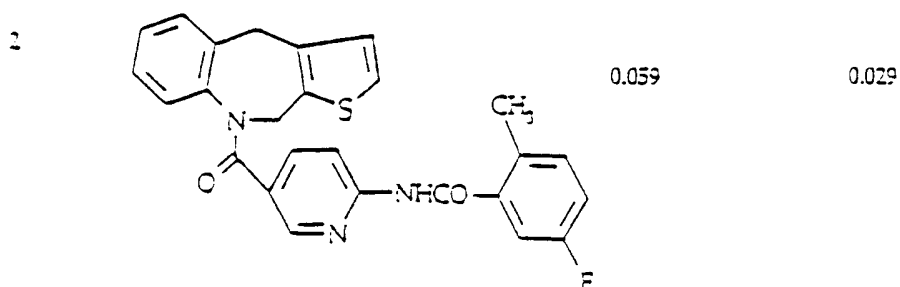
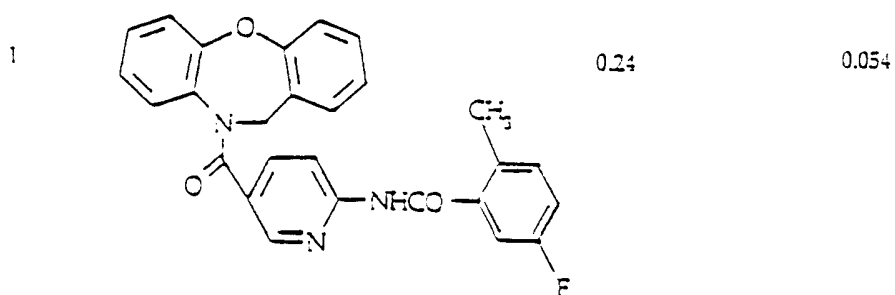
V následující tabulce I jsou shrnuty výsledky svrchu uvedených pokusů.

- \* znamená vazbu na receptor podtypu V<sub>1</sub> z lidských krevních destiček a
- \*\* znamená vazbu na membrány buněčné linie LV-2 myších fibroblastů po transfekci cDNA pro expresi lidského receptoru V<sub>2</sub>.

T a b u l k a I

Vazba na receptory  $V_1$  z krysích jater a na receptory  $V_2$  z dřeně krysích ledvin nebo vazba na receptory \* a \*\*

příkl.č.	vzorec	$V_1$ $IC_{50}(\mu M)$	$V_2$ $IC_{50}(\mu M)$
----------	--------	---------------------------	---------------------------

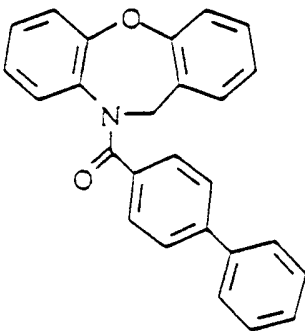
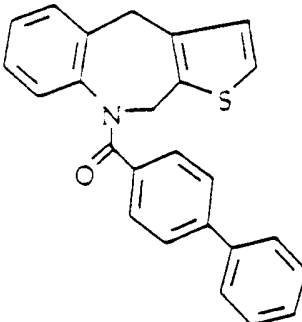


Tabulka I - pokrač.

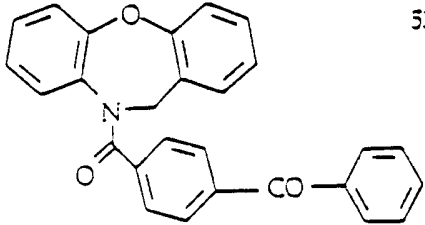
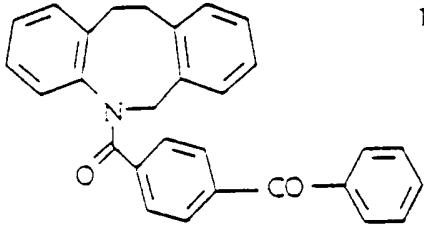
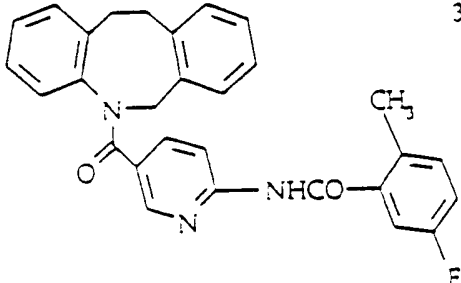
příkl.č.	vzorec	V <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> (μM)	V <sub>2</sub> IC <sub>50</sub> (μM)
12		100% (1 μM)	90% (1 μM)
24		*72% (1 μM)	**26% (10 μM)
25		100% (1 μM)	39% (1 μM)



Tabulka I - pokrač.

příkl.č.	vzorec	V <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> (μM)	V <sub>2</sub> IC <sub>50</sub> (μM)
26		46% (1μM)	29% (10μM)
27		*0.014	**1.8

Tabulka I - pokrač.

příkl.č.	vzorec	V <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> (μM)	V <sub>2</sub> IC <sub>50</sub> (μM)
32		53% (10μM)	33% (10μM)
33		10% (10μM)	16% (10μM)
45		34% (10μM)	62% (10μM)

## T a b u l k a II

Činnost antagonisty receptorů  $V_2$  pro vasopressin  
u bdících krys po zatížení vodou

Příkl.č.	dávka mg/kg	N	objem moči ml/4 h.	osmotický tlak MOsm/kg
*		78	13,3±0,3	229± 6
**		6	12,1±1	497±53
		4	12,4±0,8	361±30
***		76	2±0,2	1226±58
26	10	2	4,5	1058
45	10	2	6,6	979
4	10	2	6,8	878
2	10	2	16,5	591
32	10	2	9,3	726
2	10	2	16,5	591
24	10	2	4,3	1492
27	10	2	3,3	1317

\* Kontrola po zatížení vodou

\*\* Zatížení vodou  
kontrola + DMSO (10 %)  
(20 %)

\*\*\* Kontrola AVP

Zkouška na antidiuretický účinek ( $V_2$ ) u bdících kryš s volným přístupem k vodě před pokusem, avšak nikoliv v průběhu pokusu

Kryš samci nebo samice kmene Sprague-Dawley (Charles River Laboratories, Inc., Kingston, NY) s normálním krevním tlakem a hmotností 400 až 450 g byli v průběhu pokusu krmeni krmivem Laboratory Rodent Feed 5001 (PMI Feeds, Inc., Richmond, IN), voda byla podávána podle libosti. V den pokusu byly kryš uloženy jednotlivě do metabolických klecí, opatřených ocelovou přepážkou k oddělení stolice od moči a nálevkou pro sběr moči. Perorálně byly podávány účinné látky, nosné prostředí nebo srovnávací látka. V průběhu pokusu nebyla kryš podávána potrava ani voda. Po podání účinných látek byla 4 hodiny shromažďována moč do kalibrovaných válců. Objem moči byl zaznamenán. Osmotický tlak moči byl stanoven při použití osmometru Fiske (Fiske Associates, Norwood, MA, 02062). Podíl moči byl analyzován na obsah  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  a  $\text{Cl}^-$  při použití specifických elektrod pro tyto ionty a přístroje Beckman E3 (Electrolyte 3). Nosným prostředím pro účinné látky byl 20% DMSO ve 2,5% předem povařeném škrobu.

Získané výsledky těchto pokusů jsou shrnuty v následující tabulce IV.

Všem kryš byla uvedená směs podávána v objemu 10 ml/kg pomocí žaludeční sondy.

T a b u l k a IV

Př. č.	dávka mg/kg	N	objem moči ml/4 h.	osmotický tlak MOsm/kg
*		16	710 ± 2	981 ± 34
47	10	2	22,0	394
66	10	2	17,0	442
67	10	2	21,5	402
134	10	2	40,5	333
	3	2	28	396
	1	2	18,2	596
133	10	2	27,5	234
135	10	2	39,5	284
	3	2	26,8	391
	1	2	19,5	526
176	10	2	12,8	567
218	10	2	34	222
257	10	2	22,5	317
301	10	2	41,5	363
302	10	2	40	356
352	10	2	9,3	779
396	10	2	21,8	238
397	10	2	29,8	288
398	10	2	20,5	316
399	10	2	17,0	404
400	10	2	24,8	270
404	10	2	6	909

T a b u l k a III

Zkouška na vazbu oxytocinu

Příkl.č.	dávka / $\mu$ M	inhibice %	IC <sub>50</sub> / $\mu$ M
1	1	12	-
2	10	86	1,1
4	10	20	-
12	10	76	0,61
24	10	97	1,8
25	10	94	0,113
26	10	73	2,5
27	1	83	-
32	10	88	1,8
33	1	37	-
45	1	54	-

Sloučeniny podle vynálezu je možno použít ve formě solí, odvozených od farmaceuticky nebo fyziologicky přijatelných kyselin nebo bazí. Tyto soli zahrnují například soli s anorganickými kyselinami, například kyselinou chlorovodíkovou, sírovou, dusičnou, fosforečnou nebo s organickými kyselinami, jako kyselinou octovou, šťavelovou, jantarovou a maleinovou. Další možné soli zahrnují soli s alkalickými kovy nebo kovy alkalických zemin, jako soli sodné, draselné, vápenaté nebo hořečnaté nebo soli s organickými bazemi. Sloučeniny podle vynálezu je možno užít také ve formě esterů, karbamátů nebo jiných vhodných běžných "prekurzorových" forem, které po podání uvolní in vivo účinnou skupinu.

V případě, že jsou sloučeniny podle vynálezu použity ke svrchu uvedeným účelům, je možno je mísit s alespoň jedním farmaceuticky přijatelným nosičem, rozpouštědlem, ředidlem a podobně a je možno je podávat perorálně například ve formě tablet, kapslí, dispergovatelných prášků, granulátů nebo suspenzí, které obsahují například 0,05 až 5 % suspenzního činidla, sirupů, obsahujících například 10 až 50 % cukru, elixírů, obsahujících například 20 až 50 % ethanolu a podobně nebo parenterálně ve formě sterilních injekčních roztoků nebo suspenzí, obsahujících 0,05 až 5 % suspenzního činidla v isotonickém prostředí. Tyto farmaceutické prostředky mohou obsahovat například 25 až 90 % hmotnostních účinné složky v kombinaci s nosičem, běžněji je obsah účinné látky 5 až 60 % hmotnostních.

Účinné dávky sloučeniny podle vynálezu se mohou měnit v závislosti na použité látce, na způsobu podání a na závažnosti léčeného onemocnění. Obecně je možno dosáhnout uspokojivých výsledků při použití denních dávek 0,5 až 500 mg/kg, s výhodou rozděleně v několika dílčích dávkách, obvykle 2x až 4x denně nebo ve formě lékové formy s řízeným uvolněním účinné látky. Celková denní dávka pro velké savce je 1 až 100, s výhodou 2 až 80 mg. Lékové formy pro vnitřní podání obsahují 0,5 až 500 mg účinné látky ve směsi s pevným nebo kapalným farmaceutickým nosičem. Je například možno podat několik dílčích dávek denně a je také možno v průběhu léčby dávky snižovat v závislosti na dosažených výsledcích.

Účinné látky je možno podávat perorálně, nitrožilně, nitrosvalově i podkožně. Z pevných nosičů je možno uvést škrob, laktosu, hydrogenfosforečnan vápenatý, mikrokrystalickou celulosu, sacharosu a kaolin, kapalnými nosiči jsou například sterilní voda, polyethylenglykoly, neiontová smáčedla a jedlé oleje, jako kukuřičný, arašídový a sezamový olej v závislosti na povaze účinné látky a na zvoleném způsobu

podání. Při výrobě farmaceutických prostředků je možno použít pomocné látky, které se obvykle k tomuto účelu užívají, jako jsou látky pro úpravu chuti, barviva, konzervační prostředky a antioxidační látky, jako jsou vitamin E, kyselina askorbová, BHT a BHA.

Z hlediska snadnosti a pohodlnosti přípravy a podávání jsou výhodnými farmaceutickými prostředky zejména pevné prostředky, zvláště tablety a kapsle, plněné práškovou formou nebo kapalnými formami. Zvláště výhodné je zejména perorální podávání účinných látek.

Účinné látky podle vynálezu je však možno podávat i parenterálně včetně intraperitoneálního podání. Je možno připravit roztoky nebo suspenze účinných látek ve volné formě nebo ve formě farmaceuticky přijatelných solí ve vodě, popřípadě ve směsi se smáčedlem, například s hydroxypropylcelulosou. Je také možno připravovat disperze účinných látek, například v glycerolu, v kapalných polyethylenglykolech nebo ve směsích těchto látek s různými oleji. Za podmínek skladování a používání by tyto prostředky měly obsahovat konzervační činidla k zábraně růstu mikroorganismů.

Farmaceutické formy, vhodné pro injekční podání zahrnují sterilní vodné roztoky nebo disperze a také sterilní prášky, určené pro přípravu sterilních injekčních roztoků nebo disperzí těsně před použitím. Ve všech případech musí být tyto lékové formy sterilní a musí také být natolik kapalné, aby je bylo možno podávat injekční stříkačkou. Musí být stálé za podmínek výroby a skladování a musí být chráněny proti kontaminaci mikroorganismy, například bakteriemi nebo houbami. Nosičem může být rozpouštědlo nebo prostředí pro vznik disperze, které obsahuje například vodu, alkohol, jako glycerol, propylenglykol nebo kapalný polyethylenglykol včetně směsí těchto látek a rostlinné oleje.



Nové tricyklické nepeptidové sloučeniny podle vynálezu, antagonisty vasopressinu je možno použít k léčení stavů, při nichž je žádoucí snížit hladinu vasopressinu, jako jsou městnavé srdeční selhání, stavy, při nichž dochází k příliš vysokému zpětnému vstřebávání vody v ledvinách a u stavů se zvýšeným cévním odporem a se zúžením koronárních cév.

Zvláště vhodné jsou účinné látky podle vynálezu k léčení a/nebo prevenci zvýšeného krevního tlaku, srdeční nedostatečnosti, křečí koronárních cév, u nedostatečného zásobení srdečního svalu kyslíkem, u křečí ledvinových cév, při cirhose jater, u městnavého srdečního selhání, u nefritického syndromu, při otoku mozku, ischemii mozku, mozkové mrtvici, u thrombózy, spojené s krvácením a u všech chorobných stavů, spojených s retencí vody.

Sloučeniny podle vynálezu, které antagonisty oxytocinu, je možno použít také k prevenci předčasného porodu, který je příčinou značných problémů u novorozenců, včetně úmrtnosti novorozenců.

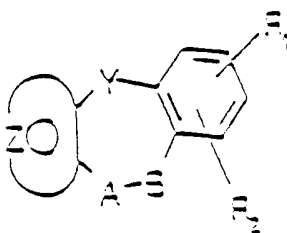
Zastupuje:

15.10.97

- 249 -

## 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  $(CH_2)_n$ , O, S, NH,  $NO_2$ , N-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, CH-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku), CHNH-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku),  $CHNH_2$ ,  $CHN(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku)_2$ , CHO-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku),  $CHS(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku)$ , kde n je celé číslo 0 až 2,

A-S znamená skupinu



kde m znamená celé číslo 1 až 2,

za předpokladu, že v případě, že Y znamená  $-(CH_2)_n-$  a  $n = 2$ , může m rovněž znamenat 3 a v případě, že Y znamená  $-(CH_2)_n$  a  $n = 2$ , má m význam, odlišný od 2,

$R_1$  znamená atom vodíku, atom halogenu, to znamená chloru, bromu, fluoru nebo jodu, OH, -S-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -SH, -SO-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,  $-SO_2-$ -alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -CO-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku),  $-CF_3$ , alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHCO-$ -(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku),  $-N-$ (alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku) $_2$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-SO_2NH-$ alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo  $-SO_2N-$ (alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku) $_2$ ,

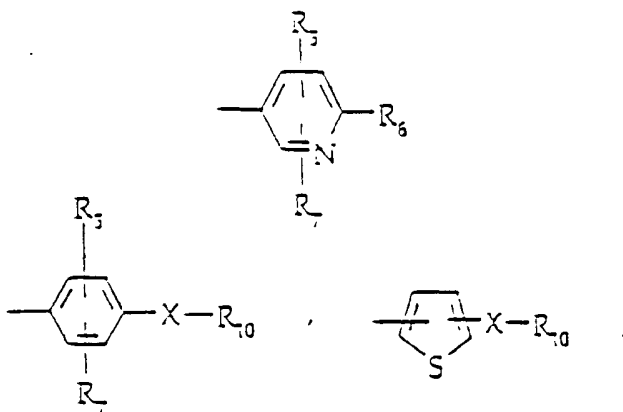
$R_2$  znamená atom vodíku, chloru, bromu, fluoru nebo jodu, -OH, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo

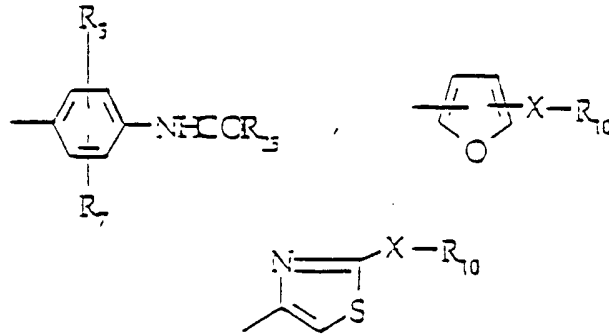
$R_1$  a  $R_2$  společně tvoří methylen-dioxyskupinu nebo ethylen-dioxyskupinu,

$R_3$  znamená skupinu



kde Ar znamená některou ze skupin



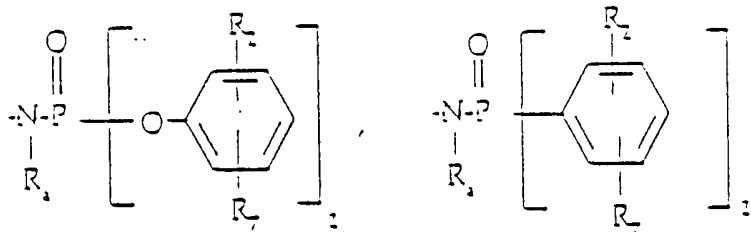
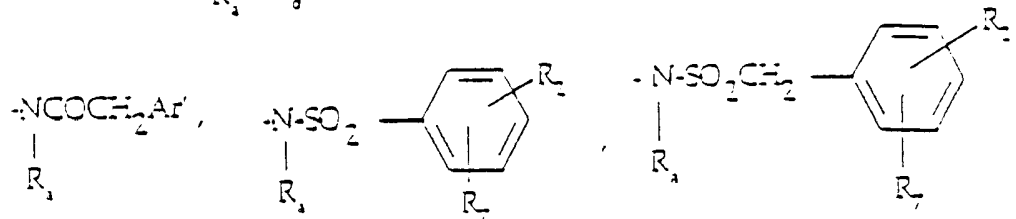
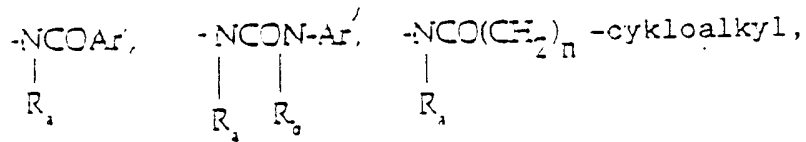


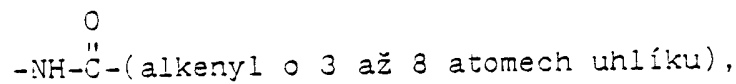
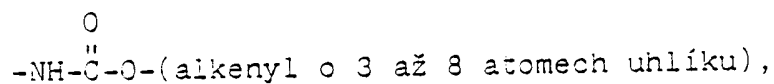
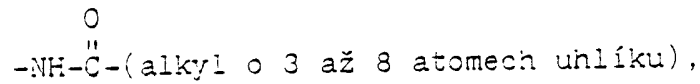
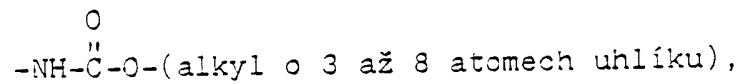
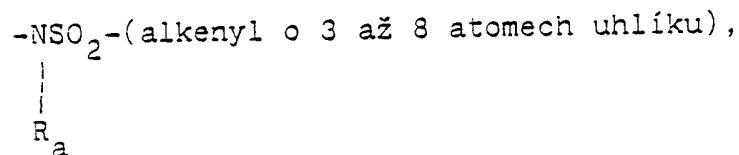
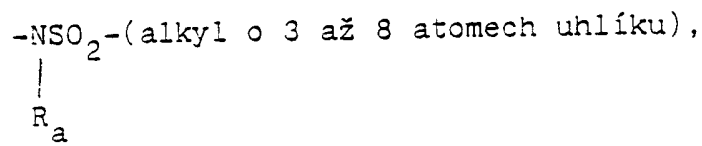
$R_4$  znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo  $-\text{CO}-(\text{alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku})$ ,

$R_5$  a  $R_7$  znamenají atom vodíku, alkyl nebo alkokyskupinu vždy o 1 až 3 atomech uhlíku nebo atom halogenu,

$R_6$  znamená

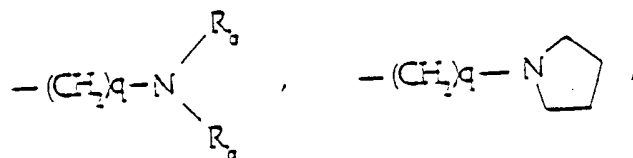
a) některou ze skupin





přičemž alkylové a alkenylové zbytky mohou mít přímý nebo rozvětvený řetězec, cykloalkyl znamená cykloalkyl o 3 až 8 atomech uhlíku, cyklohexenyl nebo cyklopentenyl,

$R_a$  znamená atom vodíku, methyl, ethyl, některou ze skupin

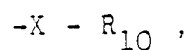


$-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$ (alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku) nebo skupinu  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,

q znamená celé číslo 1, 2 nebo 3,

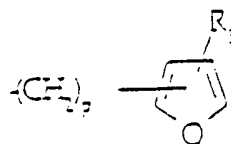
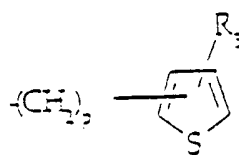
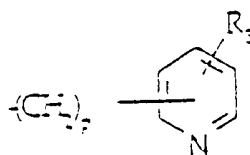
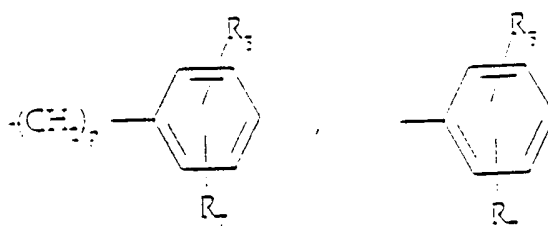
$R_b$  znamená atom vodíku,  $\text{CH}_3$  nebo  $-\text{C}_2\text{H}_5$ ,

b) skupinu vzorce



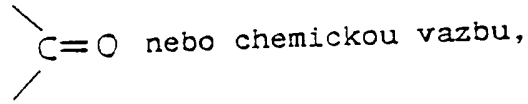
kde

$\text{R}_{10}$  znamená alkyl nebo alkenyl vždy o 3 až 8 atomech uhlíku,  $-(\text{CH}_2)_p-$ (cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku), některou ze skupin



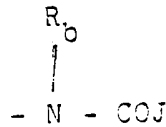
p znamená celé číslo 0 až 3,

X znamená O, S, NH,  $\text{NCH}_3$ ,



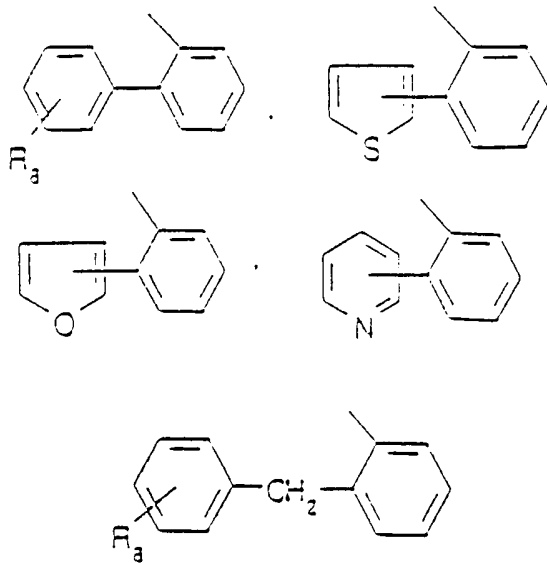
$R_5$  a  $R_7$  mají svrchu uvedený význam,

c) skupinu obecného vzorce



kde

J znamená  $R_a$ , alkyl nebo alkenyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem vždy o 3 až 8 atomech uhlíku, -O-alkyl nebo -O-alkenyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem vždy o 3 až 8 atomech uhlíku, tetrahydrofuran nebo tetrahydrothiofen, některou ze skupin



nebo skupinu  $-\text{CH}_2-\text{K}'$ , kde  $\text{K}'$  znamená atom halogenu, OH, tetrahydrofuran, tetrahydrothiofen nebo heterocyklickou skupinu vzorce



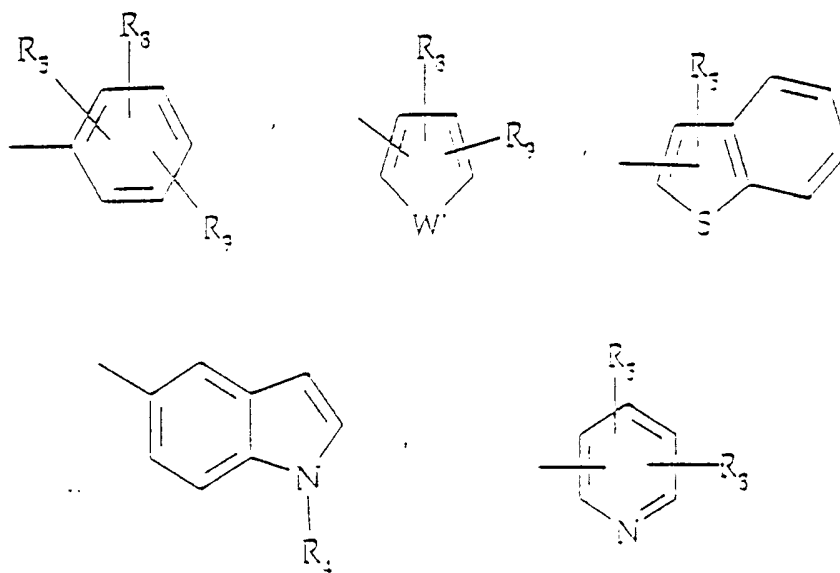


kde

$R_c$  znamená atom halogenu, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo hydroxyskupinu a

$R_o$  má svrchu uvedený význam,

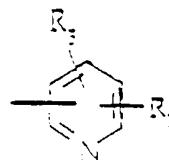
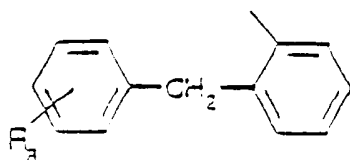
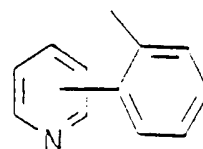
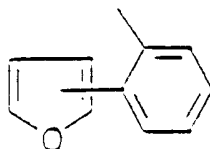
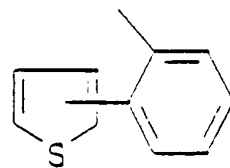
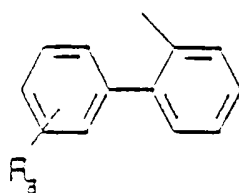
$Ar'$  znamená některou ze skupin



$R_3$  a  $R_9$  nezávisle znamenají atom vodíku, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, S-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-SCF_3$ ,  $-OCF_3$ , atom halogenu,  $NO_2$ , aminoskupinu nebo NH-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo  $-N-(alkyl\ o\ 1\ až\ 3\ atomech\ uhlíku)_2$ , nebo skupinu  $-N(R_o)(CH_2)_q-N-(R_o)_2$ ,

$W'$  znamená O, S, NH, N-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,  $NCO-(alkyl\ o\ 1\ až\ 3\ atomech\ uhlíku)$ ,  $NSO_2-(alkyl\ o\ 1\ až\ 3\ atomech\ uhlíku)$ ,

$R_{25}$  znamená některou ze skupin



skupina obecného vzorce

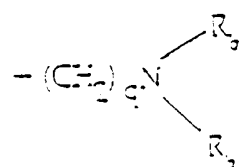


znamená

- 1) fenyl, popřípadě substituovaný jedním nebo dvěma substituenty ze skupiny alkyl nebo alkoxykupina vždy o 1 až 3 atomech uhlíku, atom halogenu, aminoskupina nebo alkylaminoskupina o 1 až 3 atomech uhlíku,
- 2) 5-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, obsahující jeden heteroatom ze skupiny kyslík, dusík nebo 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 atom síry, přičemž

5-členný nebo 6-členný heterocyklický kruh je popřípadě substituován alkylovým zbytkem o 1 až 3 atomech uhlíku, formylovou skupinou, skupinou obecného vzorce



atomem halogenu nebo alkokyskupinou o 1 až 3 atomech uhlíku,

jakož i farmaceuticky přijatelné soli, estery a prekursorové formy těchto látek.

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



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

a symboly  $n$ ,  $m$ ,  $W'$ ,  $X$ ,  $Y$ ,  $A-B$ ,  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{25}$ , mají význam uvedený v nároku 1.

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



znamená 6-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, který obsahuje jeden atom dusíku a  $n$ ,  $m$ ,  $W'$ ,  $X$ ,  $Y$ ,  $A-B$ ,  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{25}$  mají význam, uvedený v nároku 1.

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



znamená 6-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, obsahující 2 atomy dusíku a  $Y$ ,  $A-B$ ,  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{25}$  mají význam, uvedený v nároku 1.

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



znamená 5-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, obsahující jeden heteroatom síry a  $Y$ ,  $A-B$ ,  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{25}$  mají význam, uvedený v nároku 1.

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



znamená 5-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, obsahující jeden heteroatom kyslíku a Y, A-B, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>25</sub> mají význam, uvedený v nároku 1.

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



znamená 5-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, obsahující jeden heteroatom dusíku a Y, A-B, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>25</sub> mají význam, uvedený v nároku 1.

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



znamená 5-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, obsahující jeden heteroatom dusíku a Y, A-B, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>25</sub> mají význam, uvedený v nároku 1.

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



znamená kondenzovaný 5-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, obsahující jeden heteroatom dusíku a jeden heteroatom síry a Y, A-B, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>25</sub> mají význam, uvedený v nároku 1.

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



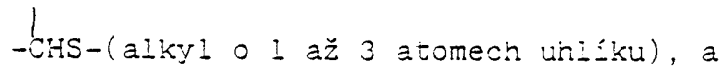
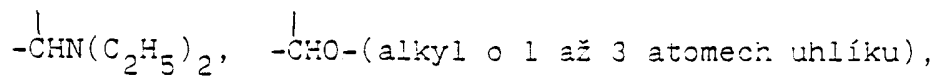
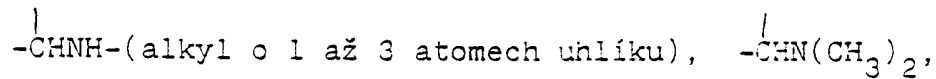
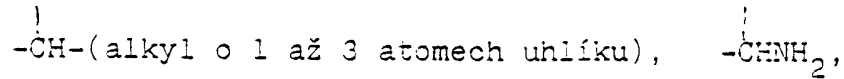
znamená 5-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, obsahující 1 heteroatom dusíku a 1 heteroatom kyslíku a Y, A-B, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>25</sub> mají význam, uvedený v nároku 1.

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



znamená fenylový kruh, popřípadě substituovaný jedním nebo dvěma substituenty ze skupina 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,

Y znamená některou ze skupin  $-\text{CH}_2-$ ,



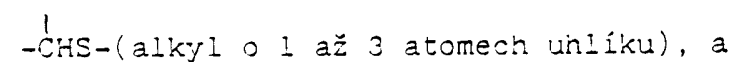
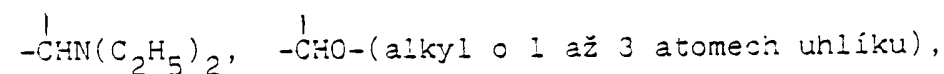
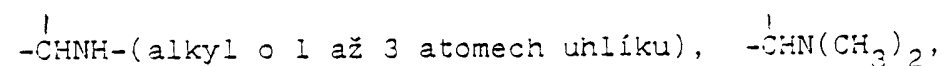
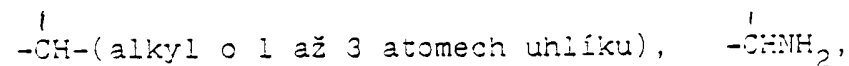
A-B, R<sub>a</sub>, R<sub>0</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>25</sub> mají význam, uvedený v nároku 1.

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



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

Y znamená některou ze skupin  $-\text{CH}_2-$ ,



A-3, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>25</sub>  
mají význam, uvedený v nároku 1.

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



znamená 6-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh,  
obsahující dva atomy dusíku,

Y znamená některou ze skupin -CH<sub>2</sub>-,

$\overset{|}{-CH-}$ (alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku),  $\overset{|}{-CHNH_2}$ ,

$\overset{|}{-CHNH-}$ (alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku),  $\overset{|}{-CHN(CH_3)_2}$ ,

$\overset{|}{-CHN(C_2H_5)_2}$ ,  $\overset{|}{-CHO-}$ (alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku),

$\overset{|}{-CHS-}$ (alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku), a

A-3, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>25</sub>  
mají význam, uvedený v nároku 1.

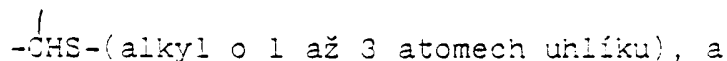
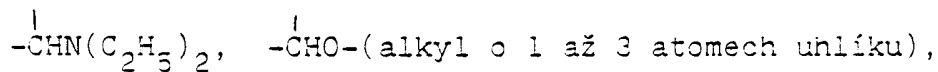
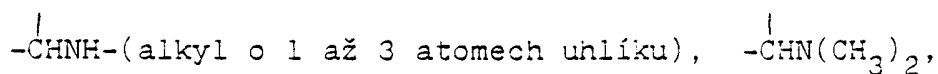
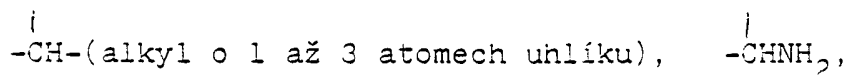
14. Tricyklické diazepinové deriváty obecného vzorce  
I podle nároku 1, v nichž skupina





znamená 5-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, obsahující jeden heteroatom síry a

Y znamená některou ze skupin  $-\text{CH}_2-$ ,



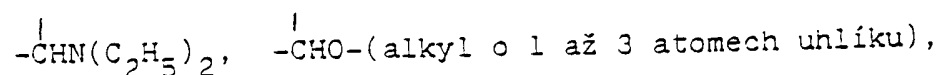
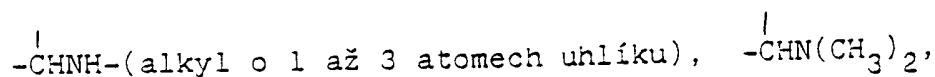
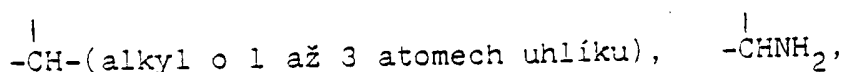
A-B, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>25</sub> mají význam, uvedený v nároku 1.

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



znamená 5-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, obsahující jeden heteroatom kyslíku a

Y znamená některou ze skupin  $-\text{CH}_2-$ ,



$\overset{|}{-}\text{CHS}-$ (alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku), a

A-B,  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{25}$  mají význam, uvedený v nároku 1.

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



znamená 5-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, obsahující jeden heteroatom dusíku a

Y znamená některou ze skupin  $-\text{CH}_2-$ ,

$\overset{|}{-}\text{CH}-$ (alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku),  $\overset{|}{-}\text{CHNH}_2$ ,

$\overset{|}{-}\text{CHNH}-$ (alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku),  $\overset{|}{-}\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$ ,

$\overset{|}{-}\text{CHN}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ ,  $\overset{|}{-}\text{CHO}-$ (alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku),

$\overset{|}{-}\text{CHS}-$ (alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku), a

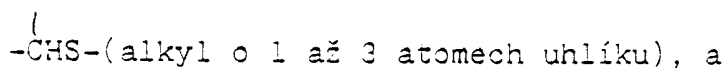
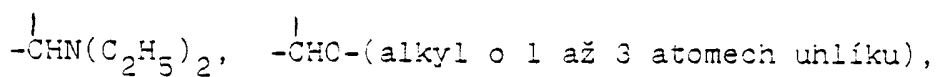
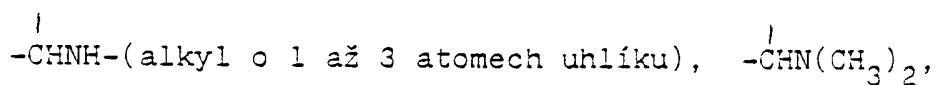
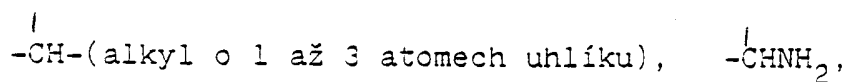
A-B,  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{25}$  mají význam, uvedený v nároku 1.

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



znamená 5-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, obsahující 2 heteroatomy dusíku a

Y znamená některou ze skupin  $-\text{CH}_2-$ ,



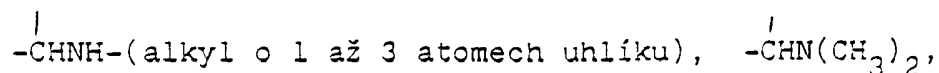
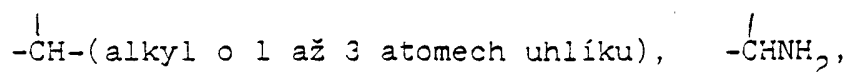
A-B,  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{25}$  mají význam, uvedený v nároku 1.

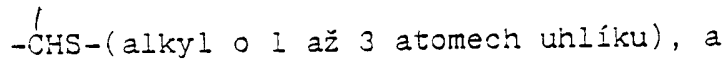
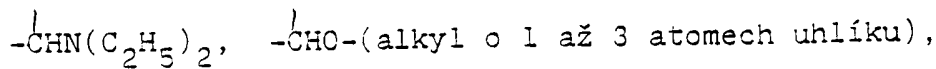
18. Tricyklické diazepinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, v nichž skupina



znamená kondenzovaný 5-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, obsahující jeden heteroatom dusíku a jeden heteroatom síry a

Y znamená některou ze skupin  $-\text{CH}_2-$ ,





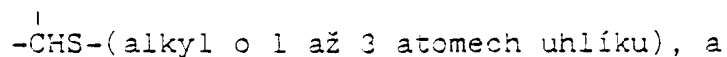
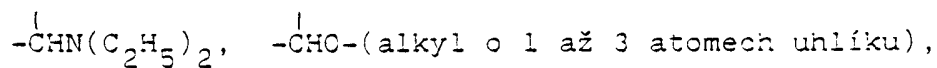
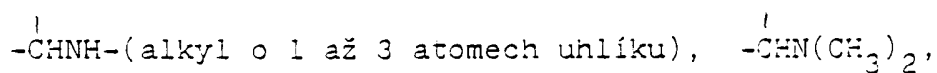
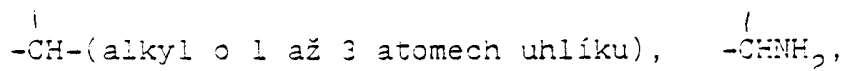
A-B, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>25</sub>  
mají význam, uvedený v nároku 1.

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



znamená 5-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh,  
obsahující 1 heteroatom dusíku a 1 heteroatom kyslíku a

Y znamená některou ze skupin  $-\text{CH}_2-$ ,



A-B, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>25</sub>  
mají význam, uvedený v nároku 1.

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



znamená fenylový kruh, 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, Y znamená skupinu  $-(CH_2)_n$ ,  $n = 0$  a A-B,  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{25}$  mají význam, uvedený v nároku 1.

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



znamená 6-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, který obsahuje jeden atom dusíku,

Y znamená skupinu  $-(CH_2)_n$ ,  $n = 0$  a A-B,  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{25}$  mají význam, uvedený v nároku 1.

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



znamená 6-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, obsahující 2 atomy dusíku,

Y znamená skupinu  $-(\text{CH}_2)_n$ ,  $n = 0$  a A-B,  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{25}$  mají význam, uvedený v nároku 1.

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



znamená 5-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, obsahující jeden heteroatom síry,

Y znamená skupinu  $-(\text{CH}_2)_n$ ,  $n = 0$  a A-B,  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{25}$  mají význam, uvedený v nároku 1.

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



znamená 5-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, obsahující jeden heteroatom kyslíku

Y znamená skupinu  $-(\text{CH}_2)_n$ ,  $n = 0$  a A-B,  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{25}$  mají význam, uvedený v nároku 1.

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



znamená 5-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, obsahující jeden atom dusíku,

Y znamená skupinu  $-(CH_2)_n$ ,  $n = 0$  a A-B,  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{25}$  mají význam, uvedený v nároku 1.

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



znamená 5-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, obsahující 2 heteroatomy dusíku,

Y znamená skupinu  $-(CH_2)_n$ ,  $n = 0$  a A-B,  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{25}$  mají význam, uvedený v nároku 1.

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



znamená 5-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, obsahující jeden heteroatom dusíku a jeden atom síry,

Y znamená skupinu  $-(CH_2)_n$ ,  $n = 0$  a A-B,  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{25}$  mají význam, uvedený v nároku 1.

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



znamená 5-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, obsahující jeden heteroatom dusíku a jeden atom kyslíku,

Y znamená skupinu  $-(CH_2)_n$ ,  $n = 0$  a A-B,  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{25}$  mají význam, uvedený v nároku 1.

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



znamená fenylový nebo substituovaný fenylový kruh,

Y znamená některou ze skupin O, S, NH,  $NCOCH_3$  nebo N-alkyl- o 1 až 3 atomech uhlíku a A-B,  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{25}$  mají význam, uvedený v nároku 1.



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



znamená 6-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, který obsahuje jeden atom dusíku,

Y znamená některou ze skupin O, S, NH, NCOCH<sub>3</sub> nebo N-alkyl- o 1 až 3 atomech uhlíku a A-B, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>25</sub> mají význam, uvedený v nároku 1.

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



znamená 6-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, obsahující dva heteroatomy dusíku,

Y znamená některou ze skupin O, S, NH, NCOCH<sub>3</sub> nebo N-alkyl- o 1 až 3 atomech uhlíku a A-B, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>25</sub> mají význam, uvedený v nároku 1.

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



znamená 5-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, obsahující jeden atom síry,

Y znamená některou ze skupin O, S, NH, NCOCH<sub>3</sub> nebo N-alkyl-  
o 1 až 3 atomech uhlíku a A-B, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>,  
R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>25</sub> mají význam, uvedený v nároku 1.

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



znamená 5-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh,  
obsahující jeden atom kyslíku.

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



znamená 5-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh,  
který obsahuje jeden atom dusíku.

Y znamená některou ze skupin O, S, NH, NCOCH<sub>3</sub> nebo N-alkyl-  
o 1 až 3 atomech uhlíku a A-B, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>,  
R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>25</sub> mají význam, uvedený v nároku 1.

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



znamená 5-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, obsahující 2 heteroatomy dusíku,

Y znamená některou ze skupin O, S, NH, NCOCH<sub>3</sub> nebo N-alkyl- o 1 až 3 atomech uhlíku a A-B, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>25</sub> mají význam, uvedený v nároku 1.

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



znamená 5-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, obsahující jeden heteroatom dusíku a jeden atom síry,

Y znamená některou ze skupin O, S, NH, NCOCH<sub>3</sub> nebo N-alkyl- o 1 až 3 atomech uhlíku a A-B, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>25</sub> mají význam, uvedený v nároku 1.

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



znamená 5-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, obsahující jeden heteroatom dusíku a jeden atom kyslíku,

Y znamená některou ze skupin O, S, NH, NCOCH<sub>3</sub> nebo N-alkyl- o 1 až 3 atomech uhlíku a A-B, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>25</sub> mají význam, uvedený v nároku 1.

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

Y znamená některou ze skupin  $-(CH_2)_n-$ , kde  $n = 0$  nebo 1,

$\overset{|}{-CH}$ -(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku),  $\overset{|}{-CHNH_2}$ ,

$\overset{|}{-CHNH}$ -(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku),  $\overset{|}{-CHN(CH_3)_2}$ ,

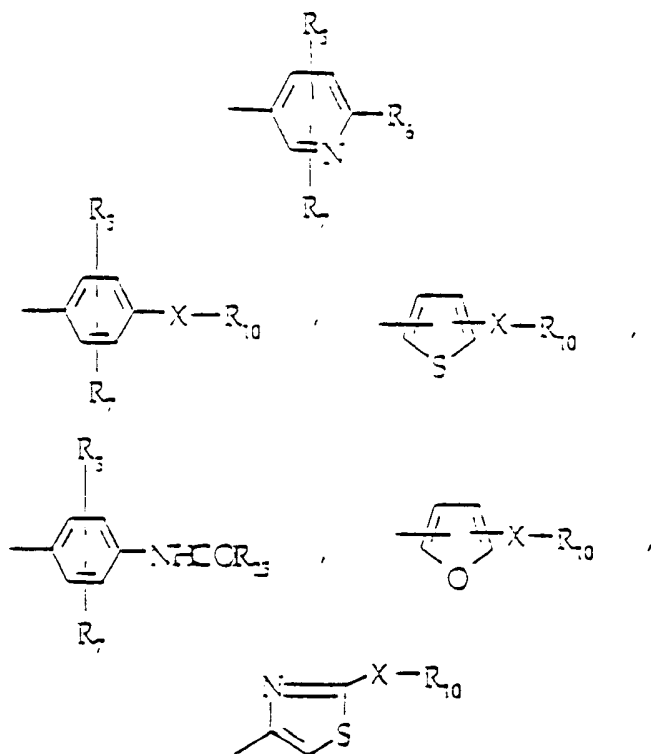
$\overset{|}{-CHN(C_2H_5)_2}$ ,  $\overset{|}{-CHO}$ -(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku),

$\overset{|}{-CHS}$ -(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku),

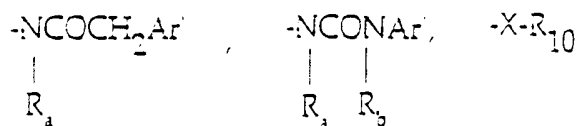
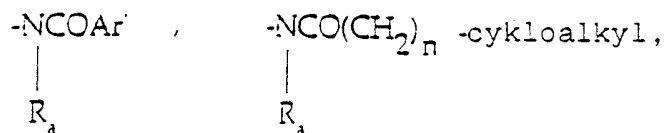
$R_3$  znamená skupinu



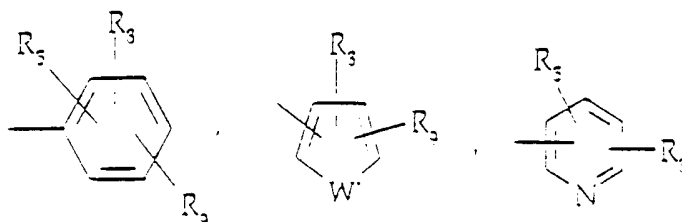
kde Ar znamená některou ze skupin



$R_6$  znamená některou ze skupin



$Ar'$  znamená některou ze skupin



$W'$  znamená atom kyslíku nebo síry a

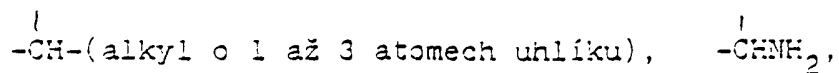
A-B,  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{25}$ , X a skupina



mají význam, uvedený v nároku 1.

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

Y znamená některou ze skupin  $-\text{CH}_2-$ ,



$\overset{|}{-}\text{CHNH}-(\text{alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku}), \quad \overset{|}{-}\text{CHN}(\text{CH}_3)_2,$

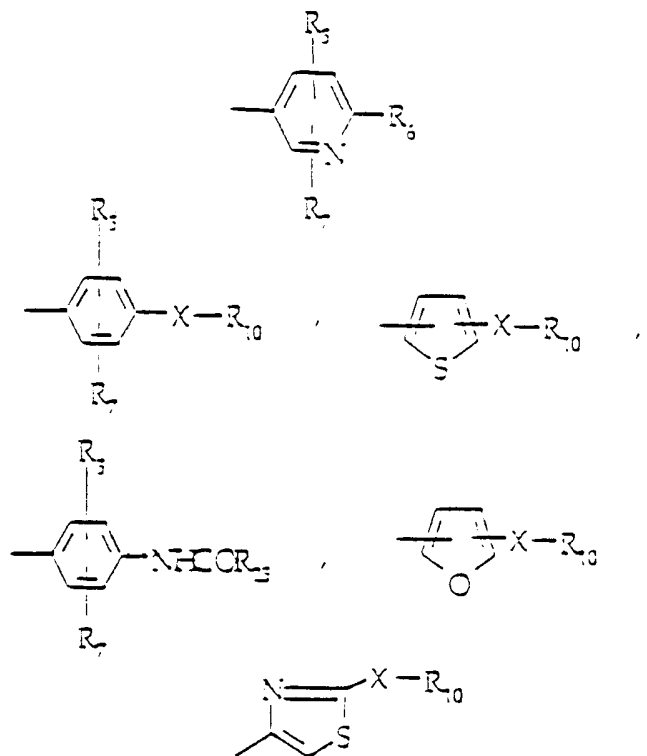
$\overset{|}{-}\text{CHN}(\text{C}_2\text{H}_5)_2, \quad \overset{|}{-}\text{CHO}-(\text{alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku}),$

$\overset{|}{-}\text{CHS}-(\text{alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku}),$

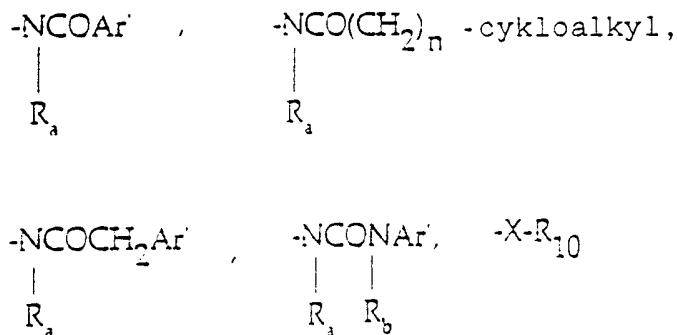
$R_3$  znamená skupinu



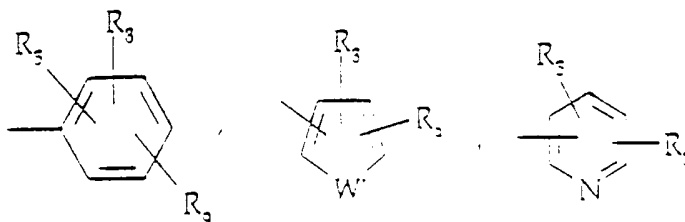
kde Ar znamená některou ze skupin



$R_6$  znamená některou ze skupin



kde Ar' znamená některou ze skupin



W' znamená atom kyslíku nebo síry a

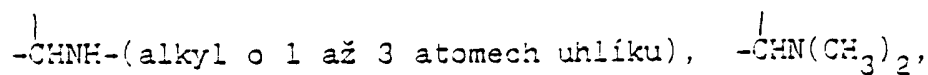
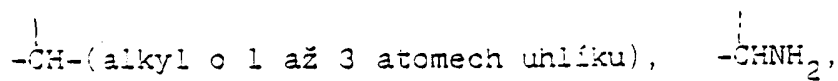
A-B, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>25</sub>, X a cykloalkyl a skupina



mají význam, uvedený v nároku 1.

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

Y znamená některou ze skupin -CH<sub>2</sub>-,



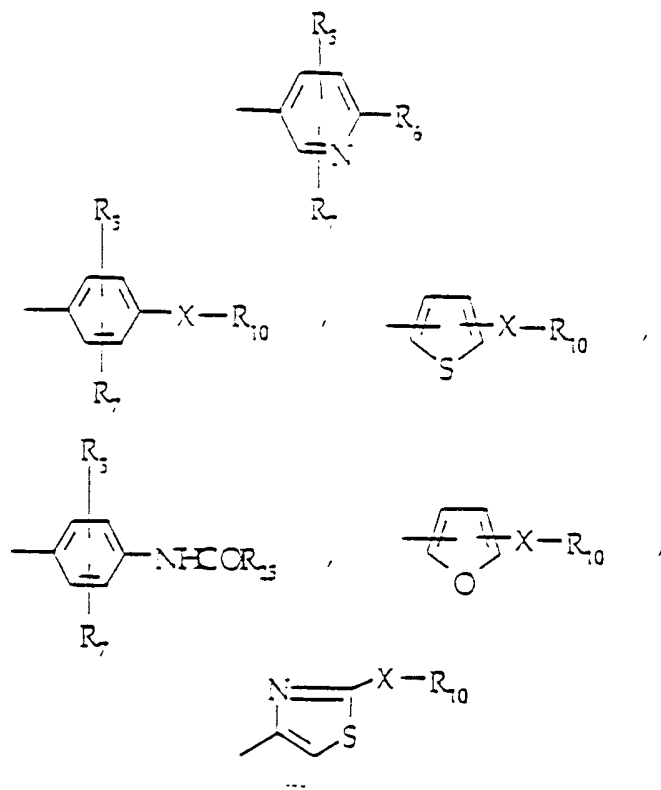
$\overset{|}{-}\text{CHN}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ ,  $\overset{|}{-}\text{CHO}$ -(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku),

$\overset{|}{-}\text{CHS}$ -(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku),

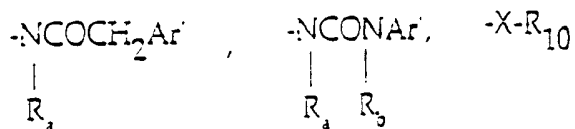
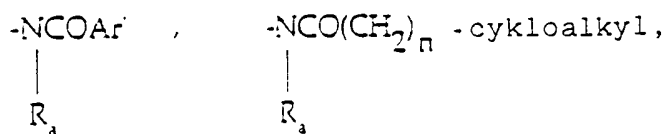
$\text{R}_3$  znamená skupinu



kde Ar znamená některou ze skupin

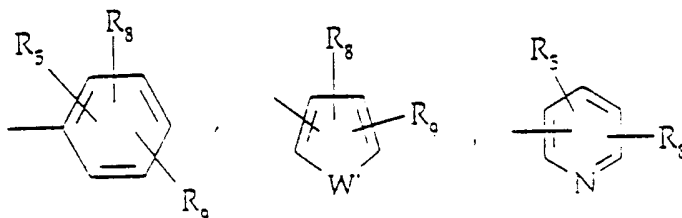


$\text{R}_6$  znamená některou ze skupin





kde Ar' znamená některou ze skupin



W' znamená atom kyslíku nebo síry, skupina



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

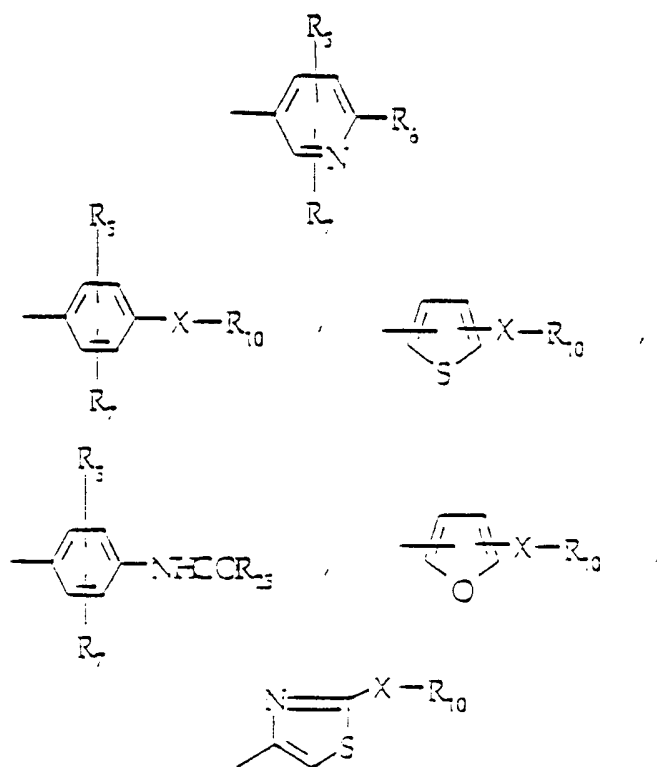
A-B, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>25</sub>, X a cykloalkyl mají význam, uvedený v nároku 1.

41. Tricyklické diazepinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, v nichž Y znamená skupinu  $-(CH_2)_n-$ , kde  $n = 0$ ,

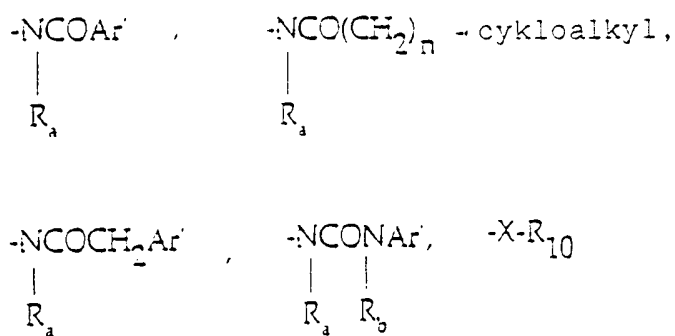
R<sub>3</sub> znamená skupinu



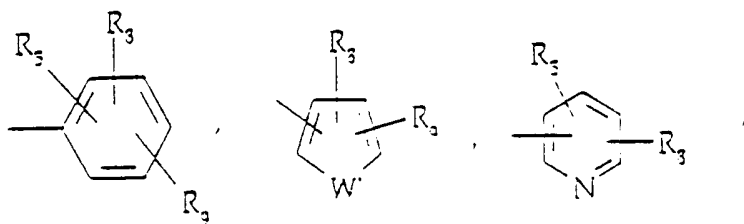
kde Ar znamená některou ze skupin



R<sub>6</sub> znamená některou ze skupin



kde Ar' znamená některou ze skupin



W' znamená atom kyslíku nebo síry, skupina



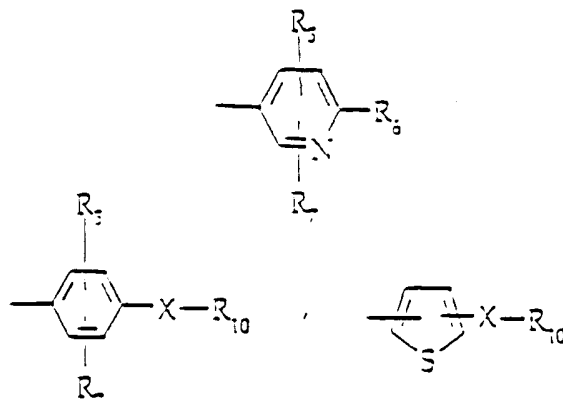
znamená fenylový kruh, popřípadě substituovaný jedním nebo dvěma substituenty ze skupiny alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, atom halogenu, aminoskupina, alkoxykupina o 1 až 3 atomech uhlíku nebo alkylaminoskupina o 1 až 3 atomech uhlíku,

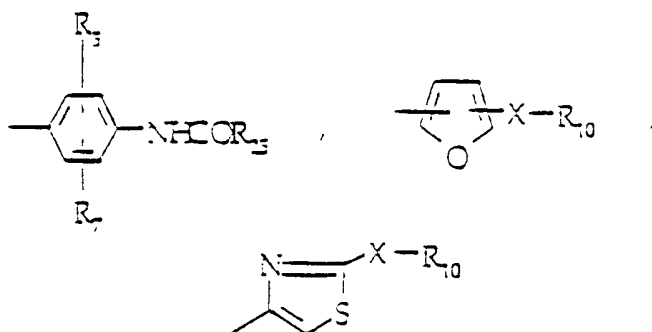
A-B, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>25</sub>, X a cykloalkyl mají význam, uvedený v nároku 1.

42. Tricyklické diazepinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, v nichž Y znamená některou ze skupin O, S, NH, NCOCH<sub>3</sub> nebo N-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, R<sub>3</sub> znamená skupinu

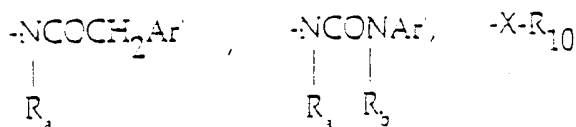
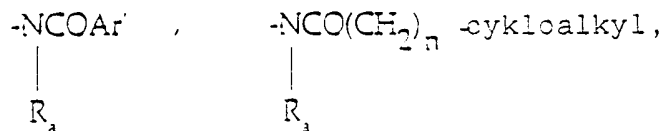


kde Ar znamená některou ze skupin

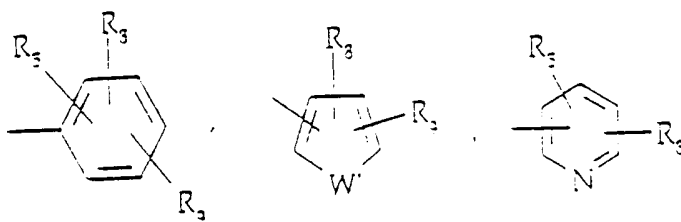




$R_6$  znamená některou ze skupin



kde  $Ar'$  znamená některou ze skupin



$W'$  znamená atom kyslíku nebo síry, skupina



znamená fenylový kruh, 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,

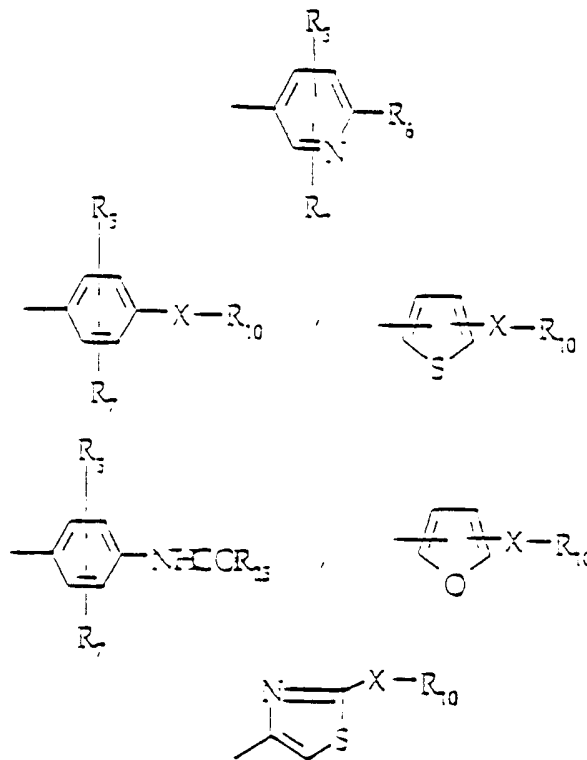
$A-B$ ,  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{25}$ ,  $X$  a cykloalkyl mají význam, uvedený v nároku 1.

43. Tricyklické diazepinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, v nichž Y znamená skupinu  $-(CH_2)_n-$ , v níž n znamená 0,

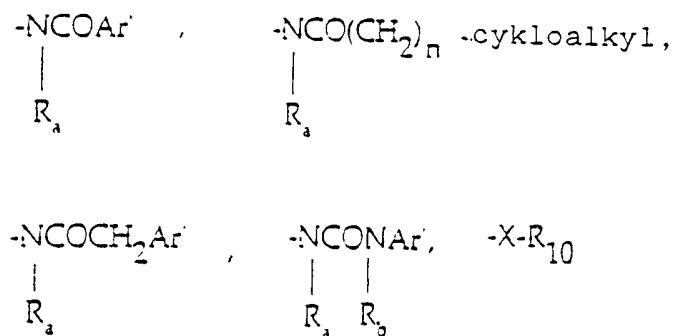
$R_3$  znamená skupinu



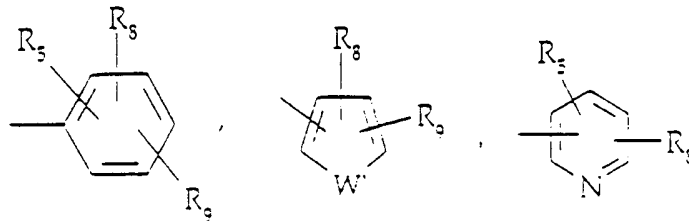
kde Ar znamená některou ze skupin



$R_6$  znamená některou ze skupin



kde Ar' znamená některou ze skupin



W' znamená atom kyslíku nebo síry, skupina



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

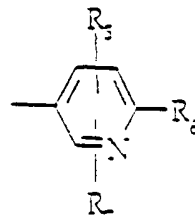
A-B, R<sub>a</sub>, R<sub>0</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>25</sub>, X a cykloalkyl mají význam, uvedený v nároku 1.

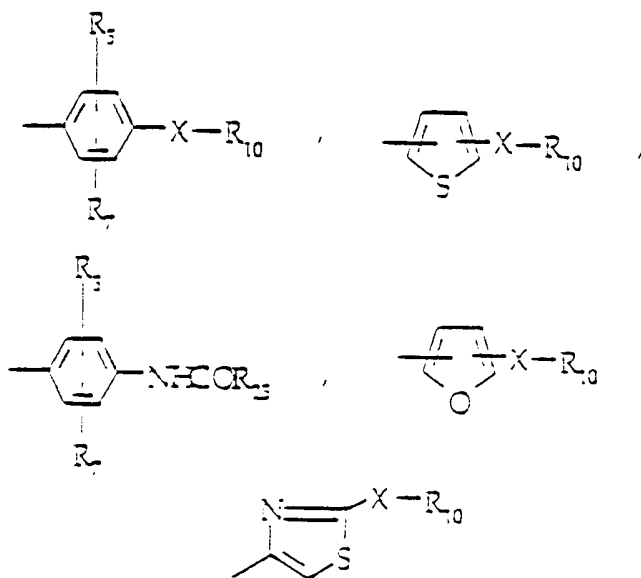
44. Tricyklické diazepinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, v nichž Y znamená -CH<sub>2</sub>-,

R<sub>3</sub> znamená skupinu

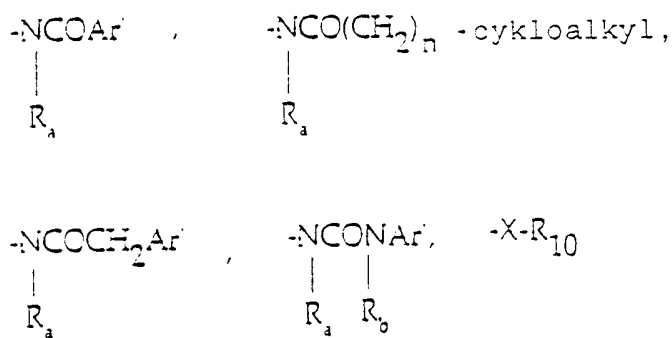


kde Ar znamená některou ze skupin

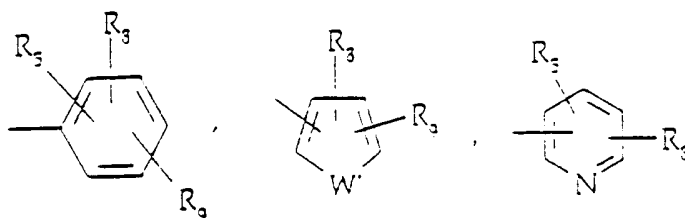




$R_6$  znamená některou ze skupin



kde  $Ar'$  znamená některou ze skupin



$W'$  znamená atom kyslíku nebo síry, skupina



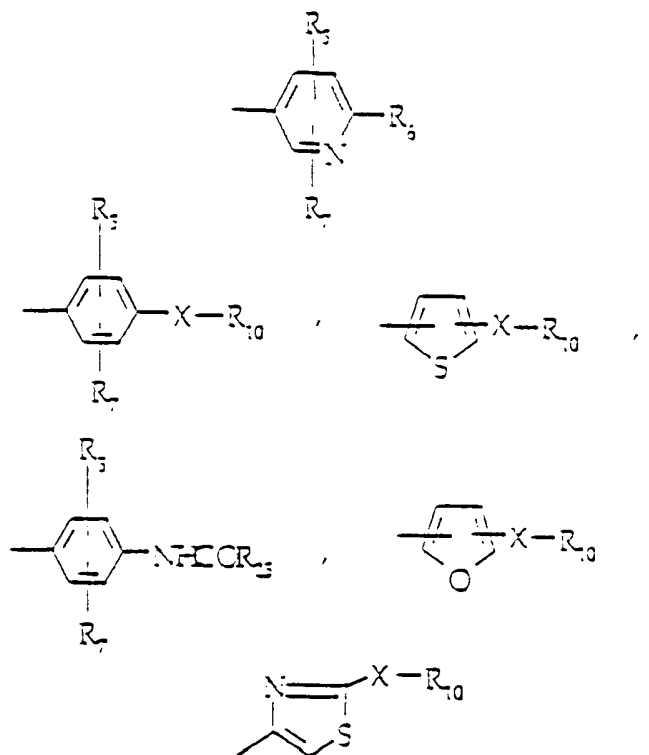
znamená 6-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, který obsahuje jeden atom dusíku,

A-B,  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{25}$ , X a cykloalkyl mají význam, uvedený v nároku 1.

45. Tricyklické diazepinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, v nichž Y znamená  $-(CH_2)_n-$ , kde  $n = 0$ ,  $R_3$  znamená skupinu

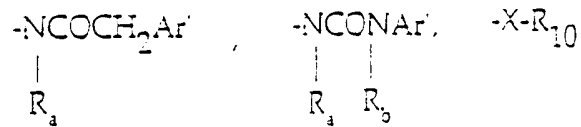
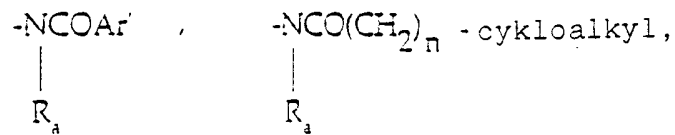


kde Ar znamená některou ze skupin

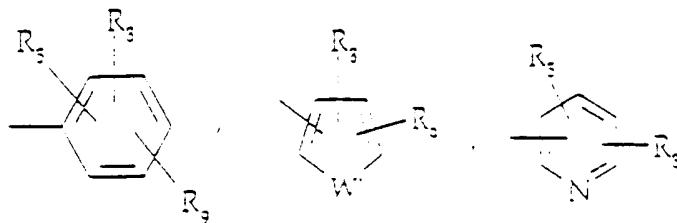




$R_6$  znamená některou ze skupin



kde  $\text{Ar}'$  znamená některou ze skupin



$W'$  znamená atom kyslíku nebo síry, skupina



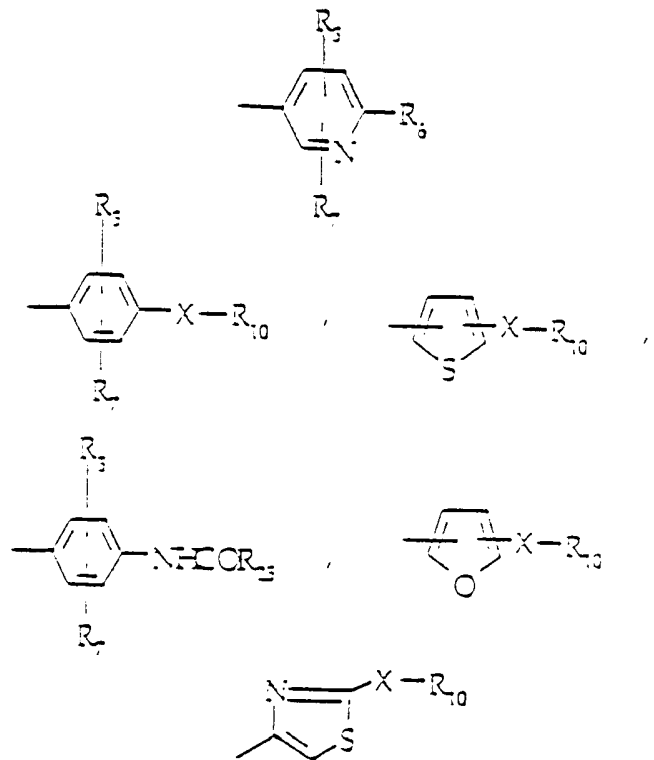
znamená 5-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, obsahující jeden atom síry,

A-B,  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{25}$ , X a cykloalkyl mají význam, uvedený v nároku 1.

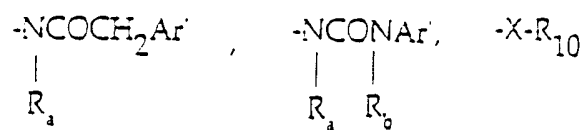
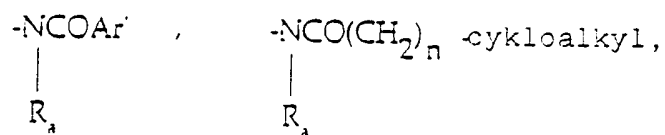
46. Tricyklické diazepinové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, v nichž Y znamená skupinu  $-\text{CH}_2-$ ,  $\text{R}_3$  znamená skupinu



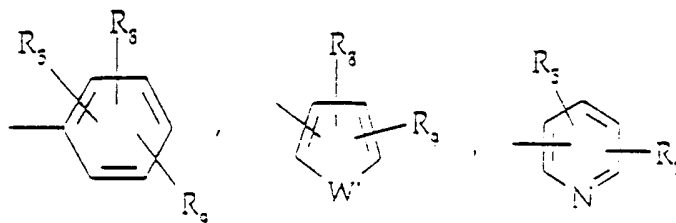
kde Ar znamená některou ze skupin



$\text{R}_6$  znamená některou ze skupin



kde Ar' znamená některou ze skupin



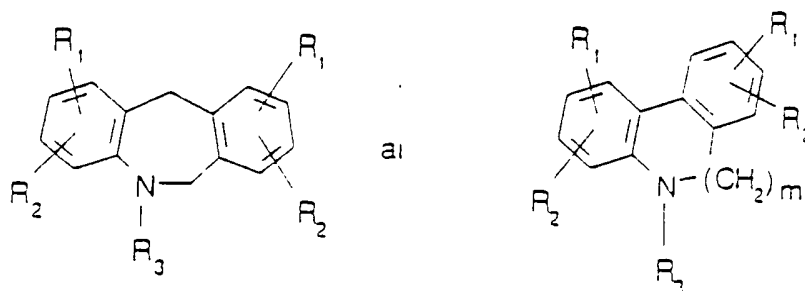
W' znamená atom kyslíku nebo síry, skupina



znamená 5-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, obsahující jeden atom síry,

A-B, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>25</sub>, X a cykloalkyl mají význam, uvedený v nároku 1.

48. Tricyklické diazepinové deriváty podle nároku 1, obecného vzorce



kde m znamená celé číslo 1 nebo 2,

$R_1$  znamená atom vodíku, atom halogenu, to znamená chloru, bromu, fluoru nebo jodu, OH, -S-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -SH, -SO-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -SO<sub>2</sub>-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -CO-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku), -CF<sub>3</sub>, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -NC<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCO-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku), -N-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo -SO<sub>2</sub>N-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku)<sub>2</sub>,

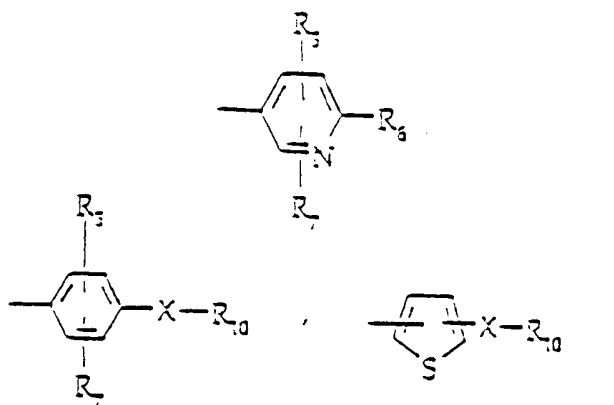
$R_2$  znamená atom vodíku, chloru, bromu, fluoru nebo jodu, -OH, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, C-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo

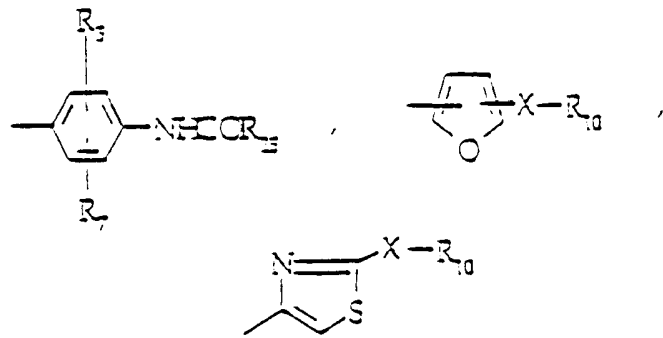
$R_1$  a  $R_2$  společně tvoří methylen-dioxyskupinu nebo ethylen-dioxyskupinu,

$R_3$  znamená skupinu



kde Ar znamená některou ze skupin

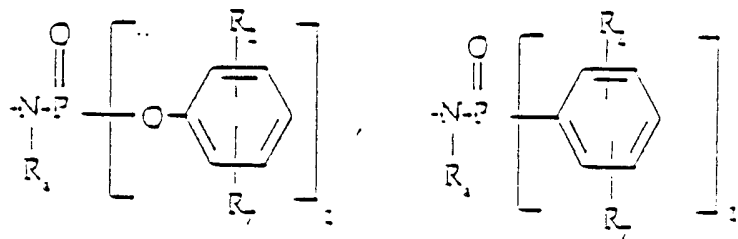
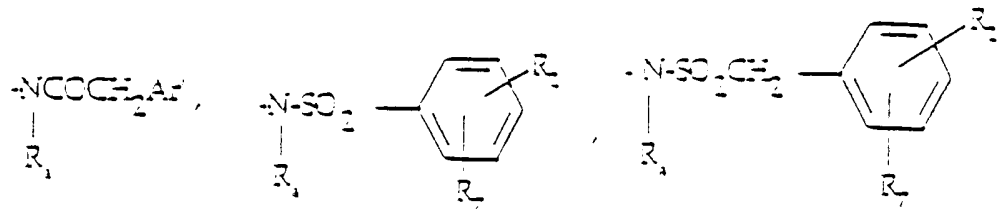
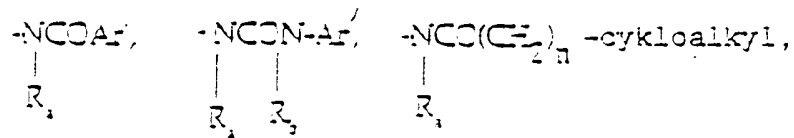


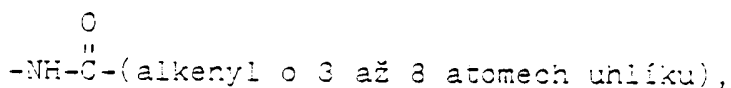
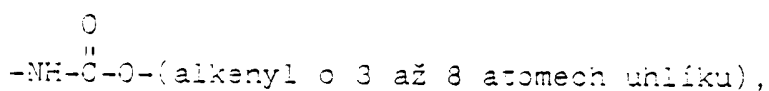
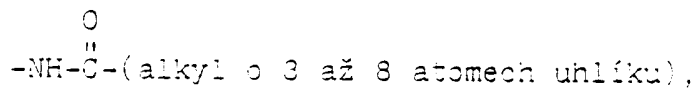
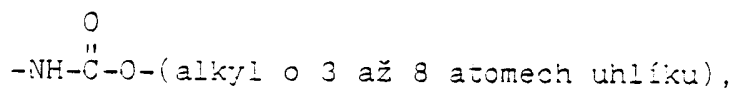
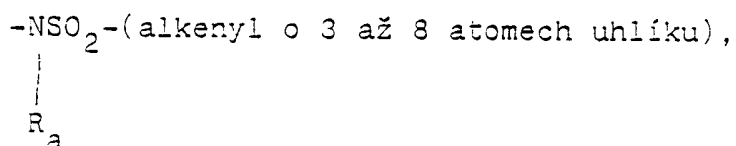
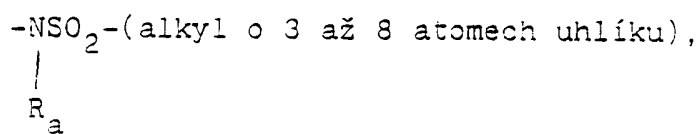


$R_3$  a  $R_7$  znamenají atom vodíku, alkyl nebo alkoxykupinu vždy o 1 až 3 atomech uhlíku nebo atom halogenu,

$R_3$  znamená

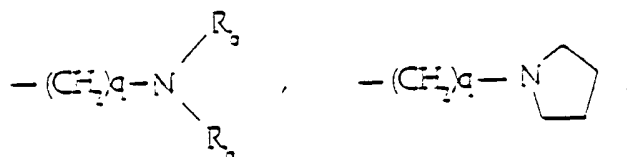
a) některou ze skupin





příčemž alkylové a alkenylové zbytky mohou mít přímý nebo rozvětvený řetězec, cykloalkyl znamená cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku, cyklohexenyl nebo cyklopentenyl,

$R_a$  znamená atom vodíku, methyl, ethyl, některou ze skupin

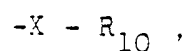


$-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$ (alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku) nebo skupinu  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,

$q$  znamená celé číslo 1, 2 nebo 3,

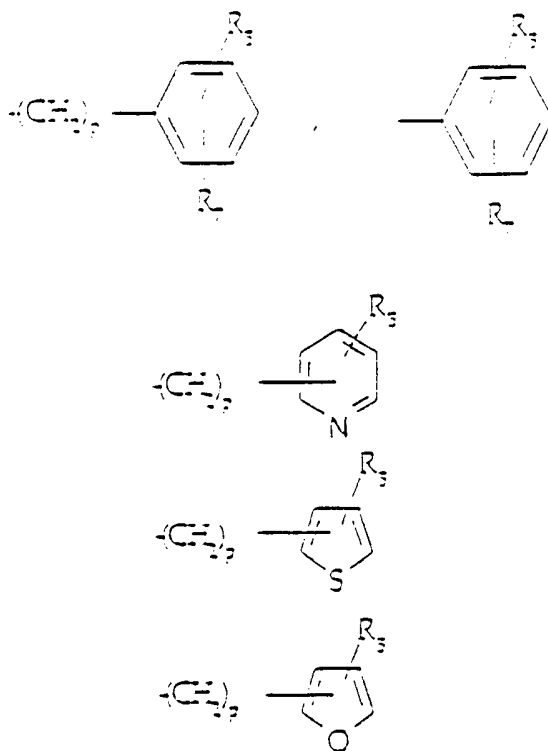
$R_0$  znamená atom vodíku,  $\text{CH}_3$  nebo  $-\text{C}_2\text{H}_5$ ,

b) skupinu vzorce



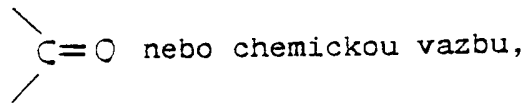
kde

$\text{R}_{10}$  znamená alkyl nebo alkenyl vždy o 3 až 8 atomech uhlíku,  $-(\text{CH}_2)_p-$ (cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku), některou ze skupin



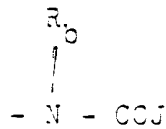
$p$  znamená celé číslo 0 až 3,

$X$  znamená O, S, NH,  $\text{NCH}_3$ ,



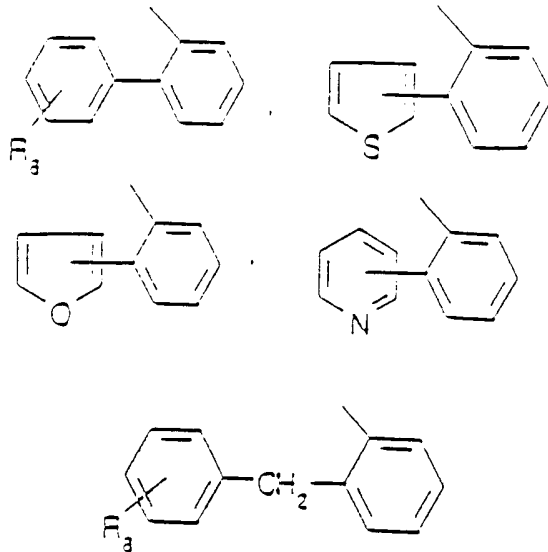
$R_5$  a  $R_7$  mají svrchu uvedený význam,

c) skupinu obecného vzorce



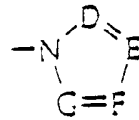
kde

J znamená  $R_a$ , alkyl nebo alkenyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem vždy o 3 až 8 atomech uhlíku. -O-alkyl nebo -O-alkenyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem vždy o 3 až 8 atomech uhlíku, tetrahydrofuran nebo tetrahydrothiofen, některou ze skupin



nebo skupinu  $-\text{CH}_2-\text{K}'$ , kde  $\text{K}'$  znamená atom halogenu, OH, tetrahydrofuran, tetrahydrothiofen nebo heterocyklickou skupinu vzorce



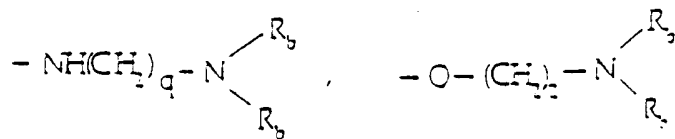
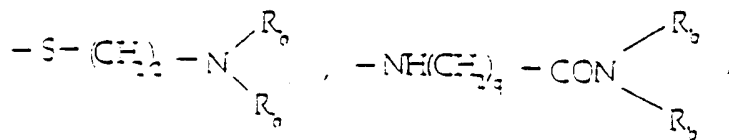
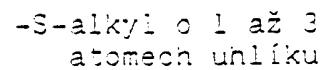
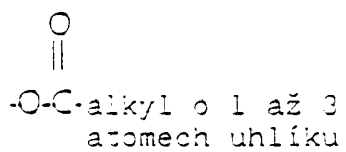
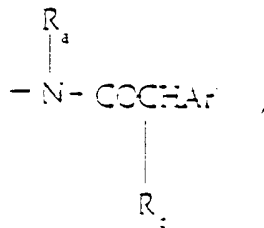


kde

D, E, F a G znamenají atom uhlíku nebo dusíku, přičemž atomy uhlíku jsou popřípadě substituovány substituenty ze skupiny atom halogenu, alkoxykupina o 1 až 3 atomech uhlíku, -CO-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku), CHO, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo -CO<sub>2</sub>-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku), hydroxykupina a

R<sub>a</sub> a R<sub>b</sub> mají svrchu uvedený význam,

d) skupinu obecného vzorce

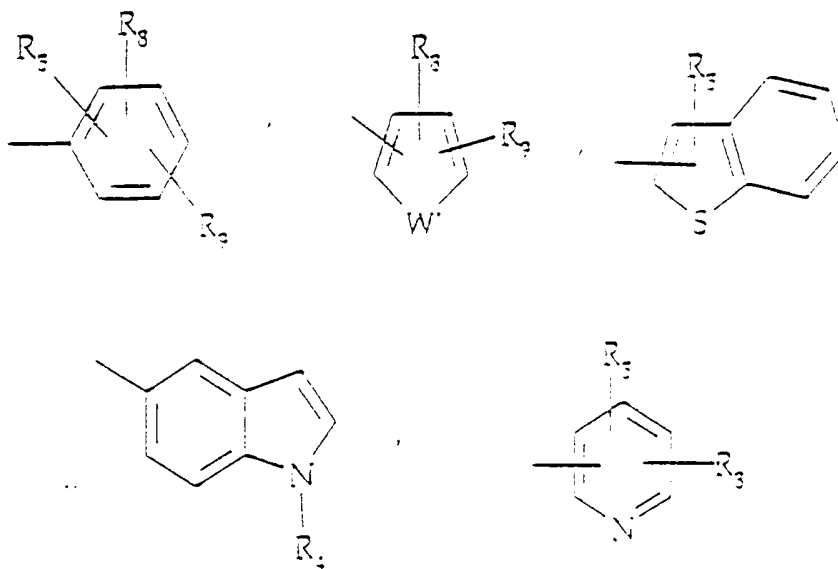


kde

$R_C$  znamená atom halogenu, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo hydroxyskupinu a

$R_O$  má svrchu uvedený význam,

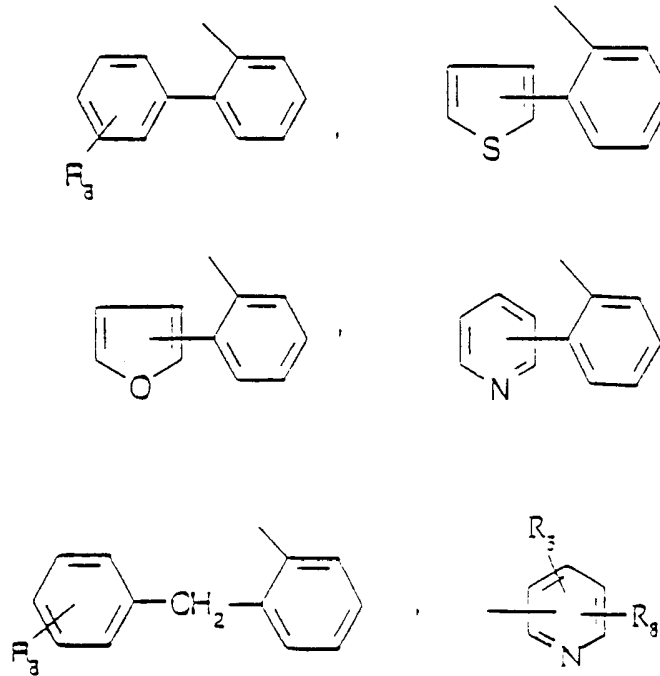
$Ar'$  znamená některou ze skupin



$R_8$  a  $R_9$  nezávisle znamenají atom vodíku, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, S-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-CH$ ,  $-SCF_3$ ,  $-OCF_3$ , atom halogenu,  $NO_2$ , aminoskupinu nebo NH-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo  $-N-(alkyl\ o\ 1\ až\ 3\ atomech\ uhlíku)_2$ , nebo skupinu  $-N(R_O)(CH_2)_q-N-(R_O)_2$ ,

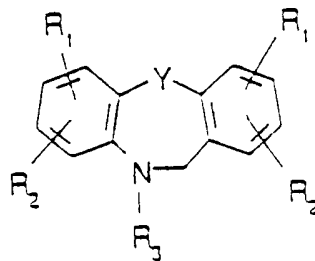
$W'$  znamená O, S, NH, N-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,  $NCO-(alkyl\ o\ 1\ až\ 3\ atomech\ uhlíku)$ ,  $NSO_2-(alkyl\ o\ 1\ až\ 3\ atomech\ uhlíku)$ ,

$R_{25}$  znamená některou ze skupin



a farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin.

48. Tricyklické diazepinové deriváty podle nároku 1,  
vzorce



kde Y znamená O, S, NH nebo N-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

$R_1$  znamená atom vodíku, atom halogenu, to znamená chloru, bromu, fluoru nebo jodu, OH, -S-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -SH, -SO-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -SO<sub>2</sub>-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -CO-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku), -CF<sub>3</sub>, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCO-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku), -N-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo -SO<sub>2</sub>N-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku)<sub>2</sub>,

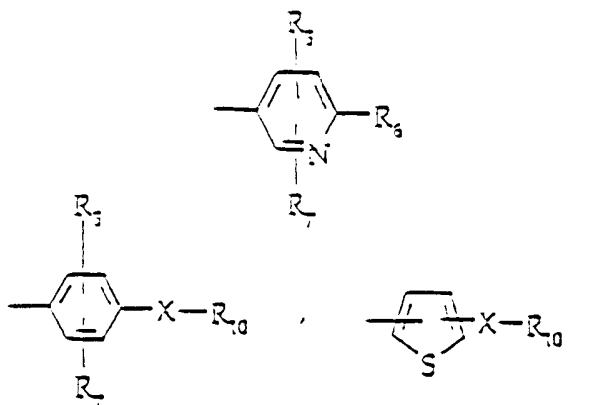
$R_2$  znamená atom vodíku, chloru, bromu, fluoru nebo jodu, -OH, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, C-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo

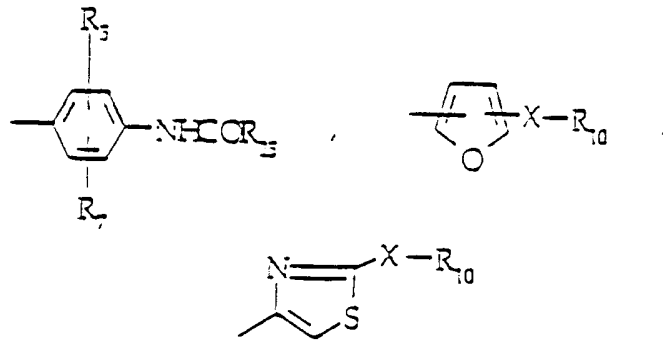
$R_1$  a  $R_2$  společně tvoří methylen-dioxyskupinu nebo ethylen-dioxyskupinu,

$R_3$  znamená skupinu



kde Ar znamená některou ze skupin



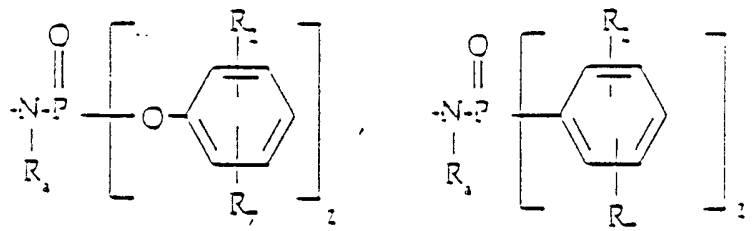
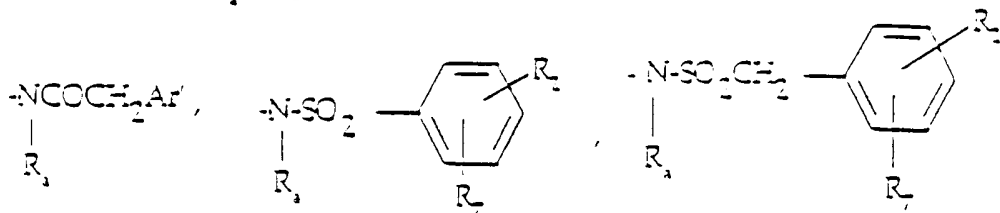
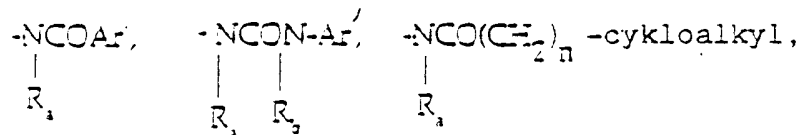


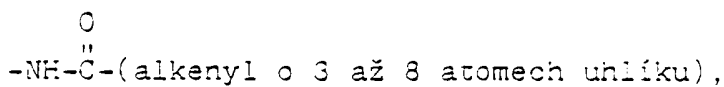
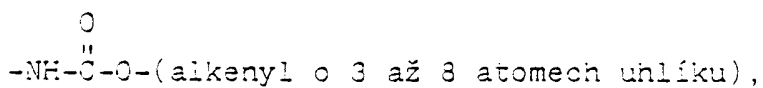
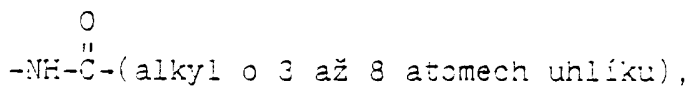
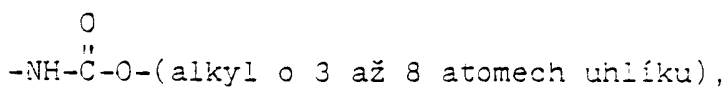
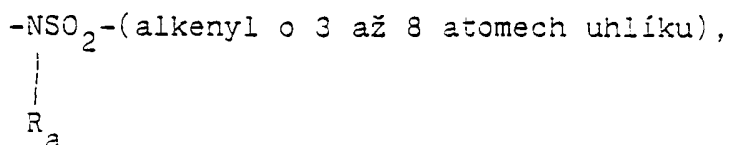
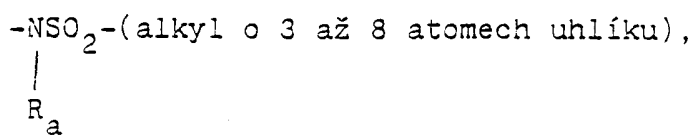
R<sub>4</sub> znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo -CO-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku),

R<sub>5</sub> a R<sub>7</sub> znamenají atom vodíku, alkyl nebo alkoxy skupinu vždy o 1 až 3 atomech uhlíku nebo atom halogenu,

R<sub>6</sub> znamená

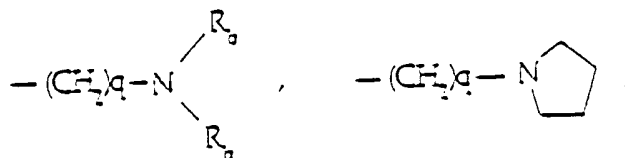
a) některou ze skupin





příčemž alkylové a alkenylové zbytky mohou mít přímý nebo rozvětvený řetězec, cykloalkyl znamená cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku, cyklohexenyl nebo cyklopentenyl,

$R_a$  znamená atom vodíku, methyl, ethyl, některou ze skupin

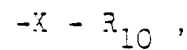


$-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$ (alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku) nebo skupinu  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,

q znamená celé číslo 1, 2 nebo 3,

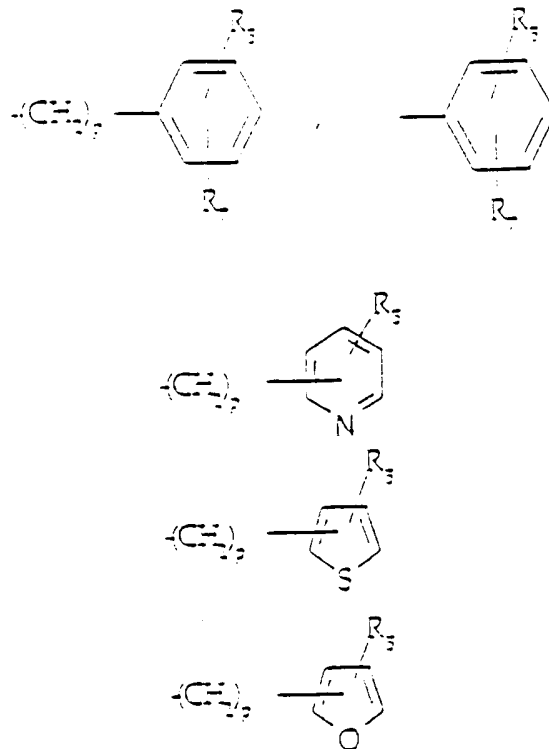
$\text{R}_3$  znamená atom vodíku,  $\text{CH}_3$  nebo  $-\text{C}_2\text{H}_5$ ,

b) skupinu vzorce



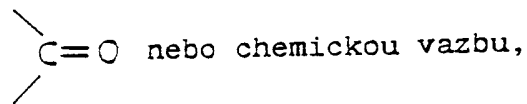
kde

$\text{R}_{10}$  znamená alkyl nebo alkenyl vždy o 3 až 8 atomech uhlíku,  $-(\text{CH}_2)_p-$ (cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku), některou ze skupin



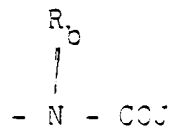
p znamená celé číslo 0 až 3,

X znamená O, S, NH,  $\text{NCH}_3$ ,



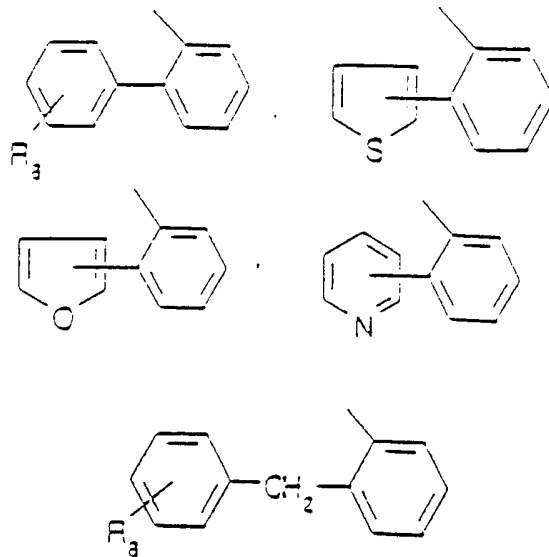
$R_5$  a  $R_7$  mají svrchu uvedený význam,

c) skupinu obecného vzorce



kde

J znamená  $R_a$ , alkyl nebo alkenyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem vždy o 3 až 8 atomech uhlíku, -O-alkyl nebo -O-alkenyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem vždy o 3 až 8 atomech uhlíku, tetrahydrofuran nebo tetrahydrothiofen, některou ze skupin



nebo skupinu  $-\text{CH}_2-\text{K}'$ , kde  $\text{K}'$  znamená atom halogenu, OH, tetrahydrofuran, tetrahydrothiofen nebo heterocyklickou skupinu vzorce



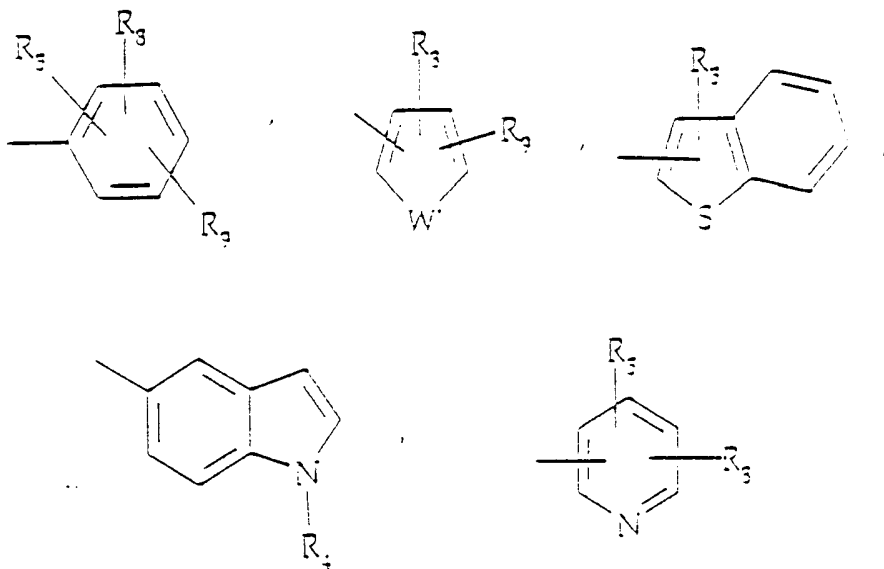


kde

$R_0$  znamená atom halogenu, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo hydroxyskupinu a

$R_1$  má svrchu uvedený význam,

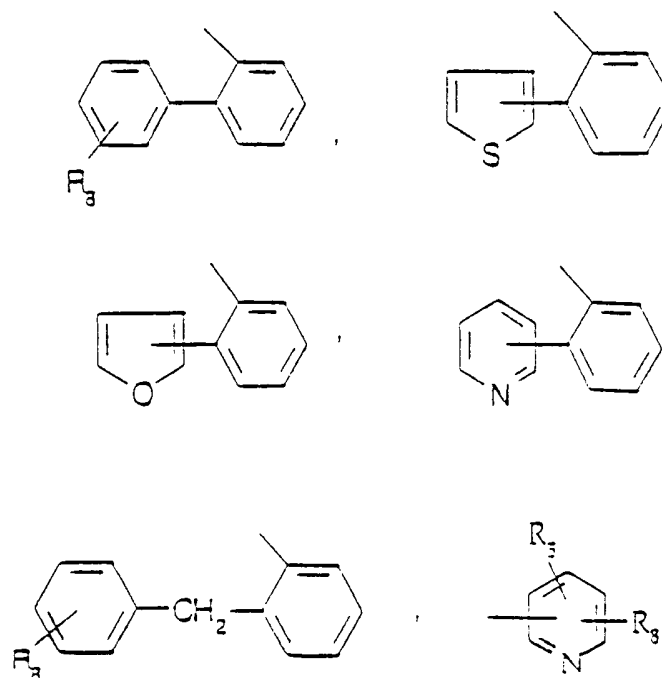
$Ar'$  znamená některou ze skupin



$R_3$  a  $R_9$  nezávisle znamenají atom vodíku, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, S-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-SCF_3$ ,  $-OCF_3$ , atom halogenu,  $NO_2$ , aminoskupinu nebo NH-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo  $-N(\text{alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku})_2$ , nebo skupinu  $-N(R_9)(CH_2)_q-N(R_9)_2$ ,

$W'$  znamená O, S, NH, N-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,  $NCO(\text{alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku})$ ,  $NSO_2(\text{alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku})$ ,

$R_{25}$  znamená některou ze skupin



a farmaceuticky přijatelné soli těchto látek.

50. Tricyklický diazepinový derivát podle nároku 1, N-/5-/(6,11-dihydro-5H-dibenz/b,e/azepin-5-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/(1,1'-bifenyl)-2-karboxamid.

51. Tricyklický diazepinový derivát podle nároku 1, N-/5-/(6,11-dihydro-5H-dibenz/b,e/azepin-5-yl)karbonyl/-2-pyridinyl/-2-dimethylaminopyridin-3-karboxamid.

52. Tricyklický diazepinový derivát podle nároku 1, N-/5-/(9,10-dihydro-4H-thieno/2,3-c//1/benzazepin-9-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/(1,1'-bifenyl)-2-karboxamid.

53. Tricyklický diazepinový derivát podle nároku 1, N-/5-/(9,10-dihydro-4H-thieno/2,3-c//1/benzazepin-9-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-2-dimethylaminopyridin-3-karboxamid.

54. Tricyklický diazepinový derivát podle nároku 1, N-/5-/(4,10-dihydro-5H-thieno/3,2-c//1/benzazepin-5-yl)-karbonyl-2-pyridinyl/(1,1'-bifenyl)-2-karboxamid.

55. Tricyklický diazepinový derivát podle nároku 1, N-/5-/(4,10-dihydro-5H-thieno/3,2-c//1/benzazepin-5-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-2-dimethylaminopyridin-3-karboxamid.

56. Tricyklický diazepinový derivát podle nároku 1, N-/5-/(9,10-dihydro-4H-thieno/2,3-c//1/benzazepin-9-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-5-fluor-2-methylbenzamid.

57. Tricyklický diazepinový derivát podle nároku 1, N-/5-/(4,10-dihydro-5H-thieno/3,2-c//1/-benzazepin-5-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-5-fluor-2-methylbenzamid.

58. Tricyklický diazepinový derivát podle nároku 1, N-/5-/(4,5-dihydropyrazolo/4,3-d//1/benzazepin-6-(1H)-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-2-dimethylaminopyridin-3-karboxamid.

59. Tricyklický diazepinový derivát podle nároku 1, N-/5-/(4,5-dihydropyrazolo/4,4-d//1/benzazepin-6-(1H)-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-5-fluor-2-methylbenzamid.

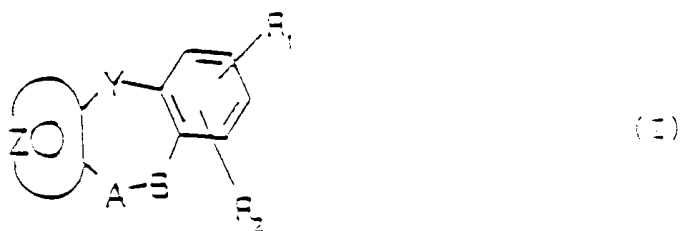
60. Tricyklický diazepinový derivát podle nároku 1, N-/5-(pyrido/2,3-b//1,4/benzoxazepin-5-(6H)-ylkarbonyl)-2-pyridinyl/-5-fluor-2-methylbenzamid.

61. Farmaceutický prostředek pro léčení chorob, při nichž dochází k příliš vysokému zpětnému vstřebávání vody v ledvinách, k léčení městnavého srdečního selhání, jaterní cirhosis, nefrotického syndromu, poruch 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 obsahuje farmaceutický nosič a jako svou účinnou složku tricyklický diazepinový derivát podle nároku 1.

62. Způsob léčení chorob, při nichž dochází k příliš vysokému zpětnému vstřebávání vody v ledvinách, městnavého

srdečního selhání, jaterní cirhosis, nefrotického syndromu, poruch centrálního nervového systému, plicních onemocnění a hyponatremie u savců, vyznačující se tím, že se podává účinné množství tricyklického diazepinového derivátu podle nároku 1.

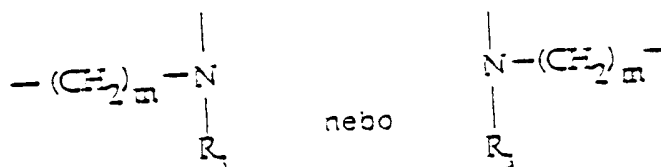
63. Způsob výroby tricyklických diazepinových derivátů obecného vzorce I



kde

Y znamená skupinu  $(CH_2)_n$ , O, S, NH,  $COCH_3$ , N-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, CH-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku), CHNH-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku),  $CHNH_2$ ,  $CHN(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku)_2$ ,  $CHO(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku)$ ,  $CHS(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku)$ , kde n je celé číslo 0 až 2,

A-B znamená skupinu



kde m znamená celé číslo 1 až 2,

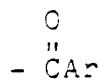
za předpokladu, že v případě, že Y znamená  $-(CH_2)_n-$  a  $n = 2$ , může m rovněž znamenat 3 a v případě, že Y znamená  $-(CH_2)_n$  a  $n = 2$ , má m význam, odlišný od 2,

$R_1$  znamená atom vodíku, atom halogenu, to znamená chloru, bromu, fluoru nebo jodu, OH, -S-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -SH, -SO-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -SO<sub>2</sub>-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -CO-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku), -CF<sub>3</sub>, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -NC<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCO-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku), -N-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo -SO<sub>2</sub>N-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku)<sub>2</sub>,

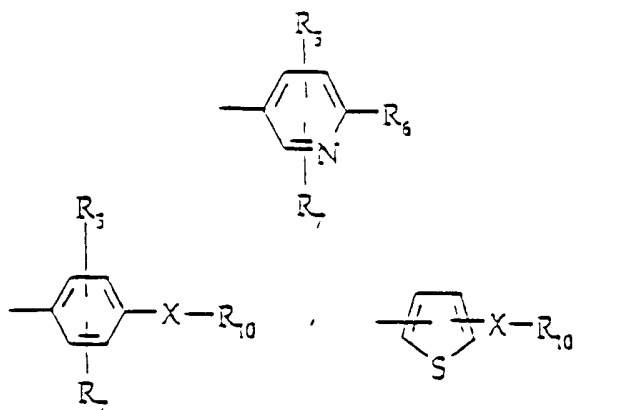
$R_2$  znamená atom vodíku, chloru, bromu, fluoru nebo jodu, -OH, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, C-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo

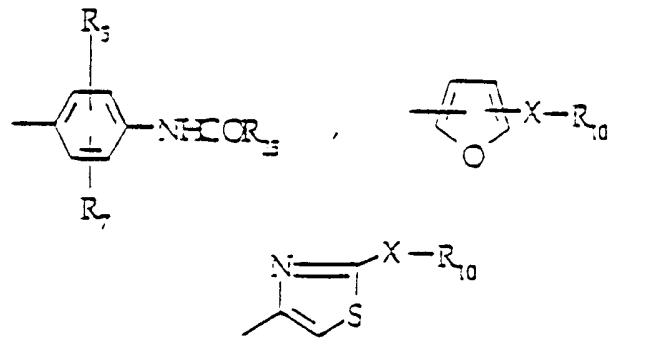
$R_1$  a  $R_2$  společně tvoří methylen-dioxyskupinu nebo ethylen-dioxyskupinu,

$R_3$  znamená skupinu



kde Ar znamená některou ze skupin

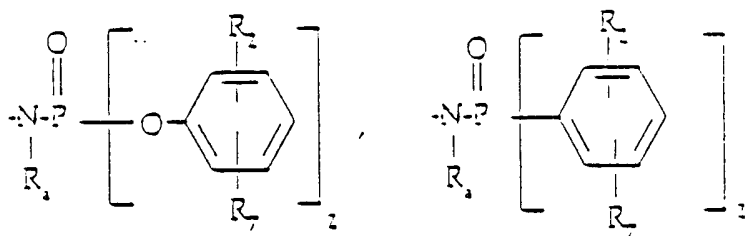
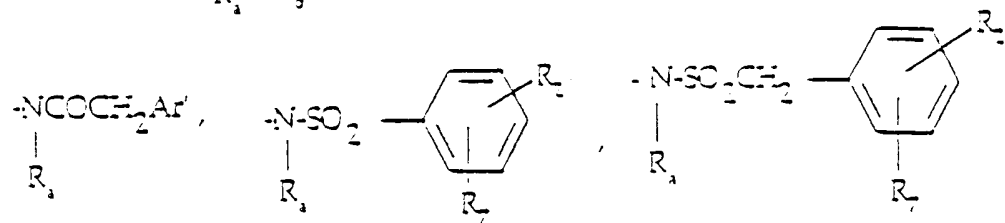
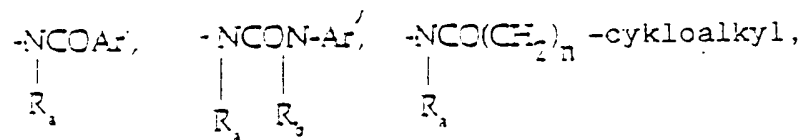


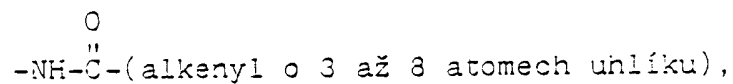
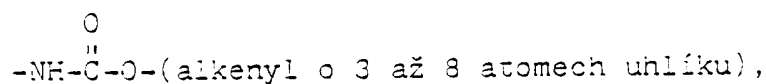
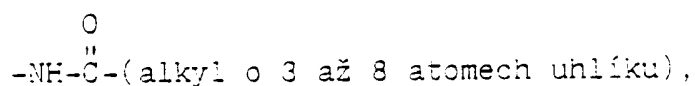
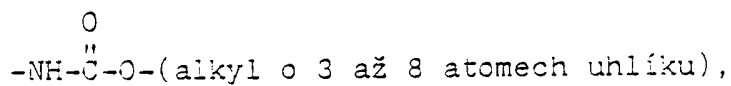
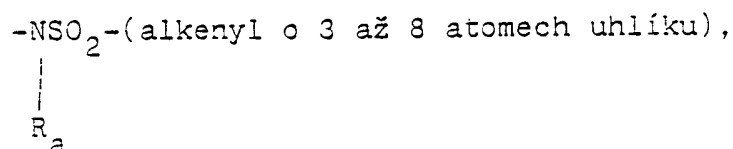
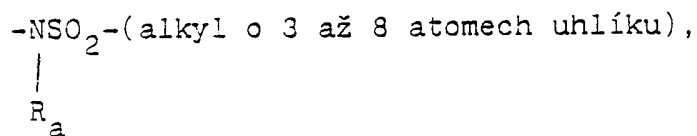


$R_4$  znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo  $-CO-$ (alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku),

$R_5$  a  $R_7$  znamenají atom vodíku, alkyl nebo alkoxykupinu vždy o 1 až 3 atomech uhlíku nebo atom halogenu,

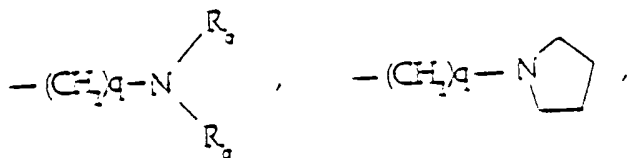
$R_6$  znamená  
a) některou ze skupin





příčemž alkylové a alkenylové zbytky mohou mít přímý nebo rozvětvený řetězec, cykloalkyl znamená cykloalkyl o 3 až 8 atomech uhlíku, cyklohexenyl nebo cyklopentenyl,

$R_a$  znamená atom vodíku, methyl, ethyl, některou ze skupin



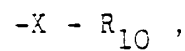


$-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku})$  nebo skupinu  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,

$q$  znamená celé číslo 1, 2 nebo 3,

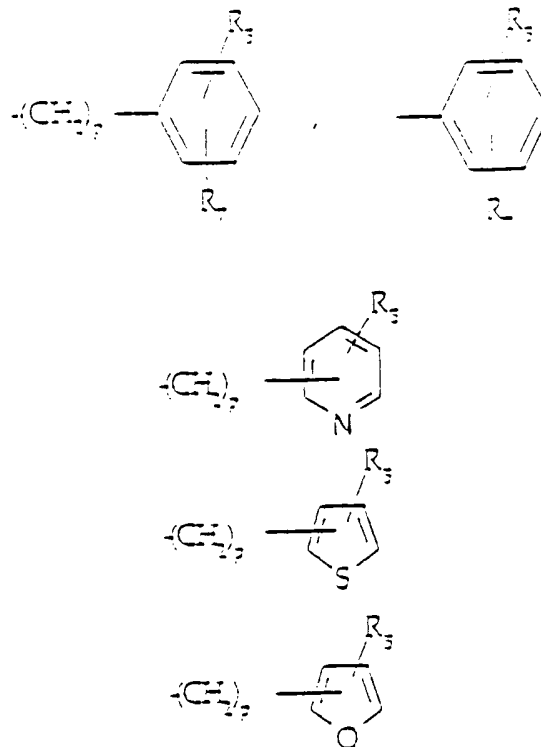
$R_9$  znamená atom vodíku,  $\text{CH}_3$  nebo  $-\text{C}_2\text{H}_5$ ,

b) skupinu vzorce



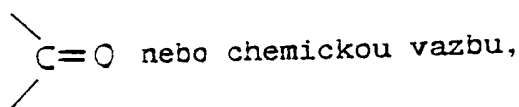
kde

$\text{R}_{10}$  znamená alkyl nebo alkenyl vždy o 3 až 8 atomech uhlíku,  $-(\text{CH}_2)_p-$  (cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku), některou ze skupin



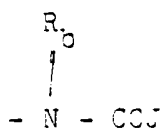
$p$  znamená celé číslo 0 až 3,

$X$  znamená O, S, NH,  $\text{NCH}_3$ ,



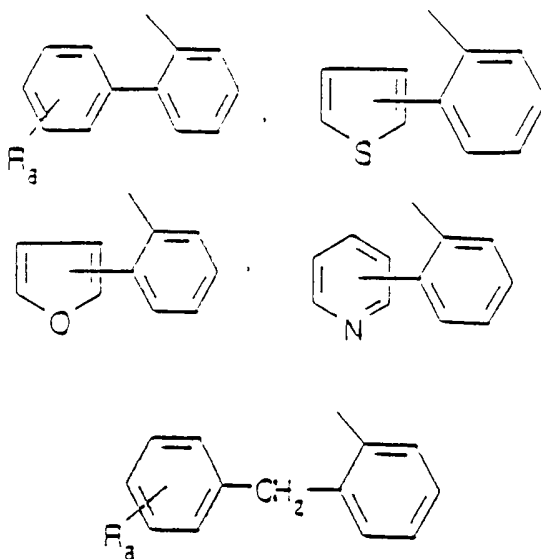
$R_5$  a  $R_7$  mají svrchu uvedený význam,

c) skupinu obecného vzorce

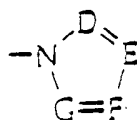


kde

J znamená  $R_a$ , alkyl nebo alkenyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem vždy o 3 až 8 atomech uhlíku, -O-alkyl nebo -O-alkenyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem vždy o 3 až 8 atomech uhlíku, tetrahydrofuran nebo tetrahydrothiofen, některou ze skupin



nebo skupinu  $-\text{CH}_2-\text{K}'$ , kde  $\text{K}'$  znamená atom halogenu, OH, tetrahydrofuran, tetrahydrothiofen nebo heterocyklickou skupinu vzorce

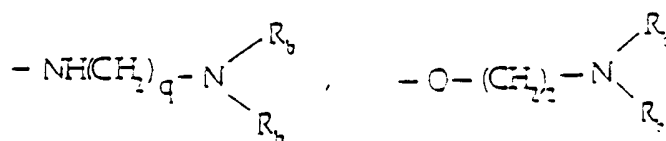
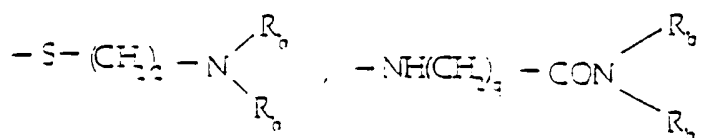
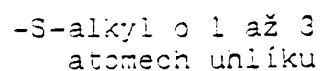
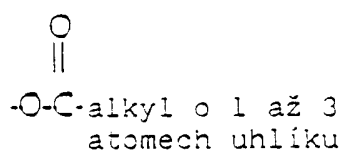
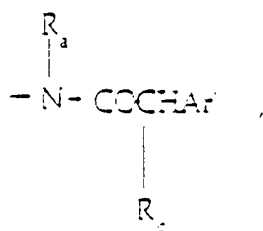


kde

D, E, F a G znamenají atom uhlíku nebo dusíku, přičemž atomy uhlíku jsou popřípadě substituovány substituenty ze skupiny atom halogenu, alkokyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku, -CO-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku), CHO, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo -CO<sub>2</sub>-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, hydroxyskupina a

R<sub>a</sub> a R<sub>o</sub> mají svrchu uvedený význam,

d) skupinu obecného vzorce

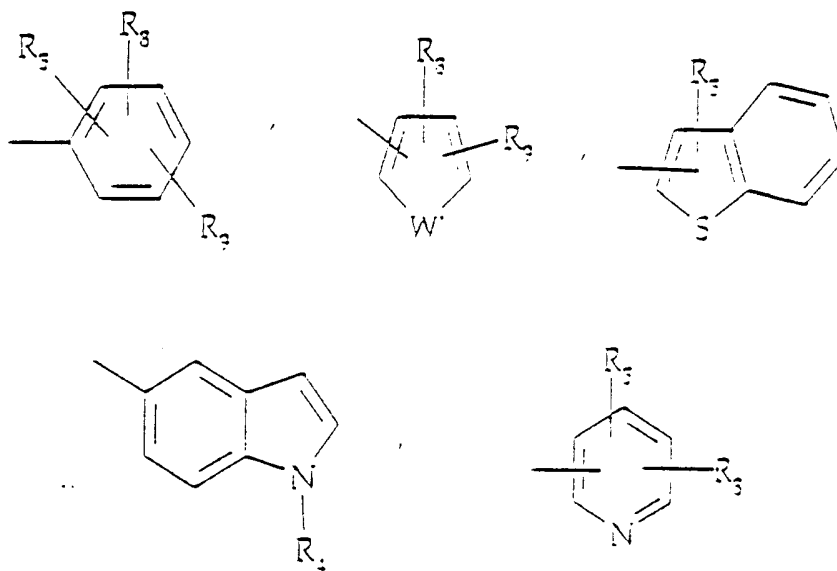


kde

$R_c$  znamená atom halogenu, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo hydroxyskupinu a

$R_o$  má svrchu uvedený význam,

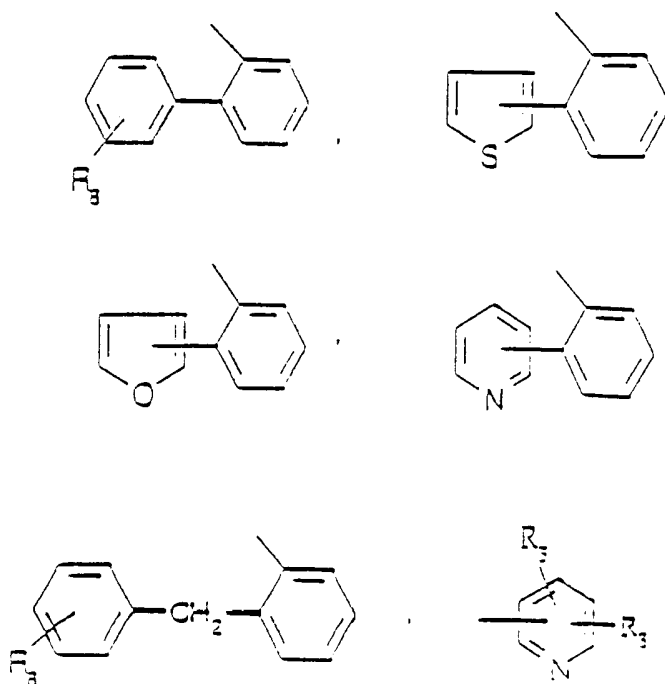
$Ar'$  znamená některou ze skupin



$R_3$  a  $R_9$  nezávisle znamenají atom vodíku, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, S-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-SCF_3$ ,  $-OCF_3$ , atom halogenu,  $NO_2$ , aminoskupinu nebo NH-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo  $-N-(alkyl\ o\ 1\ až\ 3\ atomech\ uhlíku)_2$ , nebo skupinu  $-N(R_o)(CH_2)_q-N-(R_o)_2$ ,

$W'$  znamená O, S, NH, N-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, NCO-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku),  $NSO_2$ -(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku),

$R_{25}$  znamená některou ze skupin



skupina obecného vzorce

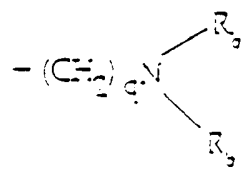


znamená

- 1) fenyl, popřípadě substituovaný jedním nebo dvěma substituenty ze skupiny alkyl nebo alkoxykupina vždy o 1 až 3 atomech uhlíku, atom halogenu, aminoskupina nebo alkylaminoskupina o 1 až 3 atomech uhlíku,
- 2) 5-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, obsahující jeden heteroatom ze skupiny kyslík, dusík nebo síra,

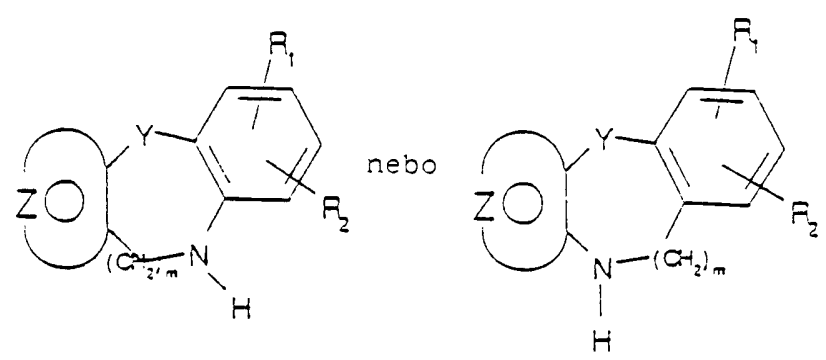
- 3) 6-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, obsahující 1 atom dusíku,
- 4) 5- nebo 6-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, obsahující 2 atomy dusíku,
- 5) 5-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, obsahující 1 atom dusíku a mimoto atom kyslíku nebo atom síry, přičemž

5-členný nebo 6-členný heterocyklický kruh je popřípadě substituován alkylovým zbytkem o 1 až 3 atomech uhlíku, formylovou skupinou, skupinou obecného vzorce

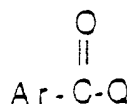


atomem halogenu nebo alkoxykupinou o 1 až 3 atomech uhlíku,

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

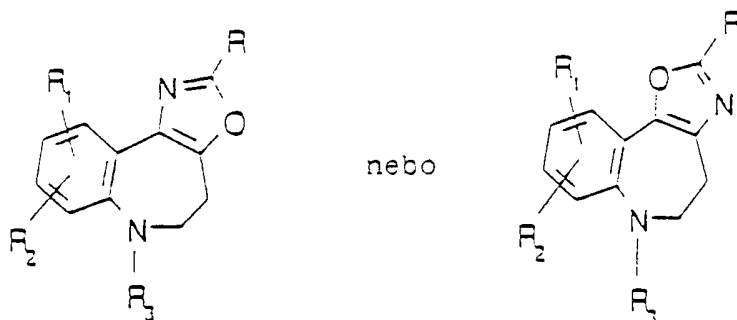


kde jednotlivé symboly mají svrchu uvedený význam,  
se sloučeninou obecného vzorce



přičemž tento vzorec vyjadřuje aroylchlorid nebo arylkarboxylovou kyselinu, aktivovanou přeměnou na směsný anhydrid nebo působením peptidového vazného reakčního činidla, za vzniku tricyklického diazepinového derivátu obecného vzorce I.

64. Tricyklický diazepinový derivát podle nároku 1,  
vzorce

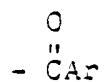


$R_1$  znamená atom vodíku, atom halogenu, to znamená chloru, bromu, fluoru nebo jodu, OH, -S-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -SH, -SO-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -SO<sub>2</sub>-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -CO-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku), -CF<sub>3</sub>, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -C-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -NC<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCO-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku), -N-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo -SO<sub>2</sub>N-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku)<sub>2</sub>,

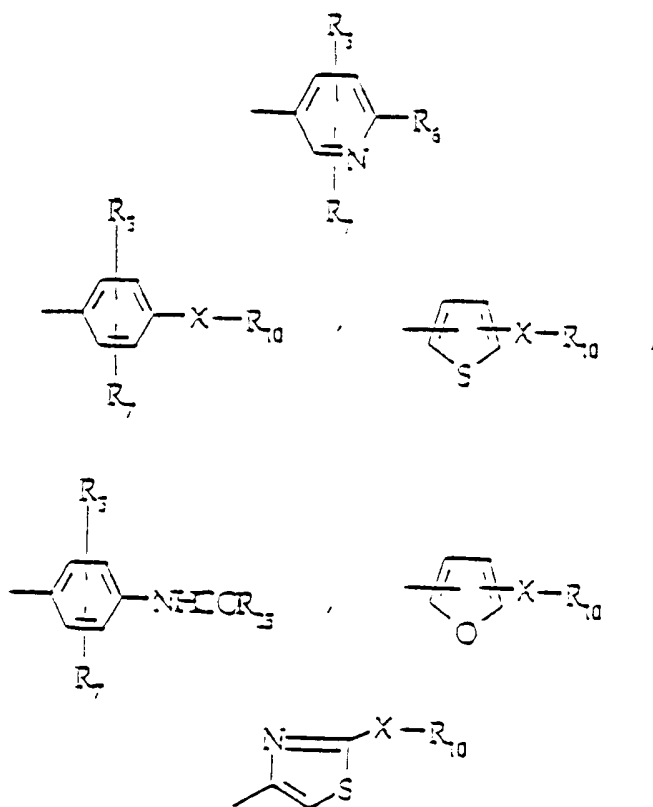
$R_2$  znamená atom vodíku, chloru, bromu, fluoru nebo jodu, -OH, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, C-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo

$R_1$  a  $R_2$  společně tvoří methylenedioxy skupinu nebo ethylen-  
dioxy skupinu,

$R_3$  znamená skupinu



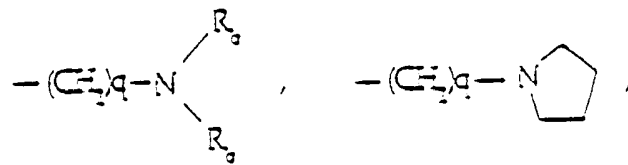
kde Ar znamená některou ze skupin



X znamená O, S,  $-\text{NCH}_3$  nebo  $-\text{NH}$ ,

R se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, některá ze skupin



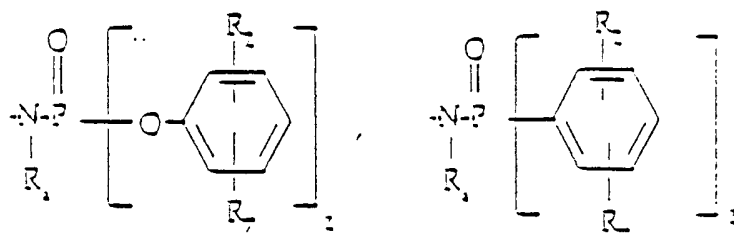
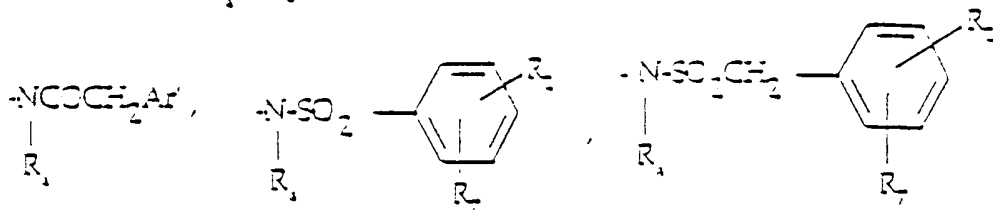
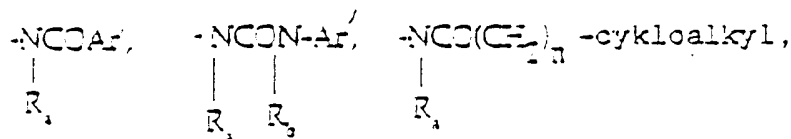


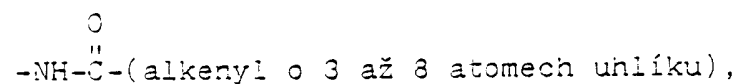
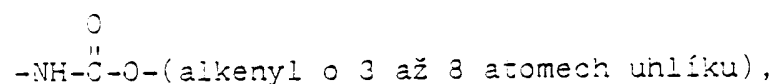
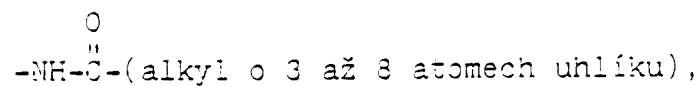
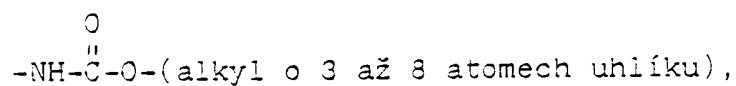
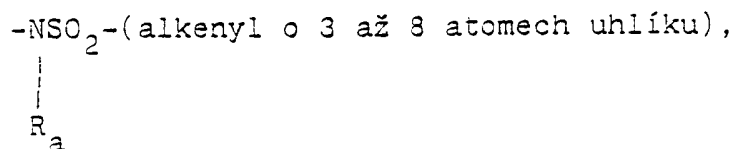
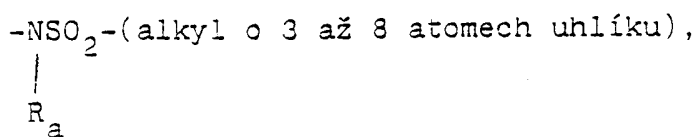
$-(\text{CH}_2)_q-\text{OH}$  nebo  $-(\text{CH}_2)_q-\text{O}$ -(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku),  
kde q znamená 1, 2 nebo 3,

$R_4$  znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku  
nebo  $-\text{CO}$ -(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku),

$R_3$  a  $R_7$  znamenají atom vodíku, alkyl nebo alkoxy skupinu vždy  
o 1 až 3 atomech uhlíku nebo atom halogenu,

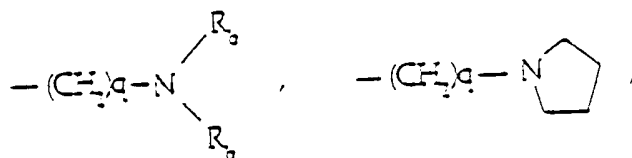
$R_6$  znamená  
a) některou ze skupin





příčemž alkylové a alkenylové zbytky mohou mít  
přímý nebo rozvětvený řetězec, cykloalkyl znamená  
cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku, cyklohexenyl  
nebo cyklopentenyl,

$R_a$  znamená atom vodíku, methyl, ethyl, některou ze  
skupin

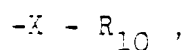


$-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$ (alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku) nebo skupinu  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,

q znamená celé číslo 1, 2 nebo 3,

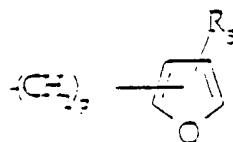
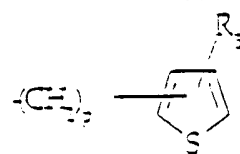
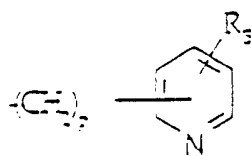
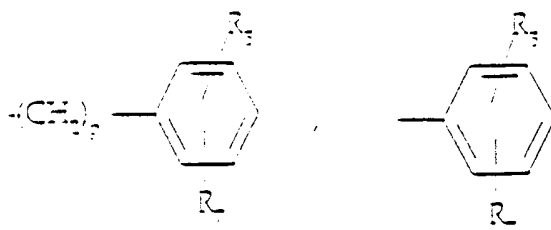
$\text{R}_9$  znamená atom vodíku,  $\text{CH}_3$  nebo  $-\text{C}_2\text{H}_5$ ,

b) skupinu vzorce



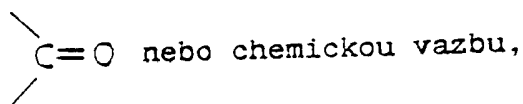
kde

$\text{R}_{10}$  znamená alkyl nebo alkenyl vždy o 3 až 8 atomech uhlíku,  $-(\text{CH}_2)_p-$ (cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku), některou ze skupin



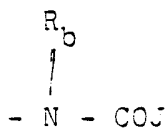
p znamená celé číslo 0 až 3,

X znamená O, S, NH,  $\text{NCH}_3$ ,



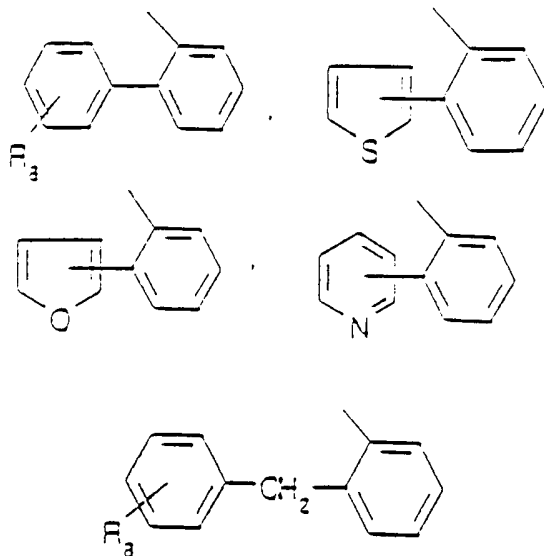
$R_5$  a  $R_7$  mají svrchu uvedený význam,

c) skupinu obecného vzorce

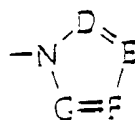


kde

J znamená  $R_a$ , alkyl nebo alkenyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem vždy o 3 až 8 atomech uhlíku. -O-alkyl nebo -O-alkenyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem vždy o 3 až 8 atomech uhlíku, tetrahydrofuran nebo tetrahydrothiofen, některou ze skupin



nebo skupinu  $-\text{CH}_2-\text{K}'$ , kde  $\text{K}'$  znamená atom halogenu, OH, tetrahydrofuran, tetrahydrothiofen nebo heterocyklickou skupinu vzorce

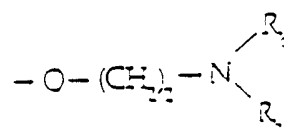
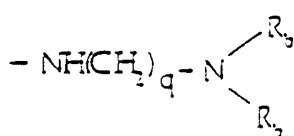
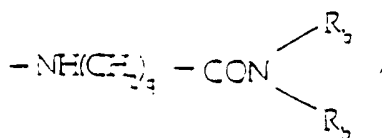
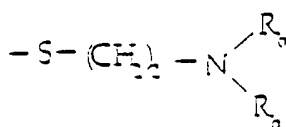
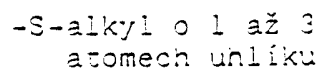
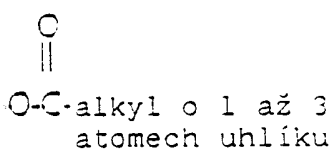
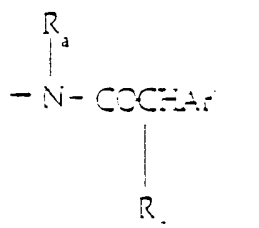


kde

D, E, F a G znamenají atom uhlíku nebo dusíku, přičemž atomy uhlíku jsou popřípadě substituovány substituenty ze skupiny atom halogenu, alkoxy skupina o 1 až 3 atomech uhlíku, -CO-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku), CHO, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo -CO<sub>2</sub>-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, hydroxyskupina a

R<sub>a</sub> a R<sub>b</sub> mají svrchu uvedený význam,

d) skupinu obecného vzorce

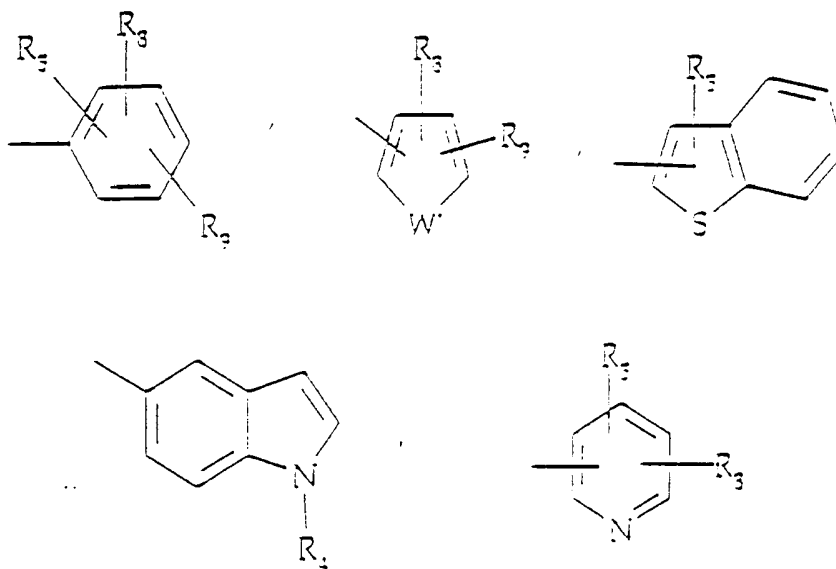


kde

$R_c$  znamená atom halogenu, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo hydroxyskupinu a

$R_o$  má svrchu uvedený význam,

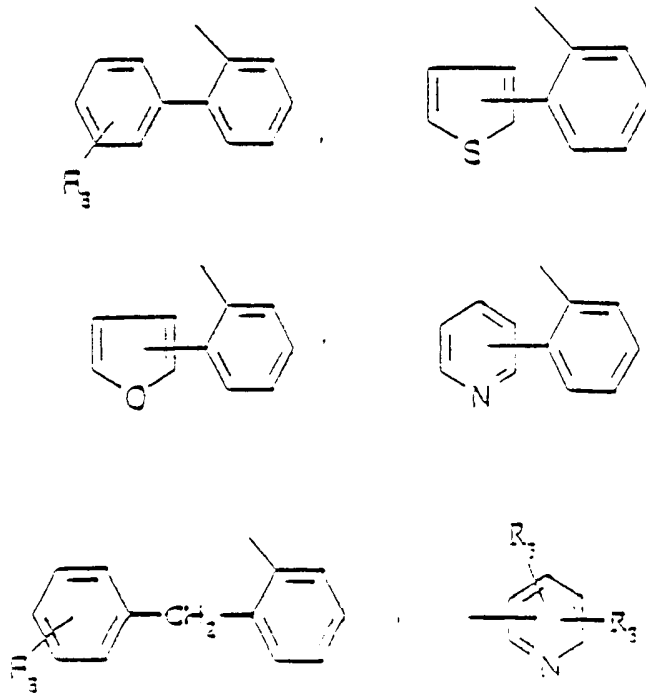
$Ar'$  znamená některou ze skupin



$R_3$  a  $R_o$  nezávisle znamenají atom vodíku, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, S-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-SCF_3$ ,  $-OCF_3$ , atom halogenu,  $NO_2$ , aminoskupinu nebo  $NH$ -alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo  $-N$ -(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku) $_2$ , nebo skupinu  $-N(R_o)(CH_2)_q-N(R_o)_2$ ,

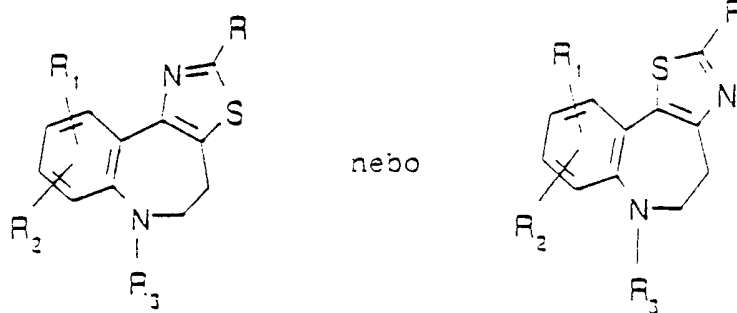
$W'$  znamená O, S, NH, N-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,  $NCO$ -(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku),  $NSO_2$ -(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku),

$R_{25}$  znamená některou ze skupin



a farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin.

65. Tricyklické diazepinové deriváty podle nároku 1,  
vzorce



kde

$R_1$  znamená atom vodíku, atom halogenu, to znamená chloru, bromu, fluoru nebo jodu, OH, -S-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -SH, -SO-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -SO<sub>2</sub>-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -CO-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku), -CF<sub>3</sub>, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCO-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku), -N-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo -SO<sub>2</sub>N-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku)<sub>2</sub>,

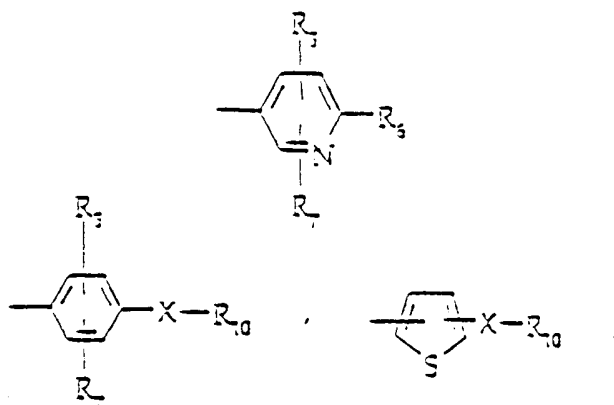
$R_2$  znamená atom vodíku, chloru, bromu, fluoru nebo jodu, -OH, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo

$R_1$  a  $R_2$  společně tvoří methylandioxyskupinu nebo ethylen-dioxyskupinu,

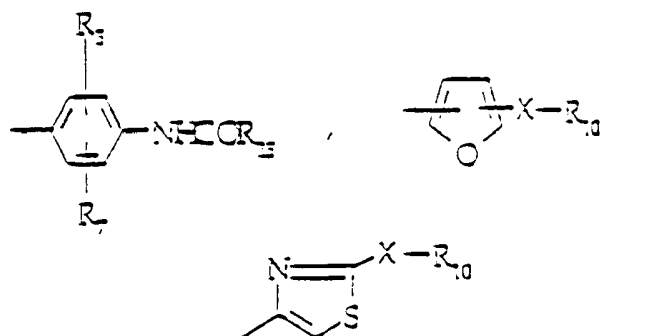
$R_3$  znamená skupinu



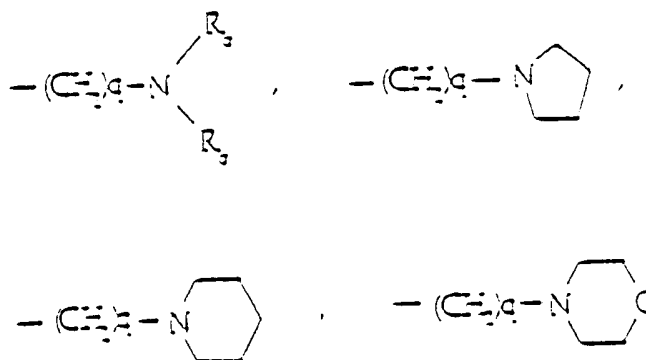
kde Ar znamená některou ze skupin







R se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, některá ze skupin

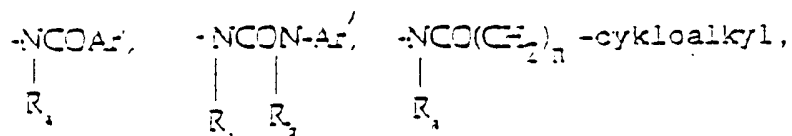


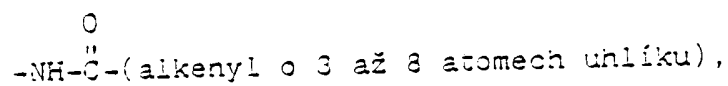
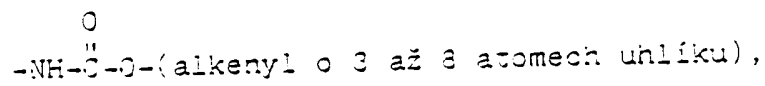
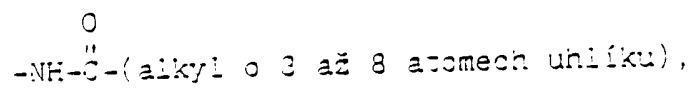
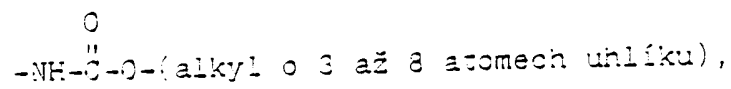
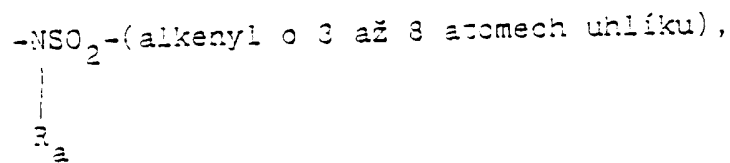
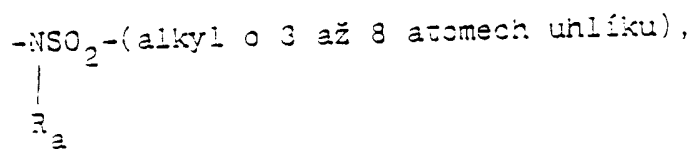
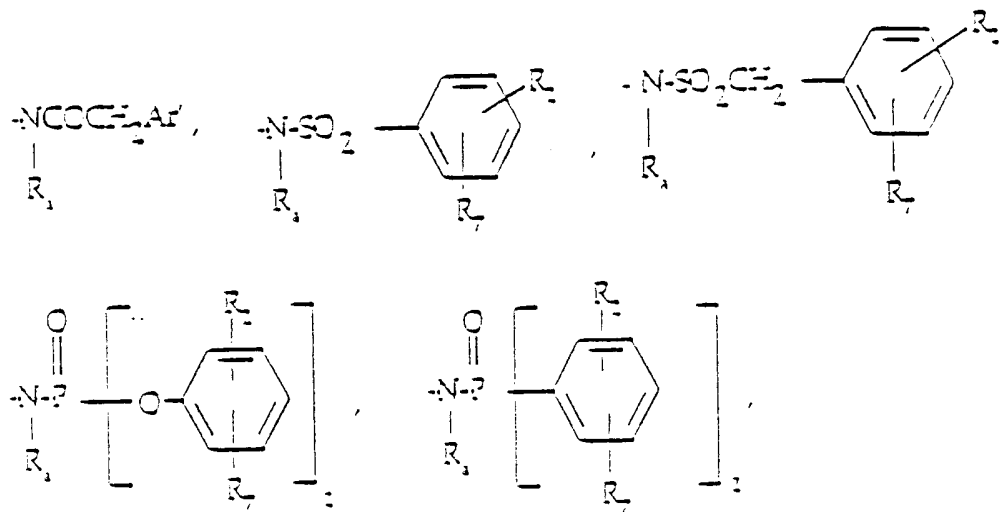
$-(CH_2)_q-OH$  nebo  $-(CH_2)_q-O-(\text{alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku})$ ,  
 $q$  znamená 1 nebo 2,

$R_4$  znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku  
nebo  $-CO-(\text{alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku})$ ,

$R_5$  a  $R_7$  znamenají atom vodíku, alkyl nebo alkokyskupinu vždy  
o 1 až 3 atomech uhlíku nebo atom halogenu,

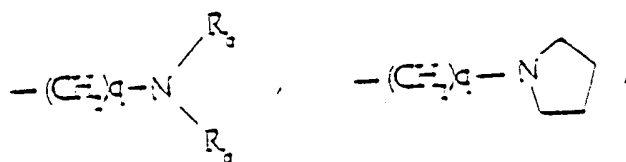
$R_6$  znamená  
a) některou ze skupin





příčemž alkylové a alkenylové zbytky mohou mít  
přímý nebo rozvětvený řetězec, cykloalkyl znamená  
cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku, cyklohexenyl  
nebo cyklopentenyl,

$R_a$  znamená atom vodíku, methyl, ethyl, některou ze skupin

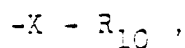


$-(CH_2)_2-O$ -(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku) nebo skupinu  $-CH_2CH_2OH$ ,

$q$  znamená celé číslo 1, 2 nebo 3,

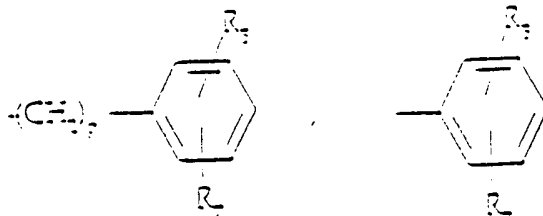
$R_3$  znamená atom vodíku,  $CH_3$  nebo  $-C_2H_5$ ,

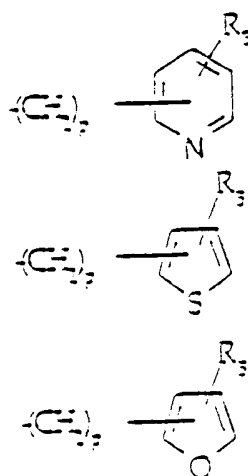
b) skupinu vzorce



kde

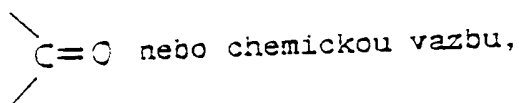
$R_{10}$  znamená alkyl nebo alkenyl vždy o 3 až 6 atomech uhlíku,  $-(CH_2)_3$ -(cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku), některou ze skupin





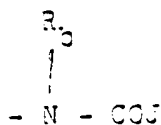
p znamená celé číslo 0 až 3,

X znamená O, S, NH, NCH<sub>3</sub>,



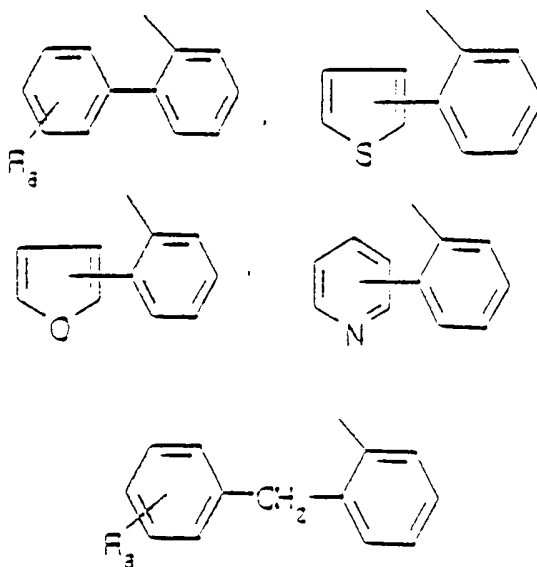
R<sub>5</sub> a R<sub>7</sub> mají svrchu uvedený význam,

c) skupinu obecného vzorce

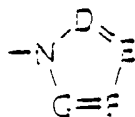


kde

J znamená R<sub>a</sub>, alkyl nebo alkenyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem vždy o 3 až 8 atomech uhlíku, -O-alkyl nebo -O-alkenyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem vždy o 3 až 8 atomech uhlíku, tetrahydrofuran nebo tetrahydrothiofán, některou ze skupin



nebo skupinu  $-\text{CH}_2-\text{K}'$ , kde  $\text{K}'$  znamená atom halogenu, OH, tetrahydrofuran, tetrahydrothiofen nebo heterocyklickou skupinu vzorce

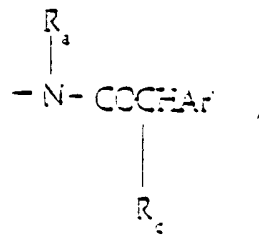


kde

D, E, F a G znamenají atom uhlíku nebo dusíku, přičemž atomy uhlíku jsou popřípadě substituovány substituenty ze skupiny atom halogenu, alkokyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku,  $-\text{CO}-$ (alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku), CHO, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo  $-\text{CO}_2-$ (alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, hydroxyskupina a

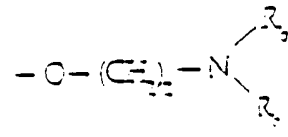
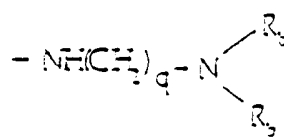
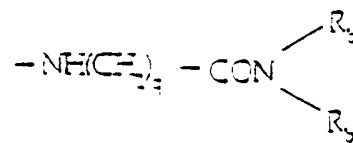
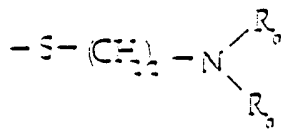
$\text{R}_a$  a  $\text{R}_b$  mají svrchu uvedený význam,

d) skupinu obecného vzorce



$\begin{array}{c} O \\ || \\ -O-C- \end{array}$  alkyl o 1 až 3  
atomech uhlíku

-S-alkyl o 1 až 3  
atomech uhlíku

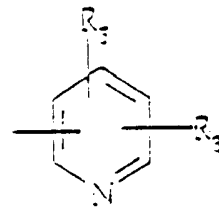
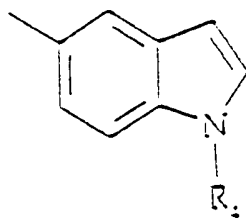
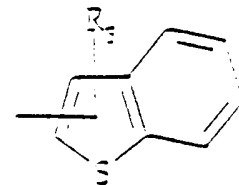
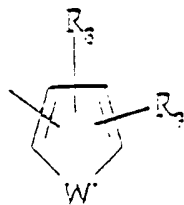
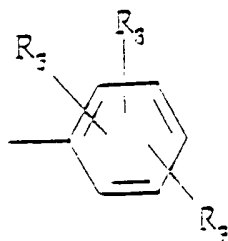


kde

$R_4$  znamená atom halogenu, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo hydroxyskupinu a

$R_5$  má svrchu uvedený význam,

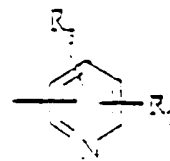
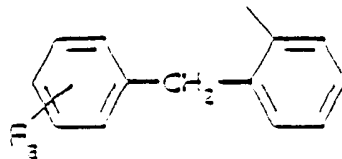
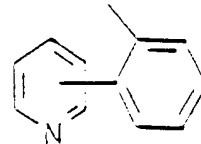
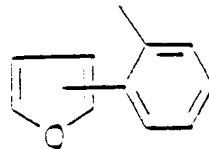
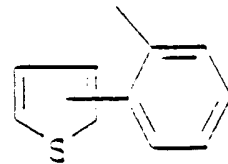
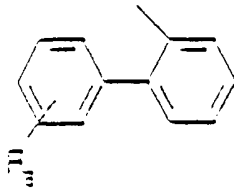
Ar' znamená některou ze skupin



$R_3$  a  $R_9$  nezávisle znamenají atom vodíku, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, S-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SCF}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$ , atom halogenu,  $\text{NO}_2$ , aminoskupinu nebo NH-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo  $-\text{N}-(\text{alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku})_2$ , nebo skupinu  $-\text{N}(\text{R}_0)(\text{CH}_2)_q-\text{N}(\text{R}_0)_2$ ,

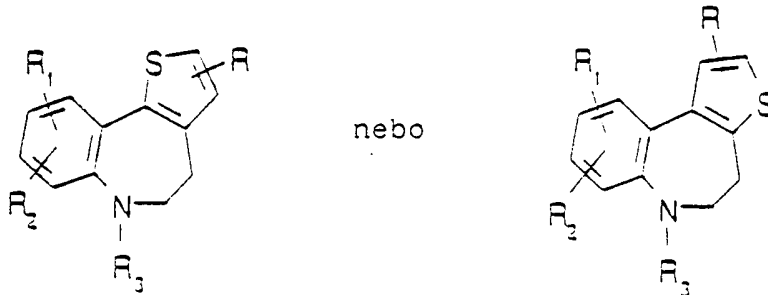
$W'$  znamená O, S, NH, N-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,  $\text{NCO}-(\text{alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku})$ ,  $\text{NSO}_2-(\text{alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku})$ ,

$R_{25}$  znamená některou ze skupin



a farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin.

56. Tricyklické diazepinové deriváty podle nároku 1,  
vzorce



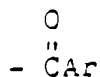
kde

$R_1$  znamená atom vodíku, atom halogenu, to znamená chloru, bromu, fluoru nebo jodu, OH, -S-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -SH, -SO-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -SO<sub>2</sub>-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -CO-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku), -CF<sub>3</sub>, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -NC<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCC-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku), -N-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo -SO<sub>2</sub>N-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku)<sub>2</sub>,

$R_2$  znamená atom vodíku, chloru, bromu, fluoru nebo jodu, -OH, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, C-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo

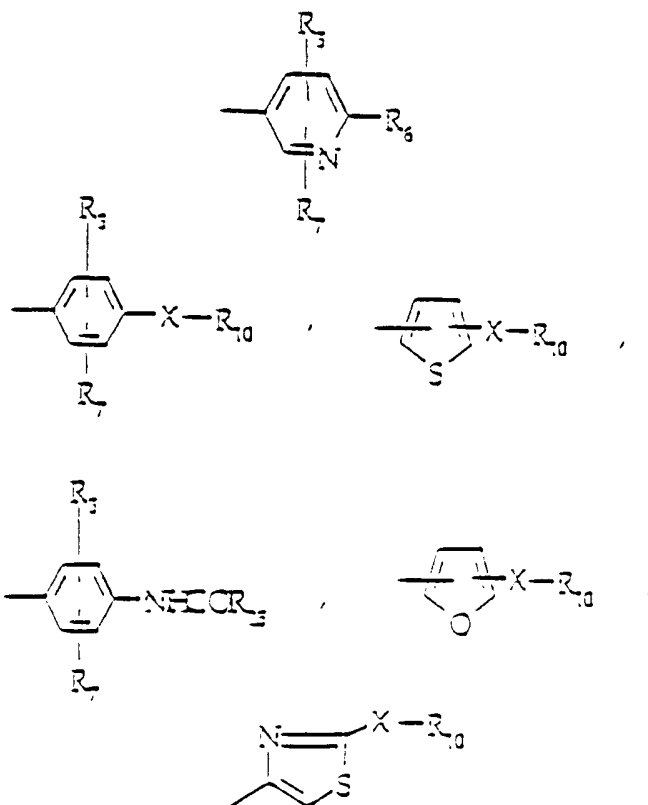
$R_1$  a  $R_2$  společně tvoří methylenedioxykupinu nebo ethylenedioxykupinu,

$R_3$  znamená skupinu

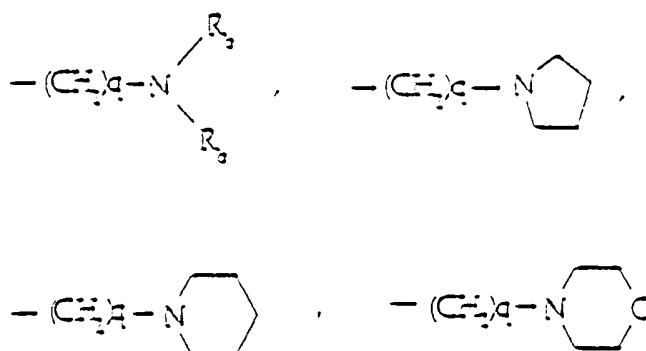


kde Ar znamená některou ze skupin





R se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku nebo halogenu nebo alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

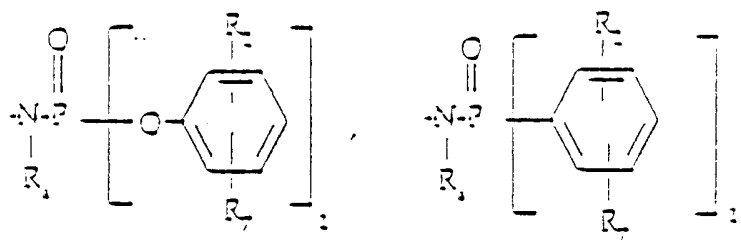
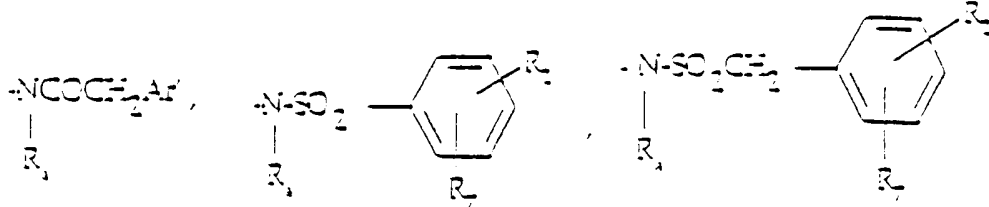
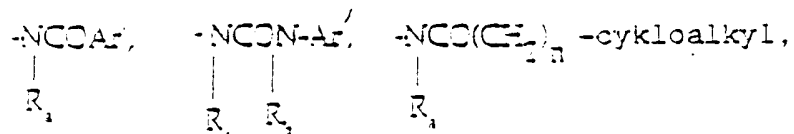


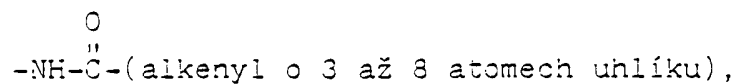
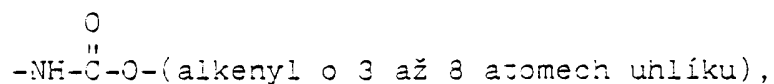
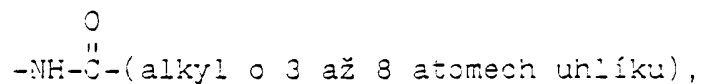
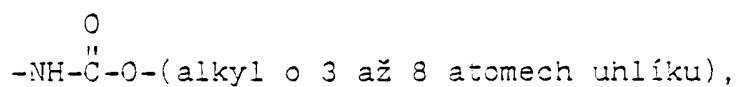
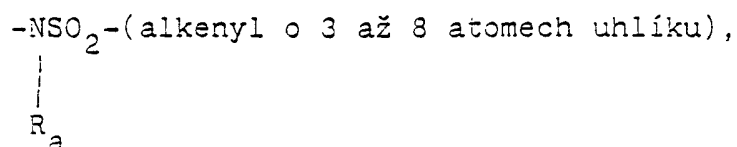
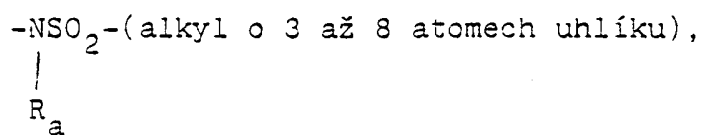
$-(\text{CH}_2)_q\text{-OH}$  nebo  $-(\text{CH}_2)_q\text{-O-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku)}$ ,  
kde  $q$  znamená celé číslo 1 nebo 2,

$R_4$  znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku  
nebo  $-\text{CO-}$ (alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku),

$R_3$  a  $R_7$  znamenají atom vodíku, alkyl nebo alkoxy skupinu vždy  
o 1 až 3 atomech uhlíku nebo atom halogenu,

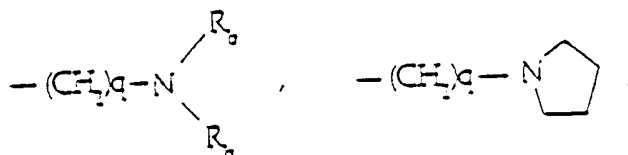
$R_6$  znamená  
a) některou ze skupin





příčemž alkylové a alkenylové zbytky mohou mít přímý nebo rozvětvený řetězec, cykloalkyl znamená cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku, cyklohexenyl nebo cyklopentenyl,

$R_a$  znamená atom vodíku, methyl, ethyl, některou ze skupin

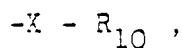


$-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$ (alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku) nebo skupinu  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,

q znamená celé číslo 1, 2 nebo 3,

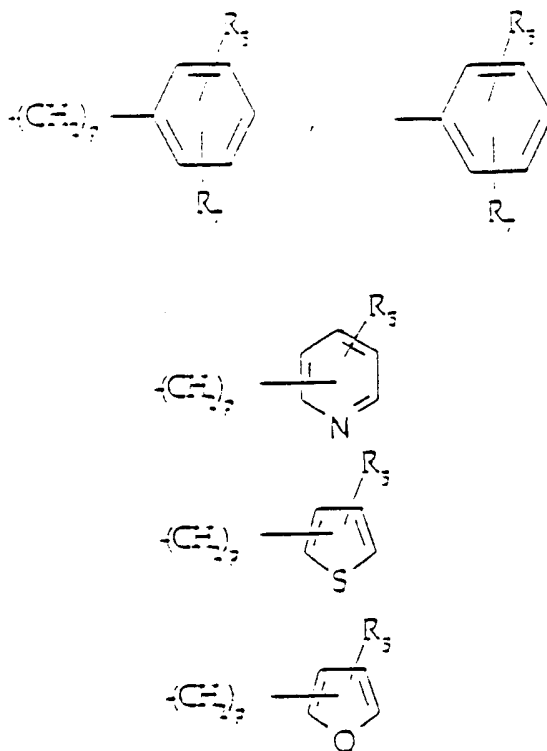
$\text{R}_0$  znamená atom vodíku,  $\text{CH}_3$  nebo  $-\text{C}_2\text{H}_5$ ,

b) skupinu vzorce



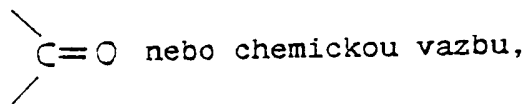
kde

$\text{R}_{10}$  znamená alkyl nebo alkenyl vždy o 3 až 8 atomech uhlíku,  $-(\text{CH}_2)_p-$ (cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku), některou ze skupin



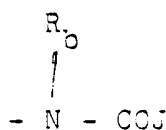
p znamená celé číslo 0 až 3,

X znamená O, S, NH,  $\text{NCH}_3$ ,



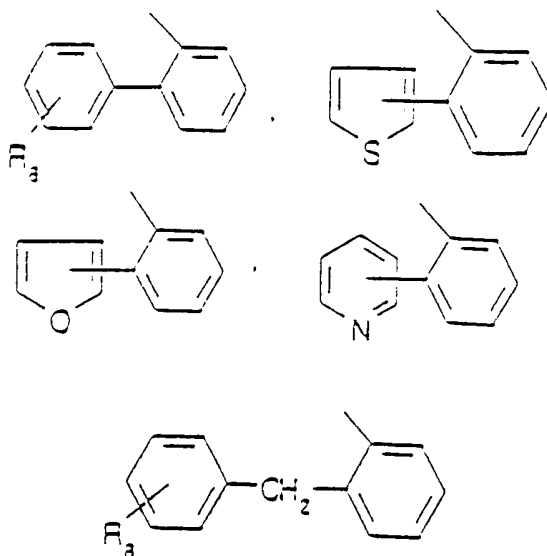
$R_5$  a  $R_7$  mají svrchu uvedený význam,

c) skupinu obecného vzorce



kde

J znamená  $R_a$ , alkyl nebo alkenyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem vždy o 3 až 8 atomech uhlíku, -O-alkyl nebo -O-alkenyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem vždy o 3 až 8 atomech uhlíku, tetrahydrofuran nebo tetrahydrothiofen, některou ze skupin



nebo skupinu  $-\text{CH}_2-\text{K}'$ , kde  $\text{K}'$  znamená atom halogenu, OH, tetrahydrofuran, tetrahydrothiofen nebo heterocyklickou skupinu vzorce

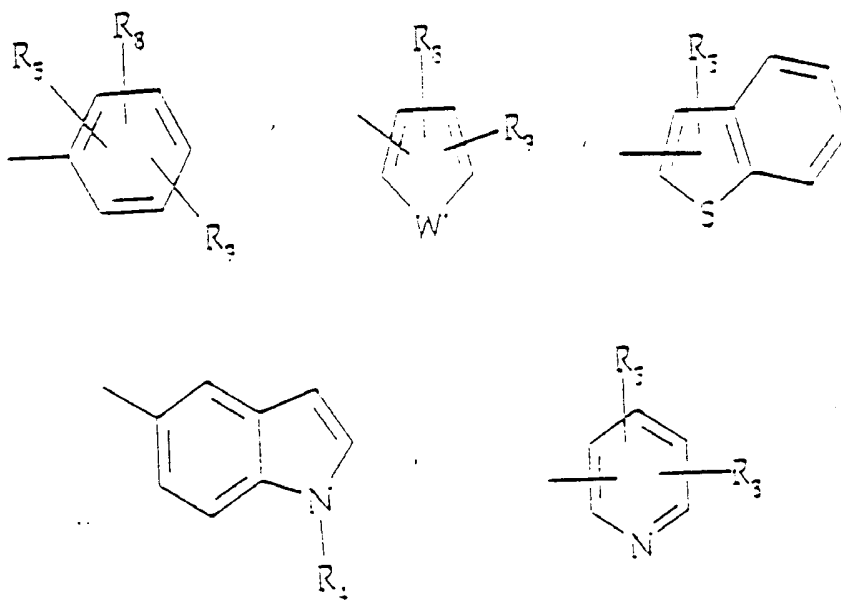


kde

$R_c$  znamená atom halogenu, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo hydroxyskupinu a

$R_o$  má svrchu uvedený význam,

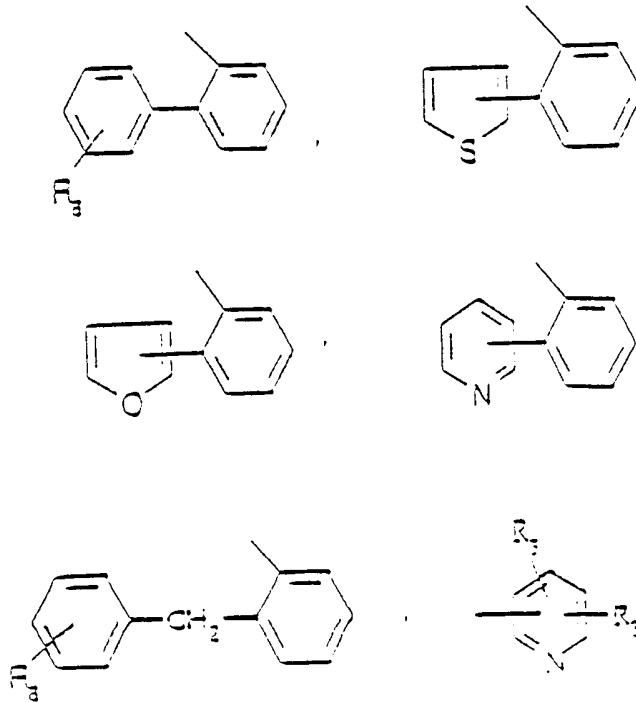
$Ar'$  znamená některou ze skupin



$R_8$  a  $R_9$  nezávisle znamenají atom vodíku, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, C-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, S-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -CF<sub>3</sub>, -CN, -OH, -SCF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, atom halogenu, NC<sub>2</sub>, aminoskupinu nebo NH-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo -N-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku)<sub>2</sub>, nebo skupinu -N(R<sub>o</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-N-(R<sub>o</sub>)<sub>2</sub>,

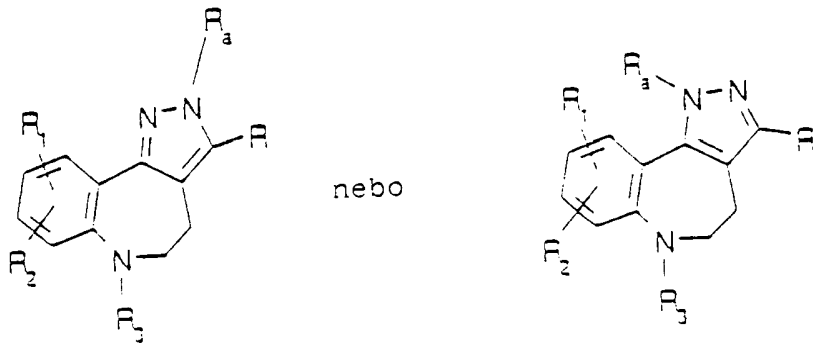
$W'$  znamená O, S, NH, N-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, NCO-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku), NSC<sub>2</sub>-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku),

$R_{25}$  znamená některou ze skupin



a farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin.

67. Tricyklické diazepinové deriváty podle nároku 1,  
vzorce



kde



$R_1$  znamená atom vodíku, atom halogenu, to znamená chloru, bromu, fluoru nebo jodu, OH, -S-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -SH, -SO-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -SO<sub>2</sub>-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -CO-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku), -CF<sub>3</sub>, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCO-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku), -N-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo -SO<sub>2</sub>N-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku)<sub>2</sub>,

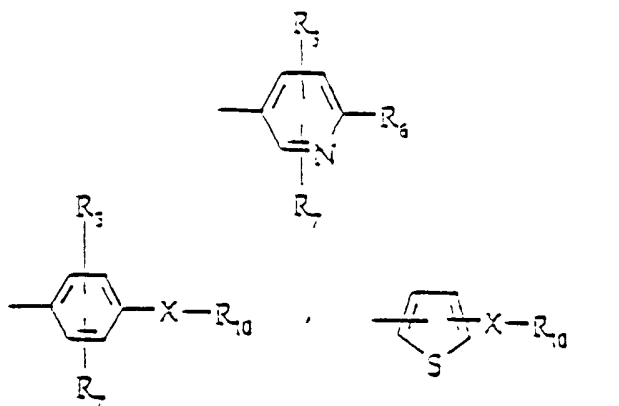
$R_2$  znamená atom vodíku, chloru, bromu, fluoru nebo jodu, -OH, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, C-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo

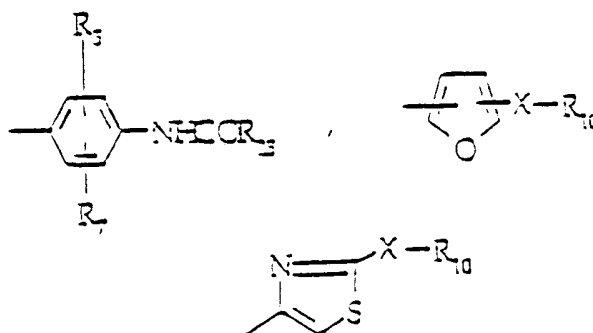
$R_1$  a  $R_2$  společně tvoří methylenedioxykupinu nebo ethylenedioxykupinu,

$R_3$  znamená skupinu

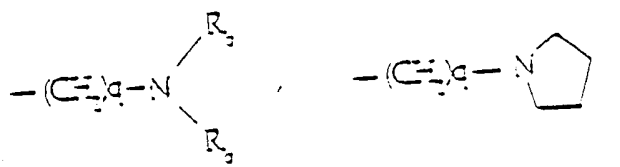


kde Ar znamená některou ze skupin





R se nezávisle volí z atomu vodíku nebo halogenu, alkylového zbytku o 1 až 3 atomech uhlíku, nebo ze skupin



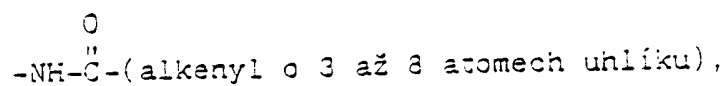
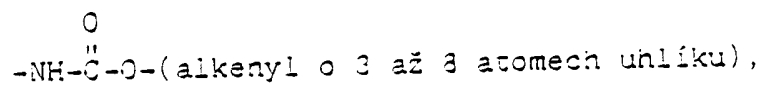
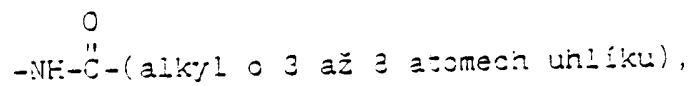
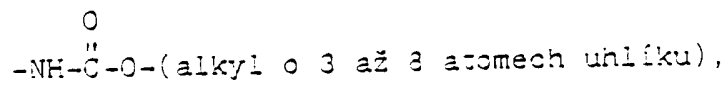
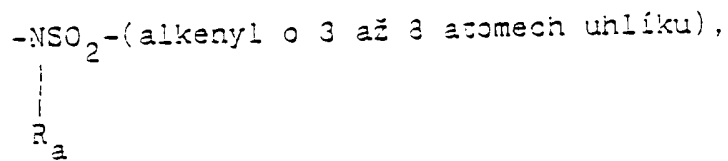
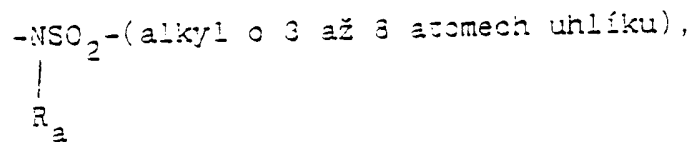
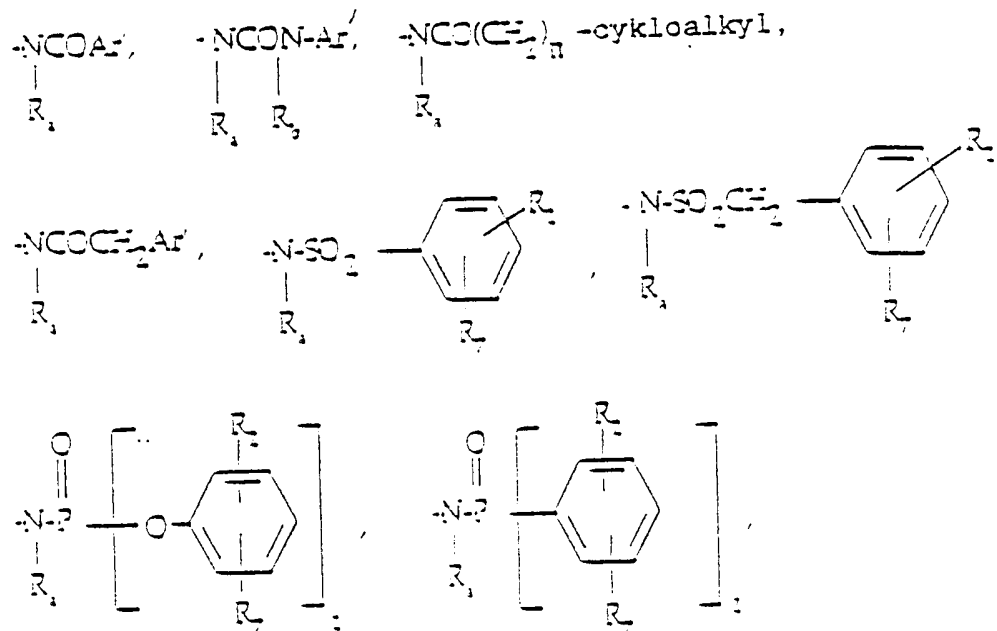
$-(CH_2)_q-OH$  nebo  $-(CH_2)_q-O-(alkyl \text{ o } 1 \text{ až } 3 \text{ atomech uhlíku})$ ,  
 $q$  znamená 1, 2 nebo 3,

$R_4$  znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku  
 nebo  $-CO-(alkyl \text{ o } 1 \text{ až } 3 \text{ atomech uhlíku})$ ,

$R_5$  a  $R_7$  znamenají atom vodíku, alkyl nebo alkoxy skupinu vždy  
 o 1 až 3 atomech uhlíku nebo atom halogenu,

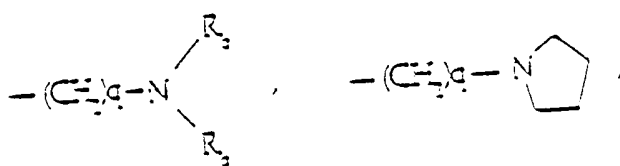
$R_6$  znamená

a) některou ze skupin



přičemž alkylové a alkenylové zbytky mohou mít  
přímý nebo rozvětvený řetězec, cykloalkyl znamená  
cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku, cyklohexenyl  
nebo cyklopentenyl,

$R_a$  znamená atom vodíku, methyl, ethyl, některou ze  
skupin

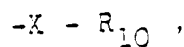


$-(\text{CH}_2)_2-\text{O}$ -(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku) nebo sku-  
pinu  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,

$q$  znamená celé číslo 1, 2 nebo 3,

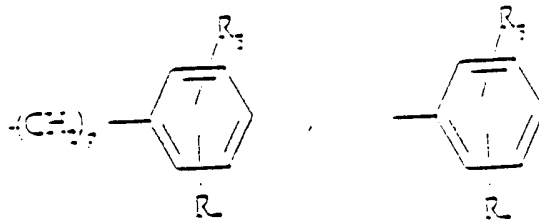
$R_3$  znamená atom vodíku,  $\text{CH}_3$  nebo  $-\text{C}_2\text{H}_5$ .

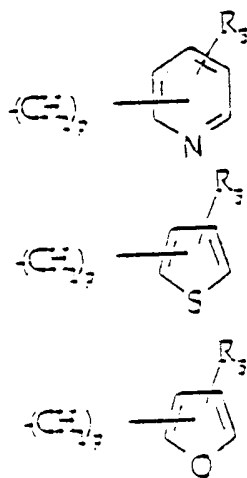
b) skupinu vzorce



kde

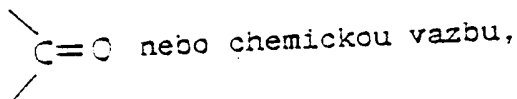
$\text{R}_{10}$  znamená alkyl nebo alkenyl vždy o 3 až 3 atomech  
uhlíku,  $-(\text{CH}_2)_9$ -(cykloalkyl o 3 až 6 atomech  
uhlíku), některou ze skupin





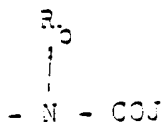
p znamená celé číslo 0 až 3,

X znamená O, S, NH, NCH<sub>3</sub>,



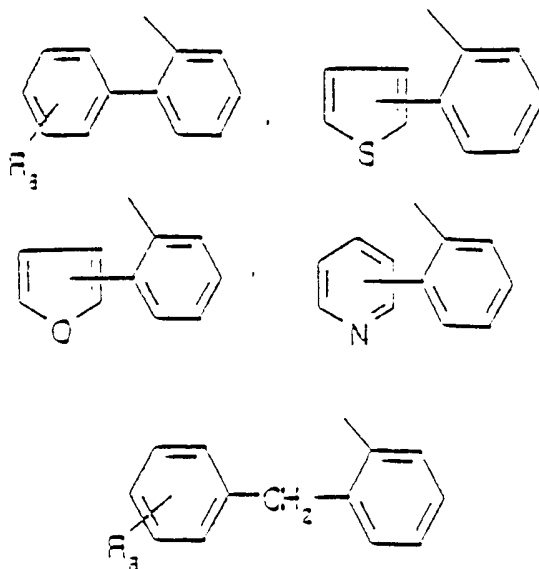
R<sub>5</sub> a R<sub>7</sub> mají svrchu uvedený význam,

c) skupinu obecného vzorce

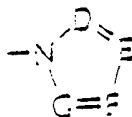


kde

J znamená R<sub>a</sub>, alkyl nebo alkenyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem vždy o 3 až 8 atomech uhlíku, -O-alkyl nebo -O-alkenyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem vždy o 3 až 8 atomech uhlíku, tetrahydrofuran nebo tetrahydrothiofen, některou ze skupin



nebo skupinu  $-\text{CH}_2-\text{K}'$ , kde  $\text{K}'$  znamená atom halogenu, OH, tetrahydrofuran, tetrahydrothiofen nebo heterocyklickou skupinu vzorce

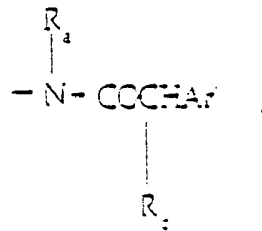


kde

D, E, F a G znamenají atom uhlíku nebo dusíku, přičemž atomy uhlíku jsou popřípadě substituovány substituenty ze skupiny atom halogenu, alkoxykupina o 1 až 3 atomech uhlíku,  $-\text{CO}-$ (alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku), CHO, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo  $-\text{CO}_2-$ (alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, hydroxykupina a

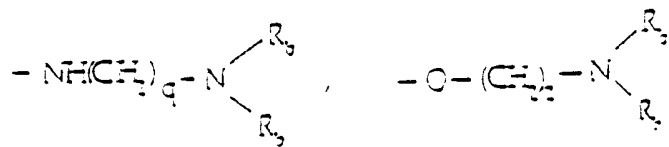
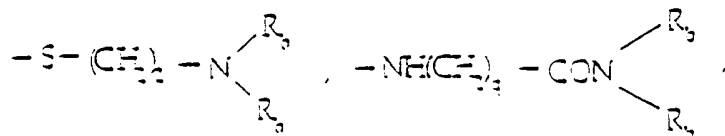
$\text{R}_a$  a  $\text{R}_b$  mají svrchu uvedený význam,

d) skupinu obecného vzorce



$\begin{array}{c} O \\ || \\ -O-C- \end{array}$  alkyl o 1 až 3  
atomech uhlíku

-S-alkyl o 1 až 3  
atomech uhlíku

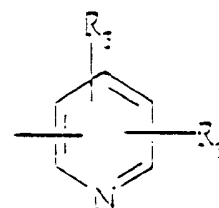
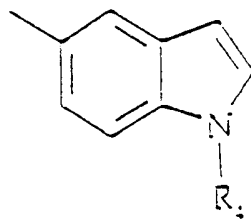
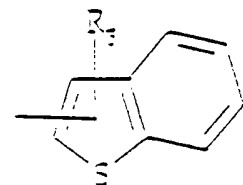
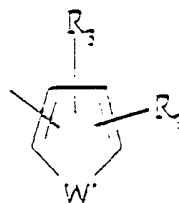
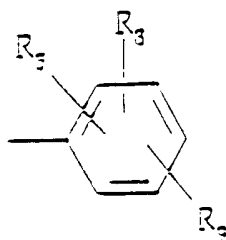


kde

$R_4$  znamená atom halogenu, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo hydroxyskupinu a

$R_3$  má svrchu uvedený význam,

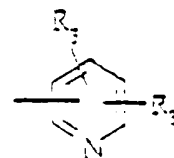
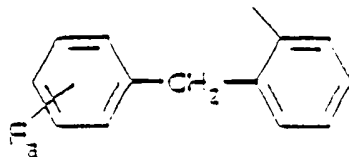
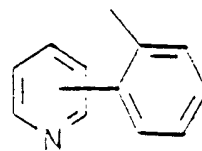
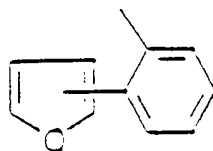
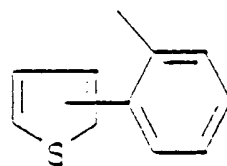
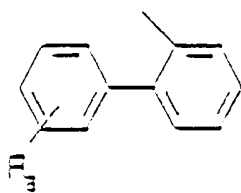
Ar' znamená některou ze skupin



$R_3$  a  $R_9$  nezávisle znamenají atom vodíku, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, S-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SCF}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$ , atom halogenu,  $\text{NO}_2$ , aminoskupinu nebo NH-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo  $-\text{N}(\text{alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku})_2$ , nebo skupinu  $-\text{N}(\text{R}_9)(\text{CH}_2)_q-\text{N}(\text{R}_9)_2$ ,

$W'$  znamená O, S, NH, N-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,  $\text{NCO}-(\text{alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku})$ ,  $\text{NSO}_2-(\text{alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku})$ ,

$R_{25}$  znamená některou ze skupin



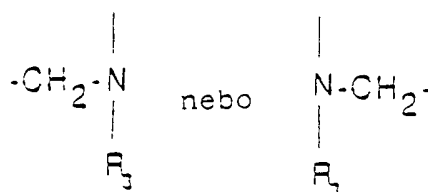
a farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin.



68. Tricyklické diazepinové deriváty podle nároku 1,  
vzorce



kde A-B znamená skupinu



$R_1$  znamená atom vodíku, atom halogenu, to znamená chloru, bromu, fluoru nebo jodu, OH, -S-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -SH, -SO-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -SO<sub>2</sub>-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -CO-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku), -CF<sub>3</sub>, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -NC<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCC-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku), -N-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo -SO<sub>2</sub>N-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku)<sub>2</sub>,

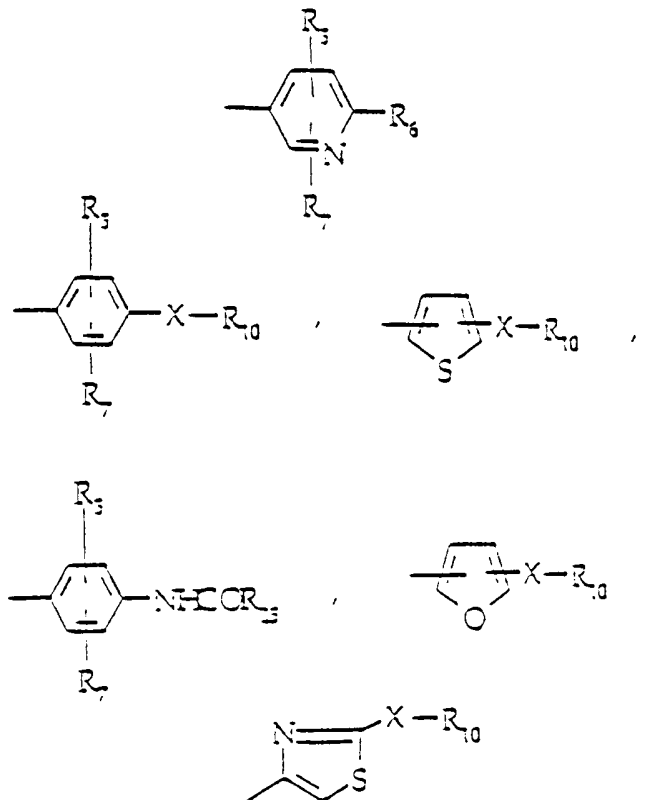
$R_2$  znamená atom vodíku, chloru, bromu, fluoru nebo jodu, -OH, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, C-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo

$R_1$  a  $R_2$  společně tvoří methylenedioxykupinu nebo ethylenedioxykupinu,

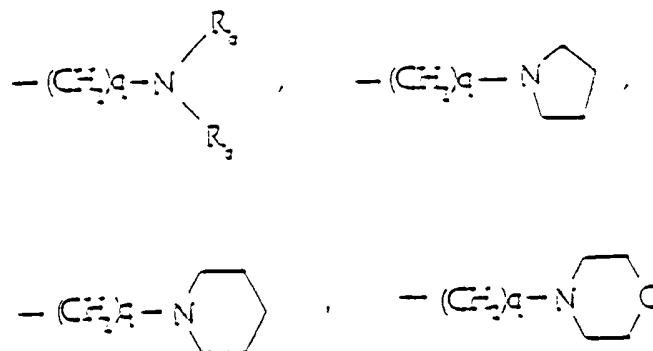
$R_3$  znamená skupinu



kde Ar znamená některou ze skupin



R se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, atom halogenu, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo některá ze skupin



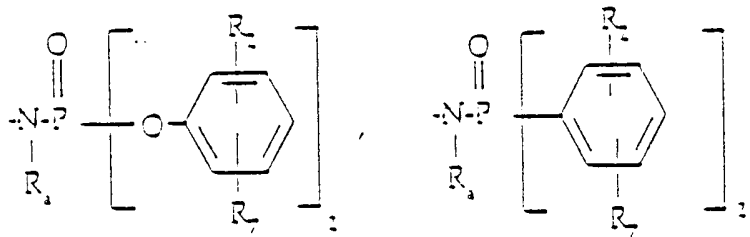
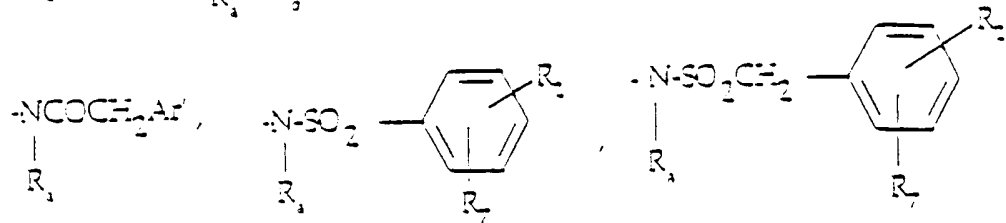
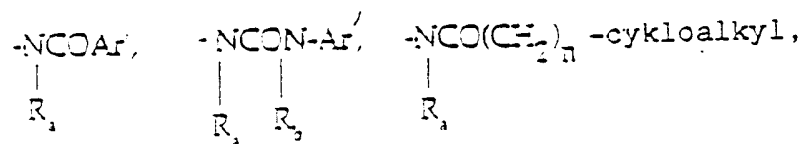
$-(\text{CH}_2)_q\text{-OH}$  nebo  $-(\text{CH}_2)_q\text{-O-}$  (alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku),  
q znamená celé číslo 1, 2 nebo 3,

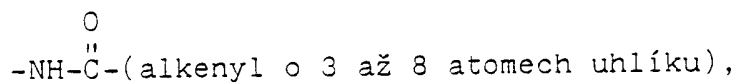
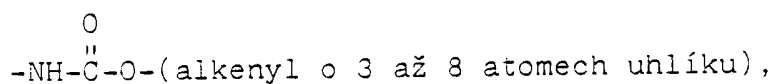
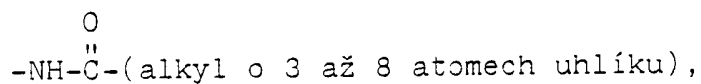
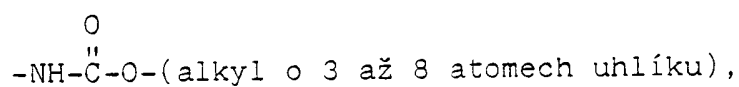
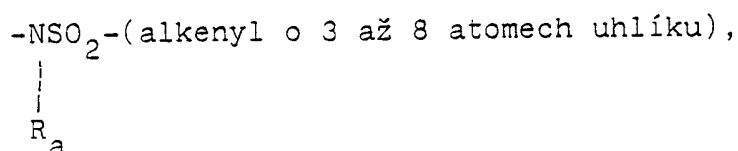
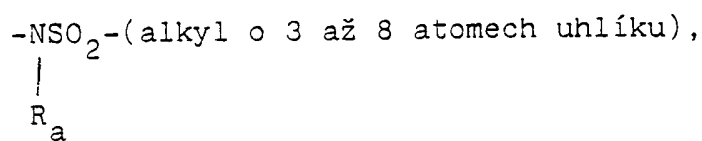
$R_4$  znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo  $-\text{CO}-$ (alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku),

$R_5$  a  $R_7$  znamenají atom vodíku, alkyl nebo alkoxykupinu vždy o 1 až 3 atomech uhlíku nebo atom halogenu,

$R_6$  znamená

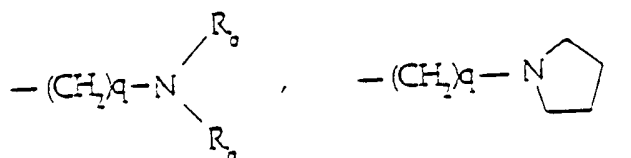
a) některou ze skupin





příčemž alkylové a alkenylové zbytky mohou mít  
přímý nebo rozvětvený řetězec, cykloalkyl znamená  
cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku, cyklohexenyl  
nebo cyklopentenyl,

$R_a$  znamená atom vodíku, methyl, ethyl, některou ze  
skupin

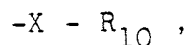


$-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku})$  nebo skupinu  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,

$q$  znamená celé číslo 1, 2 nebo 3,

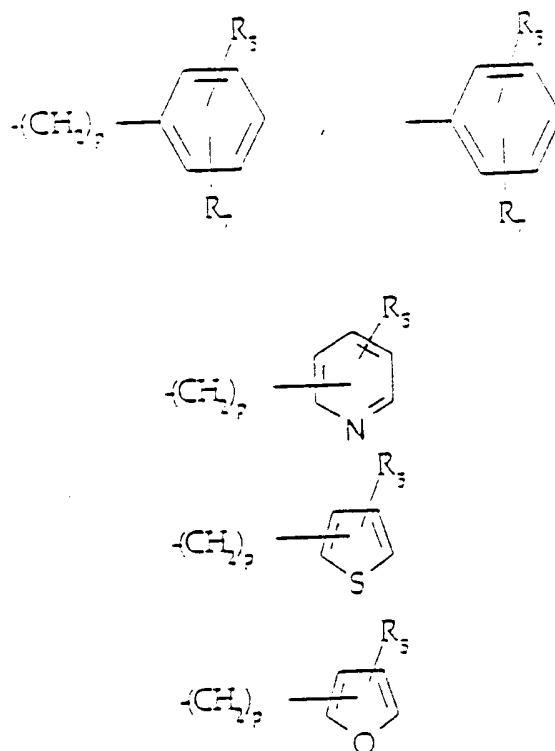
$R_0$  znamená atom vodíku,  $\text{CH}_3$  nebo  $-\text{C}_2\text{H}_5$ ,

b) skupinu vzorce



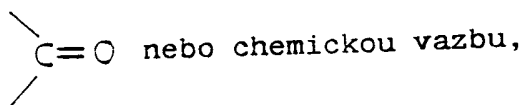
kde

$\text{R}_{10}$  znamená alkyl nebo alkenyl vždy o 3 až 8 atomech uhlíku,  $-(\text{CH}_2)_p-$ (cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku), některou ze skupin



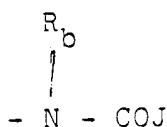
$p$  znamená celé číslo 0 až 3,

$\text{X}$  znamená O, S, NH,  $\text{NCH}_3$ ,



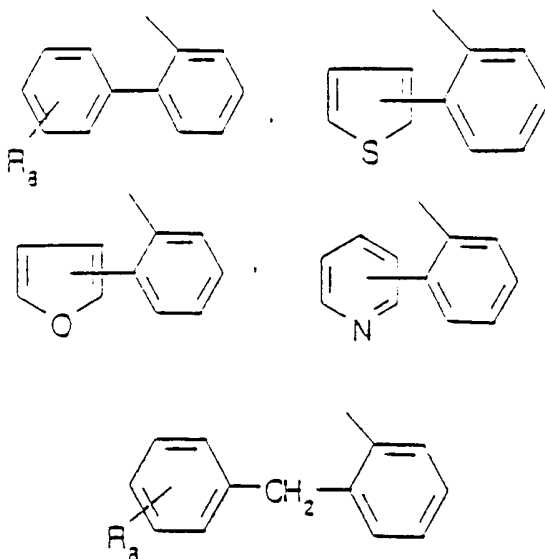
$R_5$  a  $R_7$  mají svrchu uvedený význam,

c) skupinu obecného vzorce

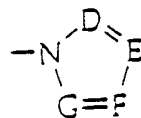


kde

J znamená  $R_a$ , alkyl nebo alkenyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem vždy o 3 až 8 atomech uhlíku, -O-alkyl nebo -O-alkenyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem vždy o 3 až 8 atomech uhlíku, tetrahydrofuran nebo tetrahydrothiofen, některou ze skupin



nebo skupinu  $-\text{CH}_2-\text{K}'$ , kde  $\text{K}'$  znamená atom halogenu, OH, tetrahydrofuran, tetrahydrothiofen nebo heterocyklickou skupinu vzorce

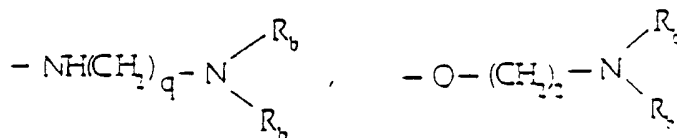
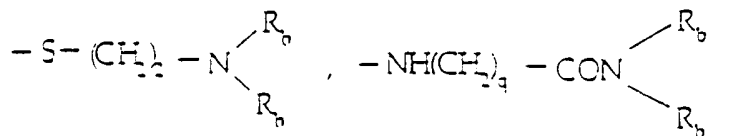
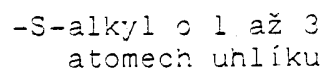
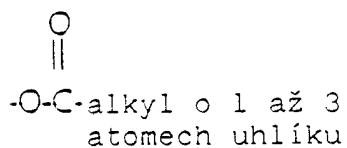
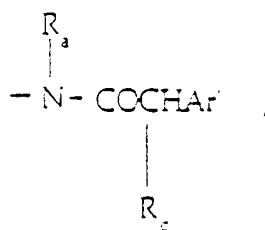


kde

D, E, F a G znamenají atom uhlíku nebo dusíku, přičemž atomy uhlíku jsou popřípadě substituovány substituenty ze skupiny atom halogenu, alkoxy skupina o 1 až 3 atomech uhlíku, -CO-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku), CHO, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo -CO<sub>2</sub>-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, hydroxyskupina a

R<sub>a</sub> a R<sub>b</sub> mají svrchu uvedený význam,

d) skupinu obecného vzorce

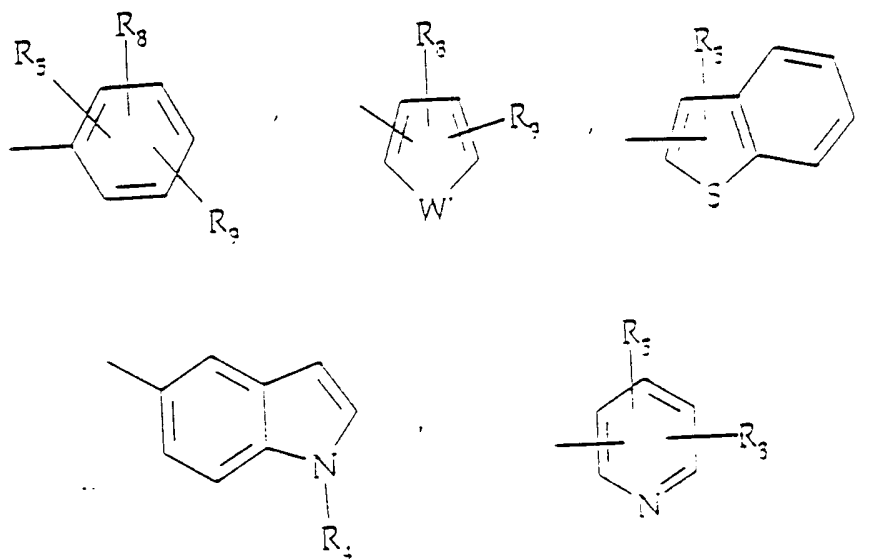


kde

$R_c$  znamená atom halogenu, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo hydroxyskupinu a

$R_b$  má svrchu uvedený význam,

$Ar'$  znamená některou ze skupin

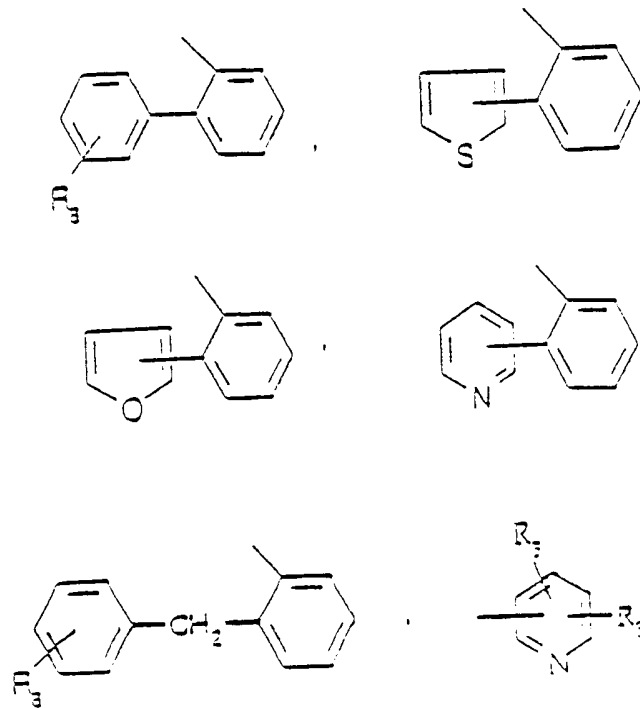


$R_8$  a  $R_9$  nezávisle znamenají atom vodíku, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, S-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-SCF_3$ ,  $-OCF_3$ , atom halogenu,  $NO_2$ , aminoskupinu nebo NH-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo  $-N-(alkyl\ o\ 1\ až\ 3\ atomech\ uhlíku)_2$ , nebo skupinu  $-N(R_b)(CH_2)_q-N-(R_b)_2$ ,

$W$  znamená O, S, NH, N-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,  $NCO-(alkyl\ o\ 1\ až\ 3\ atomech\ uhlíku)$ ,  $NSO_2-(alkyl\ o\ 1\ až\ 3\ atomech\ uhlíku)$ ,

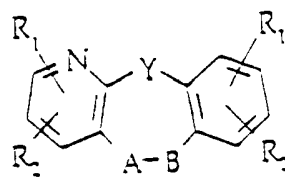
$R_{25}$  znamená některou ze skupin





a farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin.

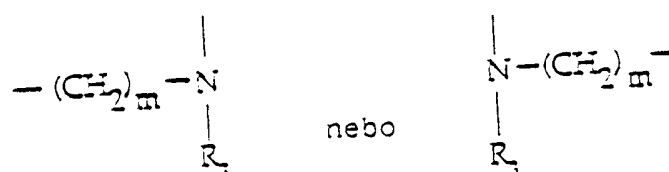
69. Tricyklické diazepinové deriváty podle nároku 1,  
vzorce



kde

Y znamená  $-(\text{CH}_2)_n-$ , kde  $n = 0$  nebo  $1$ ,

A-B znamená skupinu



kde m znamená celé číslo 1 až 2,

za předpokladu, že v případě, že Y znamená  $-(\text{CH}_2)_n-$  a  $n = 2$ , může m rovněž znamenat 3 a v případě, že Y znamená  $-(\text{CH}_2)_n$  a  $n = 2$ , má m význam, odlišný od 2,

$\text{R}_1$  znamená atom vodíku, atom halogenu, to znamená chloru, bromu, fluoru nebo jodu, OH, -S-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -SH, -SO-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -SO<sub>2</sub>-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -CO-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku), -CF<sub>3</sub>, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -NC<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCO-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku), -N-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo -SO<sub>2</sub>N-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku)<sub>2</sub>,

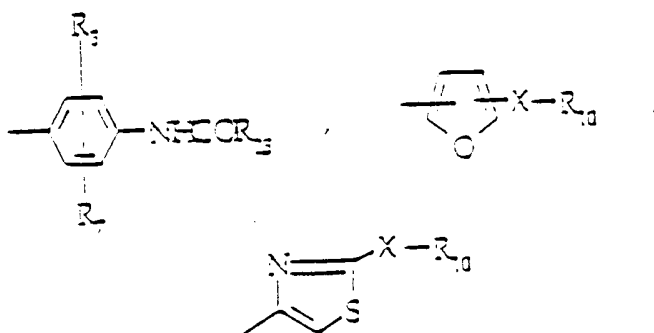
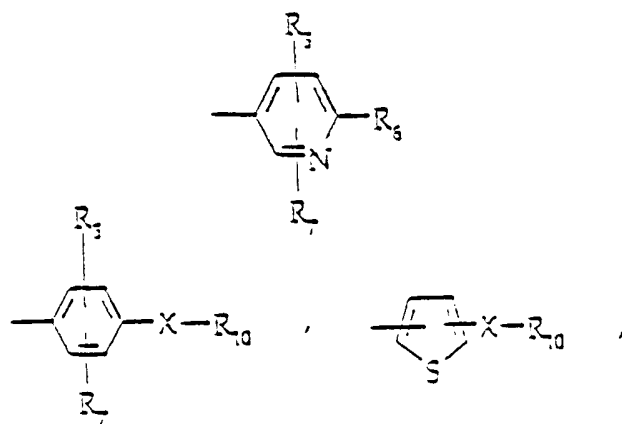
$\text{R}_2$  znamená atom vodíku, chloru, bromu, fluoru nebo jodu, -OH, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo

$\text{R}_1$  a  $\text{R}_2$  společně tvoří methylen-dioxyskupinu nebo ethylen-dioxyskupinu,

$\text{R}_3$  znamená skupinu



kde Ar znamená některou ze skupin

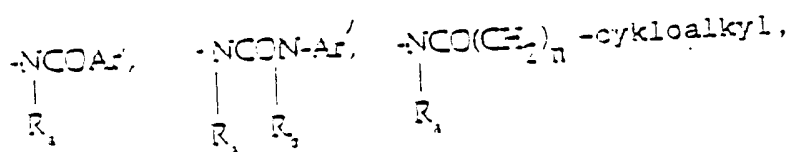


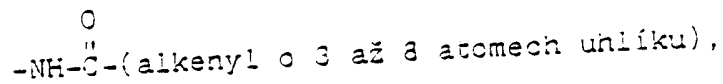
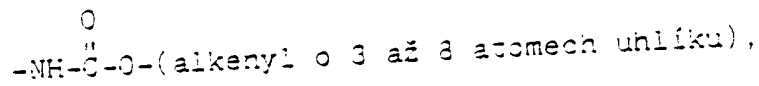
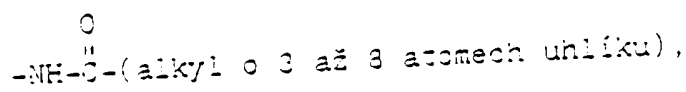
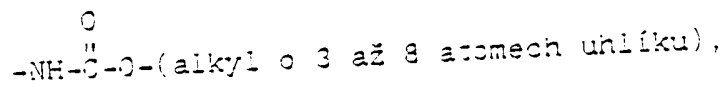
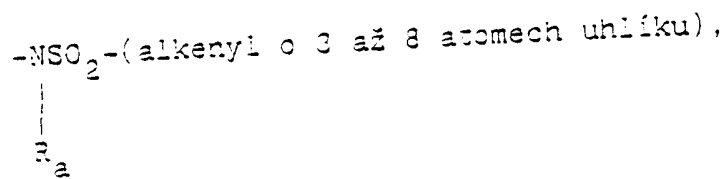
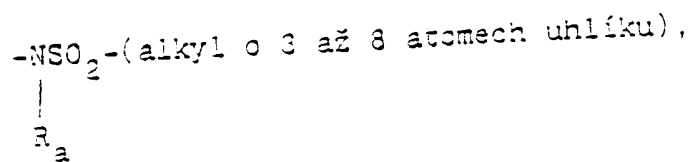
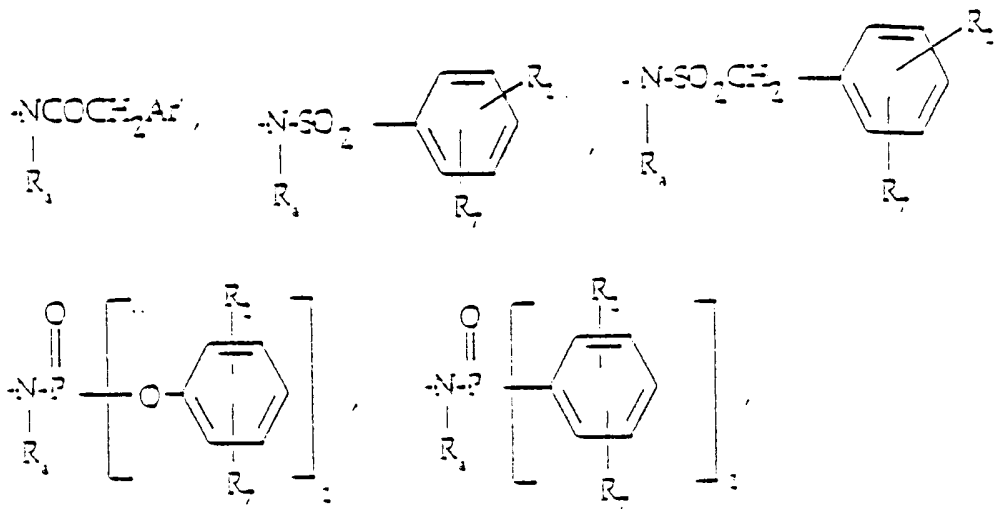
$R_4$  znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo  $-CO-$ (alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku),

$R_5$  a  $R_7$  znamenají atom vodíku, alkyl nebo alkokyskupinu vždy o 1 až 3 atomech uhlíku nebo atom halogenu,

$R_6$  znamená

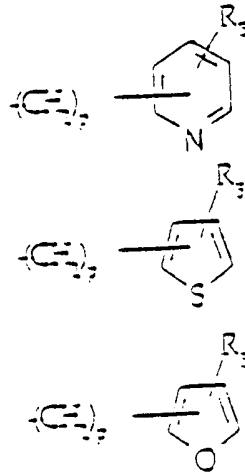
a) některou ze skupin





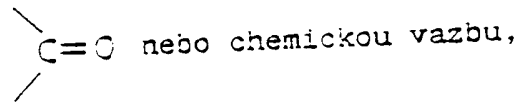
příčemž alkylové a alkenylové zbytky mohou mít  
 přímý nebo rozvětvený řetězec, cykloalkyl znamená  
 cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku, cyklohexenyl  
 nebo cyklopentenyl.





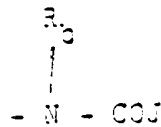
p znamená celé číslo 0 až 3,

X znamená O, S, NH, NCH<sub>3</sub>,



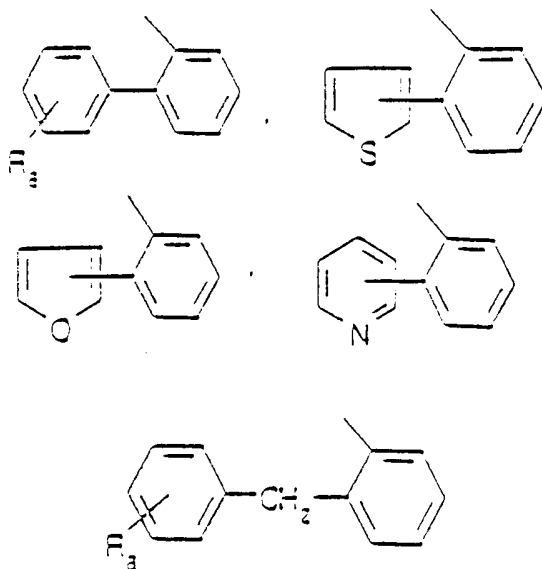
R<sub>5</sub> a R<sub>7</sub> mají svrchu uvedený význam.

c) skupinu obecného vzorce

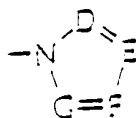


kde

J znamená R<sub>a</sub>, alkyl nebo alkenyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem vždy o 3 až 8 atomech uhlíku, -O-alkyl nebo -O-alkenyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem vždy o 3 až 8 atomech uhlíku, tetrahydrofuran nebo tetrahydrothiofen, některou ze skupin



nebo skupinu  $-\text{CH}_2-\text{K}'$ , kde  $\text{K}'$  znamená atom halogenu, OH, tetrahydrofuran, tetrahydrothiofen nebo heterocyklickou skupinu vzorce

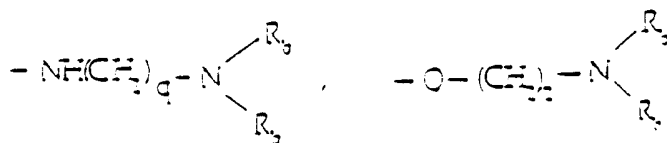
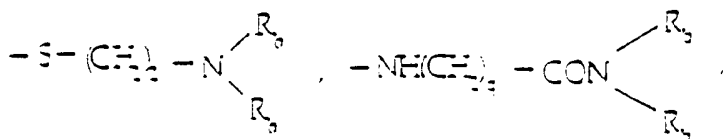
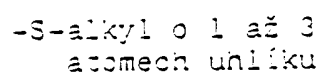
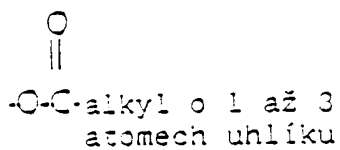
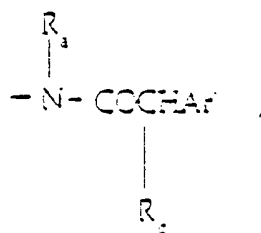


kde

D, E, F a G znamenají atom uhlíku nebo dusíku, přičemž atomy uhlíku jsou popřípadě substituovány substituenty ze skupiny atom halogenu, alkoxy skupina o 1 až 3 atomech uhlíku,  $-\text{CO}-$ (alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku),  $\text{CHO}$ , alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo  $-\text{CO}_2-$ (alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, hydroxyskupina a

$\text{R}_a$  a  $\text{R}_o$  mají svrchu uvedený význam,

d) skupinu obecného vzorce

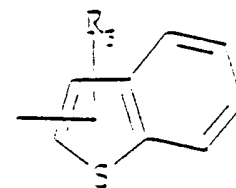
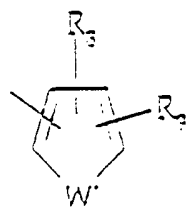
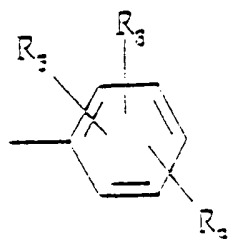


kde

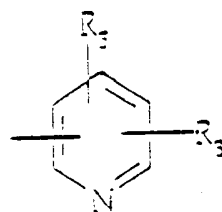
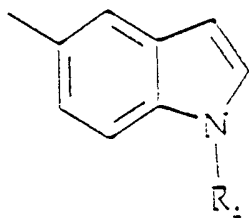
$R_c$  znamená atom halogenu, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo hydroxyskupinu a

$R_9$  má svrchu uvedený význam,

Ar' znamená některou ze skupin



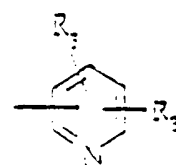
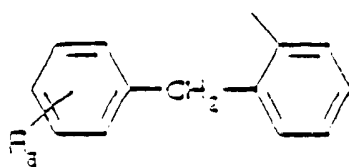
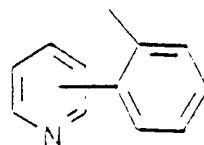
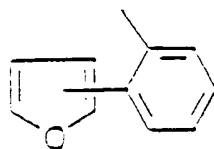
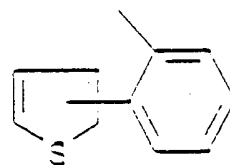
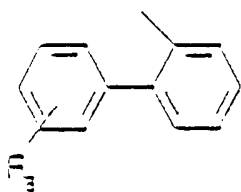




$R_3$  a  $R_5$  nezávisle znamenají atom vodíku, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, C-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, S-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SCF}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$ , atom halogenu,  $\text{NO}_2$ , aminoskupinu nebo NH-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo  $-\text{N}-(\text{alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku})_2$ , nebo skupinu  $-\text{N}(\text{R}_9)(\text{CH}_2)_q-\text{N}(\text{R}_9)_2$ ,

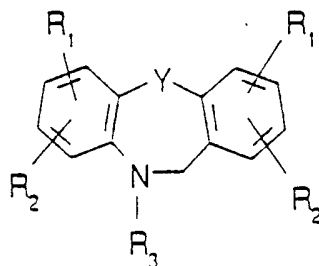
$W'$  znamená O, S, NH, N-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,  $\text{NCO}-(\text{alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku})$ ,  $\text{NSO}_2-(\text{alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku})$ ,

$R_{25}$  znamená některou ze skupin



a farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin.

70. Tricyklické diazepinové deriváty podle nároku 1, vzorce



kde Y znamená O, S, NH nebo N-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

$R_1$  znamená atom vodíku, atom halogenu, to znamená chloru, bromu, fluoru nebo jodu, OH, -S-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -SH, -SO-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -SO<sub>2</sub>-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -CO-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku), -CF<sub>3</sub>, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -C-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -CO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCO-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku), -N-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo -SO<sub>2</sub>N-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku)<sub>2</sub>,

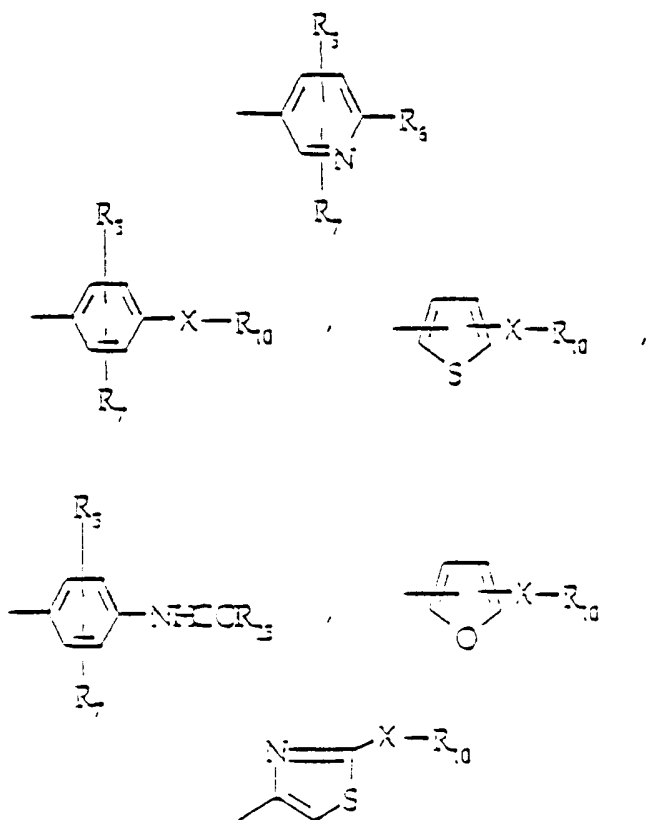
$R_2$  znamená atom vodíku, chloru, bromu, fluoru nebo jodu, -OH, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, C-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo

$R_1$  a  $R_2$  společně tvoří methylandioxyskupinu nebo ethylen-dioxyskupinu,

$R_3$  znamená skupinu



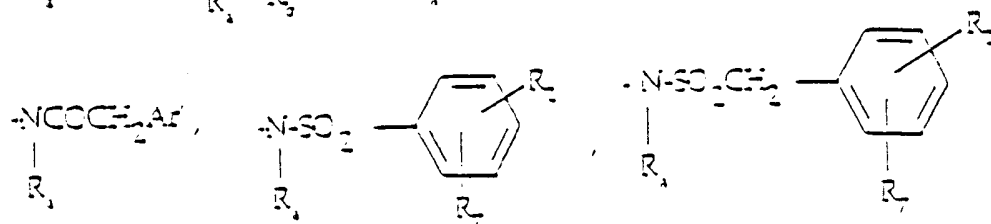
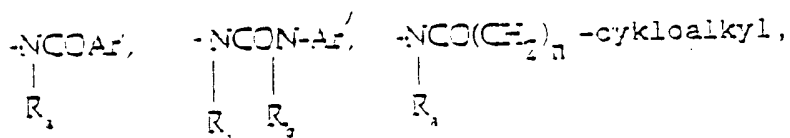
kde Ar znamená některou ze skupin

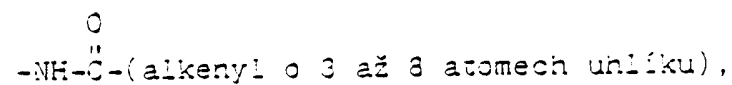
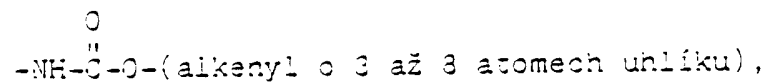
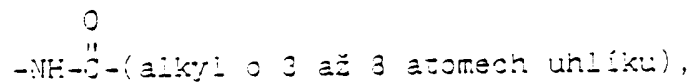
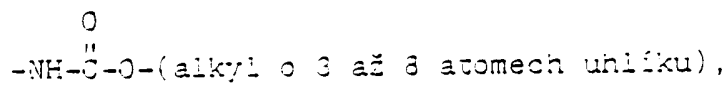
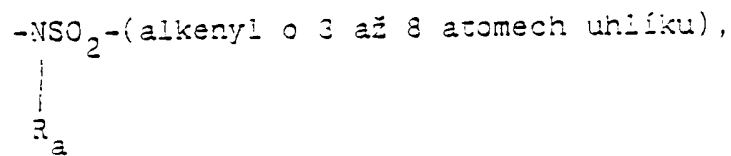
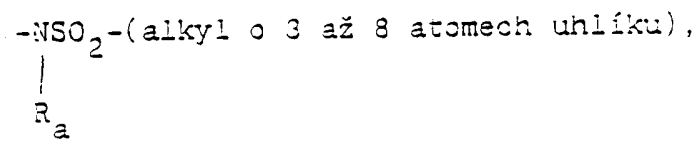
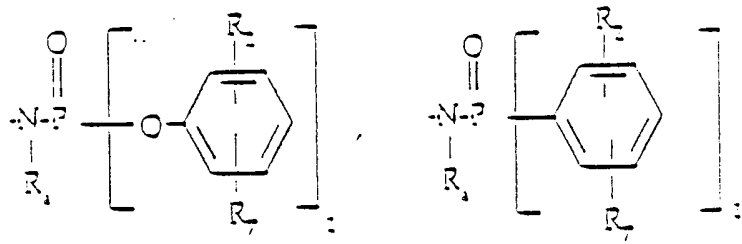


$R_1$  znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo  $-CC-$ (alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku),

$R_3$  a  $R_7$  znamenají atom vodíku, alkyl nebo alkokyskupinu vždy o 1 až 3 atomech uhlíku nebo atom halogenu,

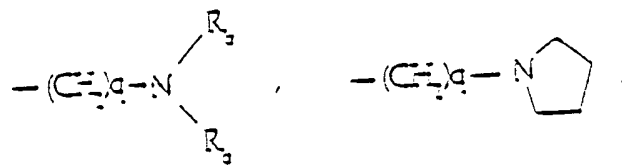
$R_6$  znamená  
a) některou ze skupin





přičemž alkylové a alkenylové zbytky mohou mít  
přímý nebo rozvětvený řetězec, cykloalkyl znamená  
cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku, cyklohexenyl  
nebo cyklopentenyl,

$\text{R}_a$  znamená atom vodíku, methyl, ethyl, některou ze  
skupin

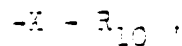


$-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku})$  nebo skupinu  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,

$q$  znamená celé číslo 1, 2 nebo 3,

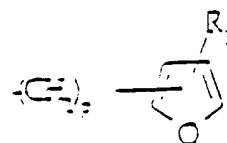
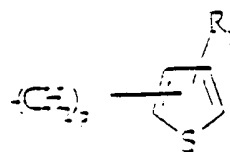
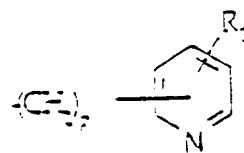
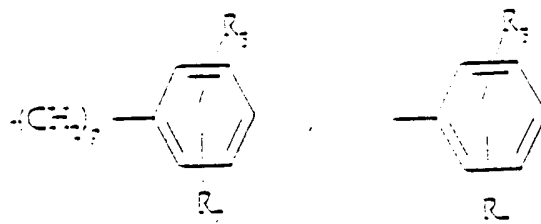
$\text{R}_3$  znamená atom vodíku,  $\text{CH}_3$  nebo  $-\text{C}_2\text{H}_5$ ,

b) skupinu vzorce



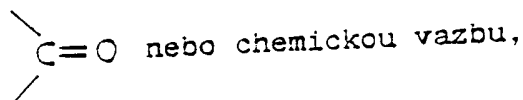
kde

$\text{R}_{10}$  znamená alkyl nebo alkenyl vždy o 3 až 8 atomech uhlíku,  $-(\text{CH}_2)_3-$  (cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku), některou ze skupin



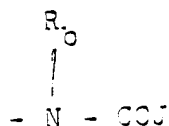
p znamená celé číslo 0 až 3,

X znamená O, S, NH, NCH<sub>3</sub>,



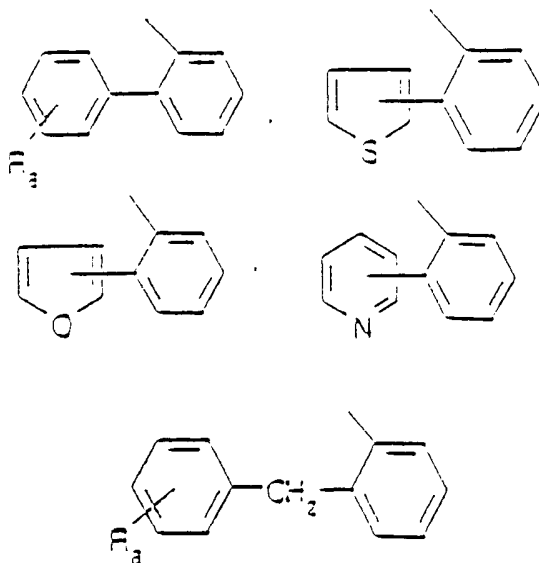
R<sub>5</sub> a R<sub>7</sub> mají svrchu uvedený význam,

c) skupinu obecného vzorce

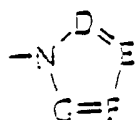


kde

J znamená R<sub>2</sub>, alkyl nebo alkenyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem vždy o 3 až 8 atomech uhlíku, -O-alkyl nebo -O-alkenyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem vždy o 3 až 8 atomech uhlíku, tetrahydrofuran nebo tetrahydrothiofen, některou ze skupin



nebo skupinu  $-\text{CH}_2-\text{K}'$ , kde  $\text{K}'$  znamená atom halogenu, OH, tetrahydrofuran, tetrahydrothiofen nebo heterocyklickou skupinu vzorce

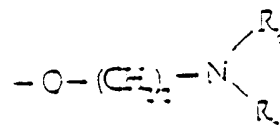
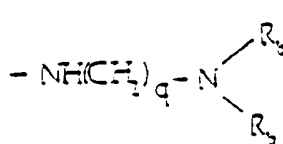
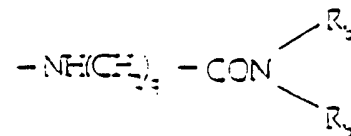
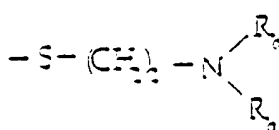
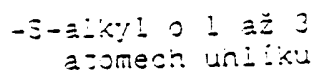
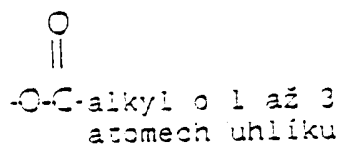
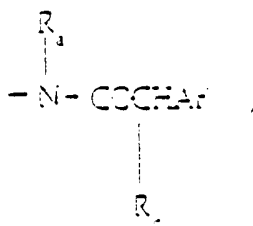


kde

D, E, F a G znamenají atom uhlíku nebo dusíku, přičemž atomy uhlíku jsou popřípadě substituovány substituenty ze skupiny atom halogenu, alkokyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku,  $-\text{CO}-$ (alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku),  $\text{CHO}$ , alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo  $-\text{CO}_2-$ (alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, hydroxyskupina a

$\text{R}_a$  a  $\text{R}_b$  mají svrchu uvedený význam.

d) skupinu obecného vzorce

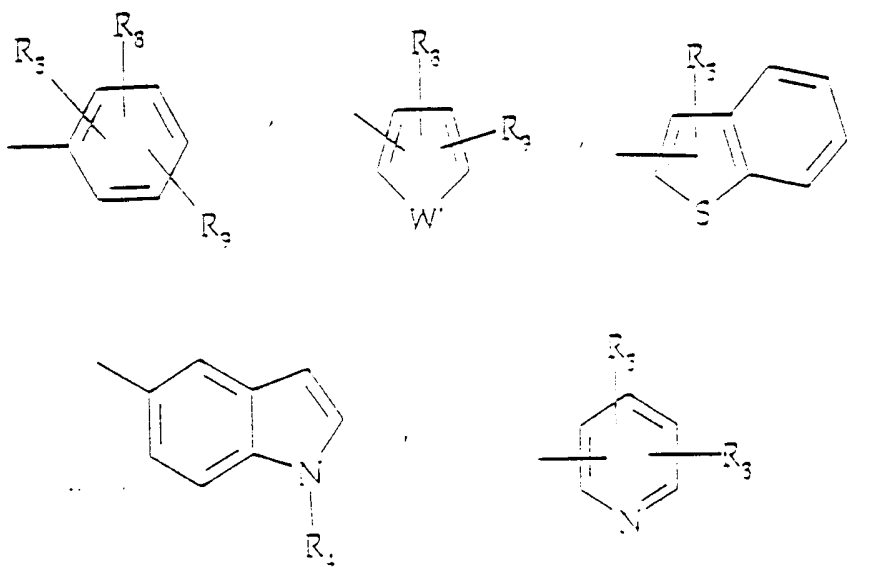


kde

$R_c$  znamená atom halogenu, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo hydroxyskupinu a

$R_o$  má svrchu uvedený význam,

$Ar'$  znamená některou ze skupin

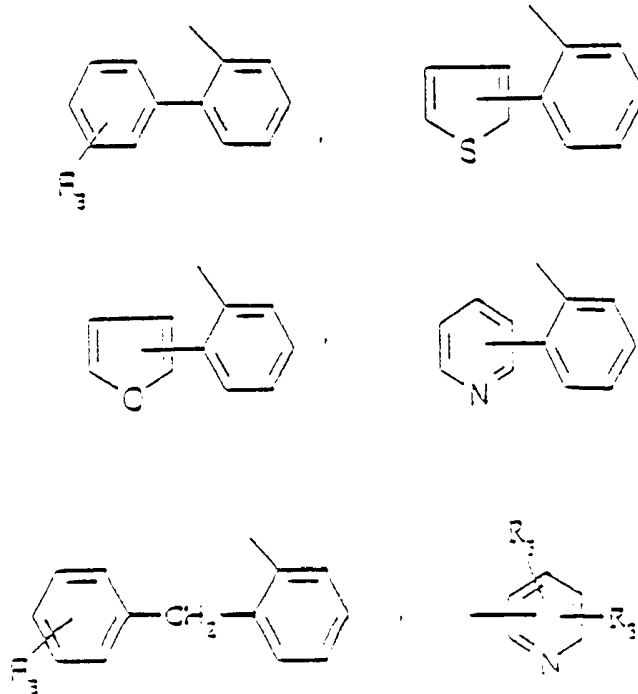


$R_3$  a  $R_3$  nezávisle znamenají atom vodíku, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, S-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-SCF_3$ ,  $-OCF_3$ , atom halogenu,  $NO_2$ , aminoskupinu nebo NH-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo  $-N-(alkyl\ o\ 1\ až\ 3\ atomech\ uhlíku)_2$ , nebo skupinu  $-N(R_o)(CH_2)_q-N-(R_o)_2$ ,

$W'$  znamená O, S, NH, N-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,  $NCO-(alkyl\ o\ 1\ až\ 3\ atomech\ uhlíku)$ ,  $NSO_2-(alkyl\ o\ 1\ až\ 3\ atomech\ uhlíku)$ ,

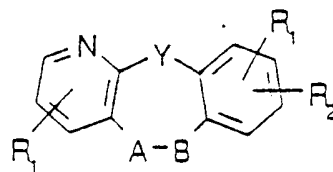
$R_{25}$  znamená některou ze skupin



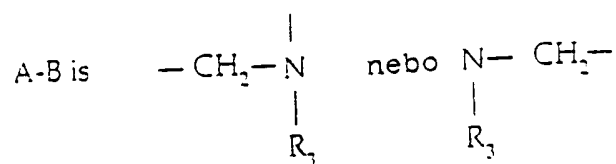


a farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin.

71. Tricyklické diazepinové deriváty podle nároku 1,  
vzorce



kde Y znamená O, S, NH nebo N-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,  
A-B znamená skupinu



$R_1$  znamená atom vodíku, atom halogenu, to znamená chloru, bromu, fluoru nebo jodu, OH, -S-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -SH, -SO-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -SO<sub>2</sub>-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -CO-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku), -CF<sub>3</sub>, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCO-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku), -N-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo -SO<sub>2</sub>N-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku)<sub>2</sub>,

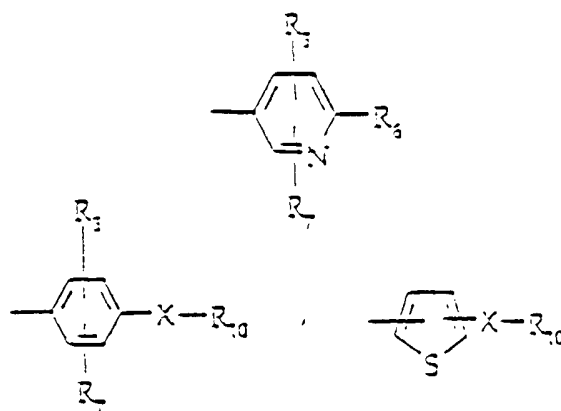
$R_2$  znamená atom vodíku, chloru, bromu, fluoru nebo jodu, -OH, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, C-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo

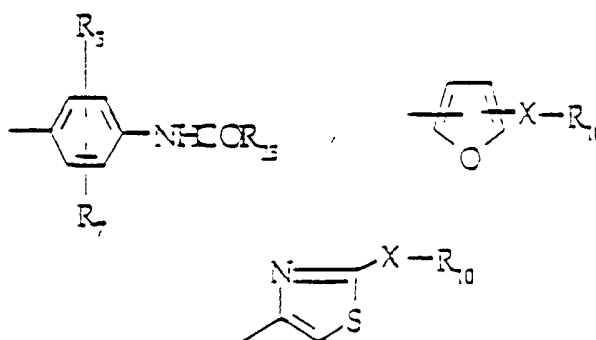
$R_1$  a  $R_2$  společně tvoří methylen-dioxyskupinu nebo ethylen-dioxyskupinu.

$R_3$  znamená skupinu



kde Ar znamená některou ze skupin

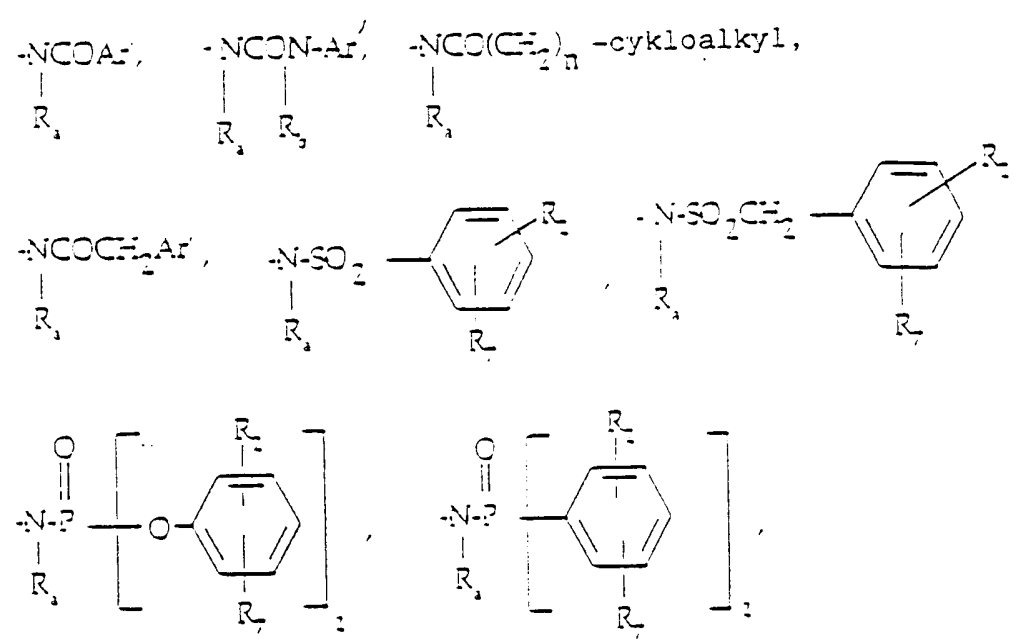


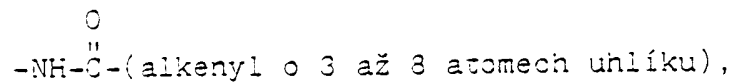
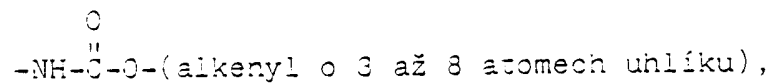
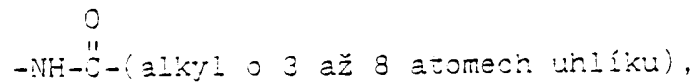
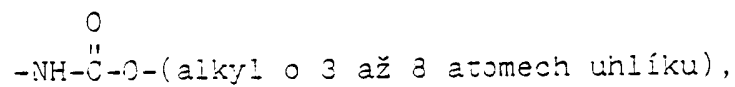
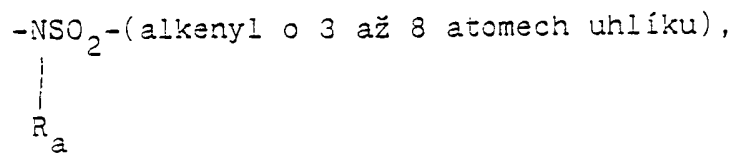
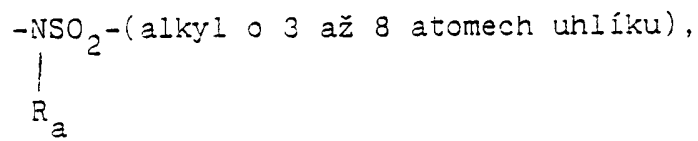


R<sub>4</sub> znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo -CO-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku),

R<sub>5</sub> a R<sub>7</sub> znamenají atom vodíku, alkyl nebo alkoxy skupinu vždy o 1 až 3 atomech uhlíku nebo atom halogenu,

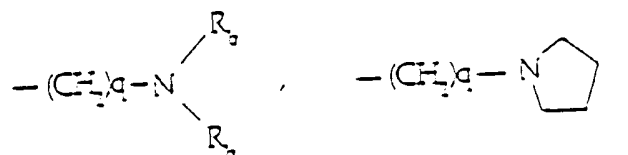
R<sub>6</sub> znamená  
a) některou ze skupin





příčemž alkylové a alkenylové zbytky mohou mít  
přímý nebo rozvětvený řetězec, cykloalkyl znamená  
cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku, cyklohexenyl  
nebo cyklopentenyl,

$R_a$  znamená atom vodíku, methyl, ethyl, některou ze  
skupin

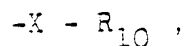


$-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$ (alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku) nebo skupinu  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,

q znamená celé číslo 1, 2 nebo 3,

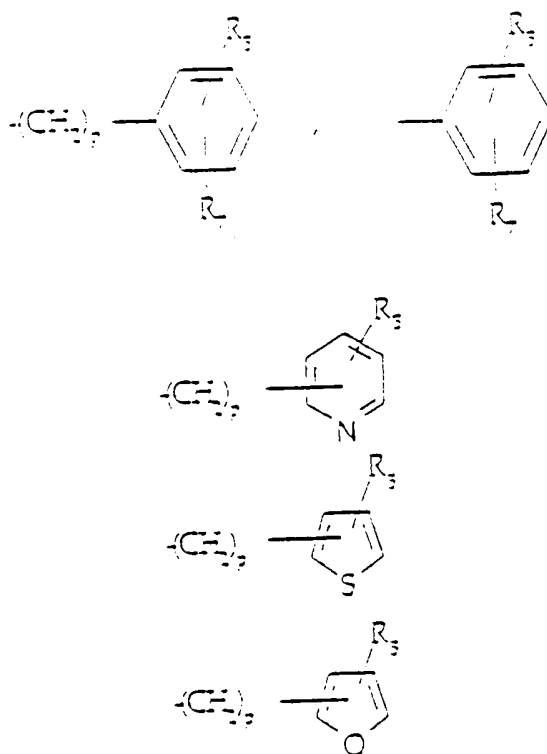
$\text{R}_0$  znamená atom vodíku,  $\text{CH}_3$  nebo  $-\text{C}_2\text{H}_5$ ,

b) skupinu vzorce



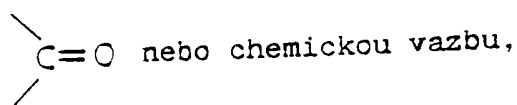
kde

$\text{R}_{10}$  znamená alkyl nebo alkenyl vždy o 3 až 3 atomech uhlíku,  $-(\text{CH}_2)_p-$ (cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku), některou ze skupin



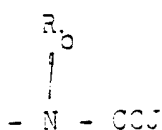
p znamená celé číslo 0 až 3,

X znamená O, S, NH,  $\text{NCH}_3$ ,



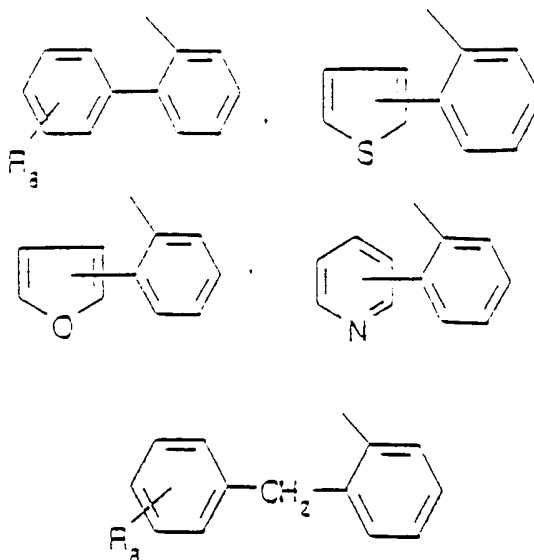
R<sub>5</sub> a R<sub>7</sub> mají svrchu uvedený význam,

c) skupinu obecného vzorce



kde

J znamená R<sub>a</sub>, alkyl nebo alkenyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem vždy o 3 až 8 atomech uhlíku, -O-alkyl nebo -O-alkenyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem vždy o 3 až 8 atomech uhlíku, tetrahydrofuran nebo tetrahydrothiofen, některou ze skupin



nebo skupinu -CH<sub>2</sub>-K', kde K' znamená atom halogenu, OH, tetrahydrofuran, tetrahydrothiofen nebo heterocyklickou skupinu vzorce

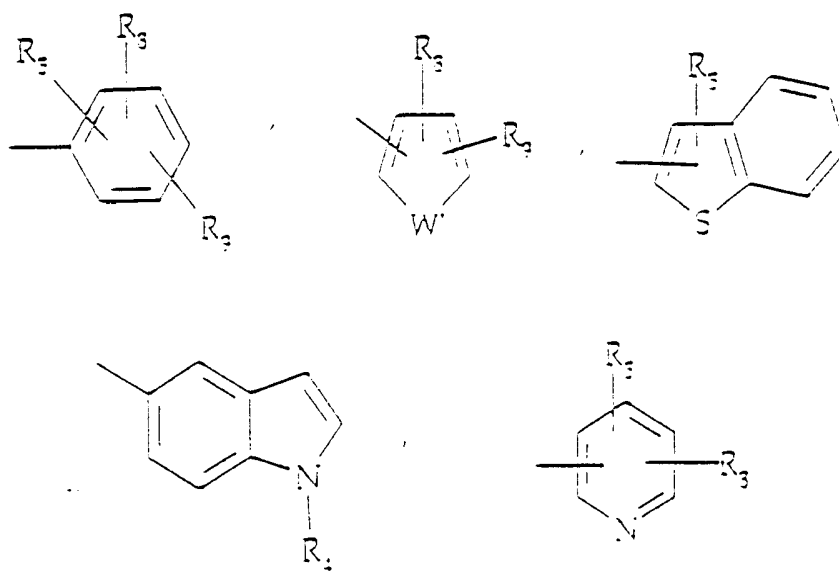


kde

$R_c$  znamená atom halogenu, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo hydroxyskupinu a

$R_o$  má svrchu uvedený význam,

$Ar'$  znamená některou ze skupin



$R_3$  a  $R_3$  nezávisle znamenají atom vodíku, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, C-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, S-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-SCF_3$ ,  $-OCF_3$ , atom halogenu,  $NC_2$ , aminoskupinu nebo NH-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo  $-N-(alkyl\ o\ 1\ až\ 3\ atomech\ uhlíku)_2$ , nebo skupinu  $-N(R_o)(CH_2)_q-N-(R_o)_2$ ,

$W'$  znamená O, S, NH, N-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,  $NCO-(alkyl\ o\ 1\ až\ 3\ atomech\ uhlíku)$ ,  $NSC_2-(alkyl\ o\ 1\ až\ 3\ atomech\ uhlíku)$ ,

$R_{25}$  znamená některou ze skupin



$R_1$  znamená atom vodíku, atom halogenu, to znamená chloru, bromu, fluoru nebo jodu, OH, -S-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -SH, -SO-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -SO<sub>2</sub>-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -CO-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku), -CF<sub>3</sub>, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCO-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku), -N-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo -SO<sub>2</sub>N-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku)<sub>2</sub>,

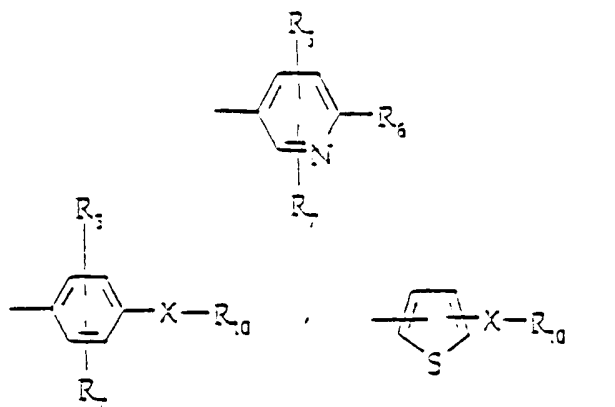
$R_2$  znamená atom vodíku, chloru, bromu, fluoru nebo jodu, -OH, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, C-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo

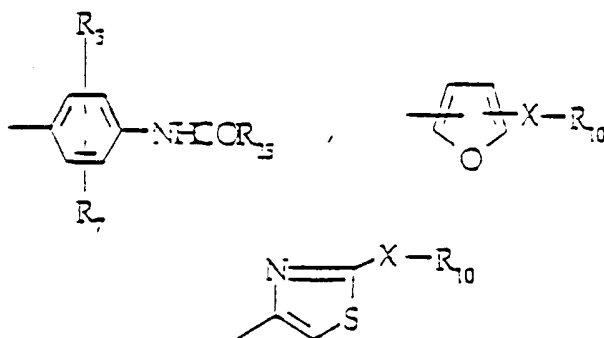
$R_1$  a  $R_2$  společně tvoří methylen-dioxyskupinu nebo ethylen-dioxyskupinu,

$R_3$  znamená skupinu



kde Ar znamená některou ze skupin



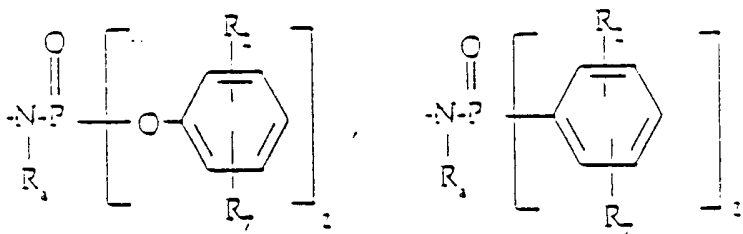
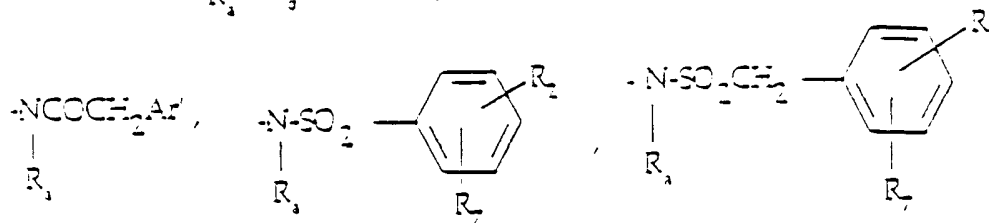
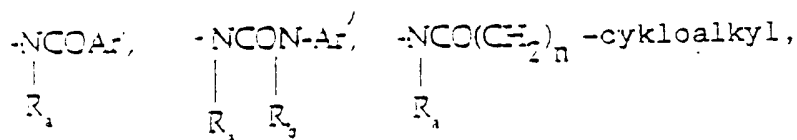


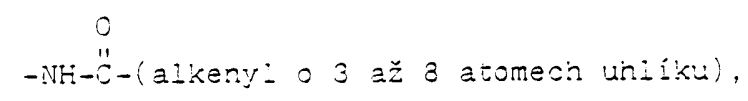
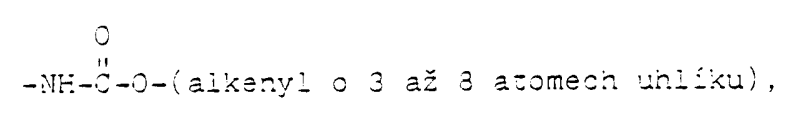
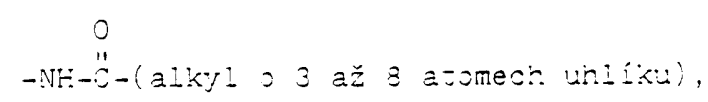
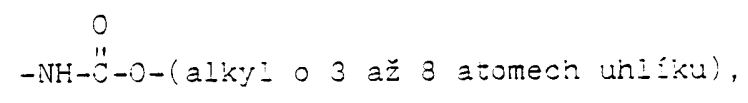
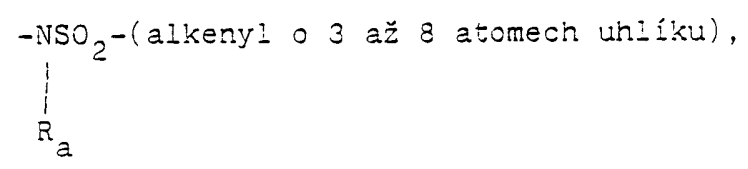
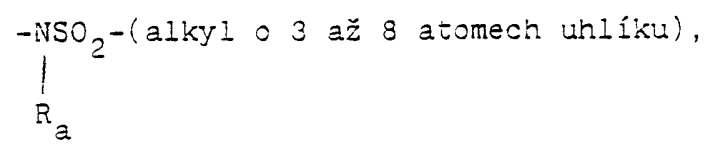
$R_4$  znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo  $-\text{CO}-(\text{alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku})$ ,

$R_5$  a  $R_7$  znamenají atom vodíku, alkyl nebo alkokyskupinu vždy o 1 až 3 atomech uhlíku nebo atom halogenu.

$R_6$  znamená

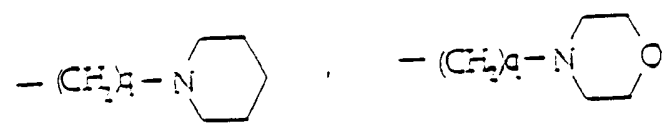
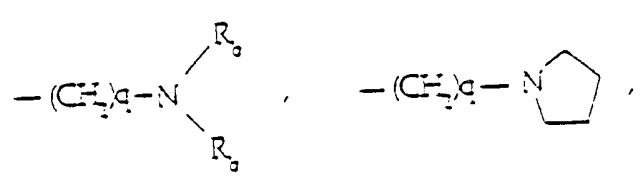
a) některou ze skupin





příčemž alkylové a alkenylové zbytky mohou mít přímý nebo rozvětvený řetězec, cykloalkyl znamená cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku, cyklohexenyl nebo cyklopentenyl,

R<sub>a</sub> znamená atom vodíku, methyl, ethyl, některou ze skupin

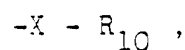


$-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$ (alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku) nebo skupinu  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,

q znamená celé číslo 1, 2 nebo 3,

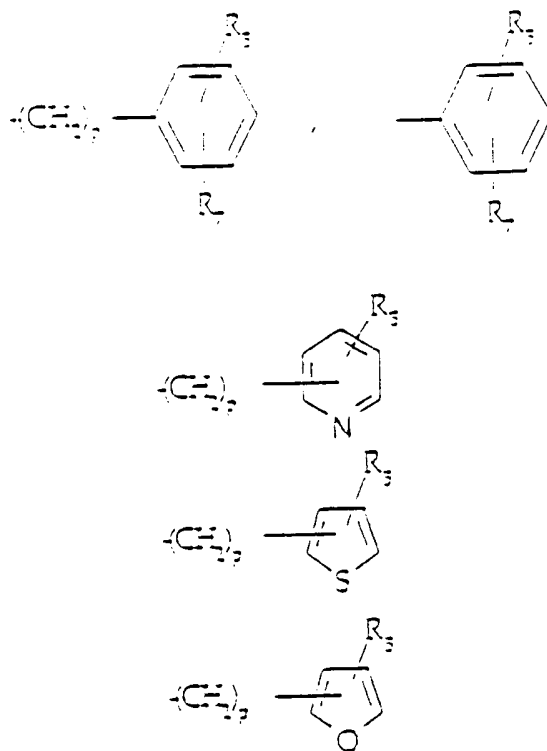
$R_0$  znamená atom vodíku,  $\text{CH}_3$  nebo  $-\text{C}_2\text{H}_5$ ,

b) skupinu vzorce



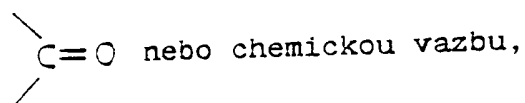
kde

$R_{10}$  znamená alkyl nebo alkenyl vždy o 3 až 8 atomech uhlíku,  $-(\text{CH}_2)_p-$ (cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku), některou ze skupin



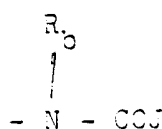
p znamená celé číslo 0 až 3,

X znamená O, S, NH,  $\text{NCH}_3$ .



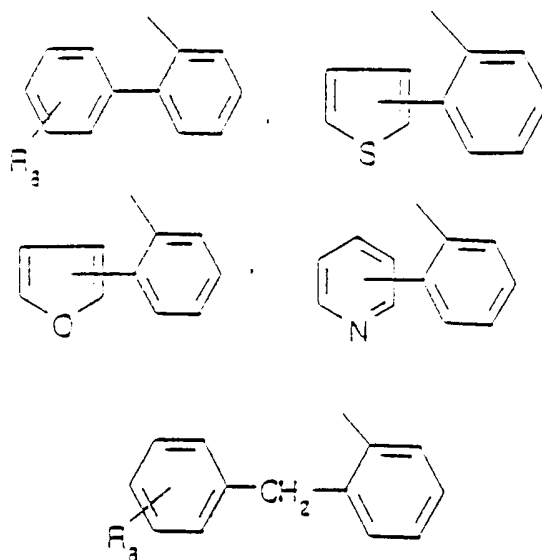
$R_5$  a  $R_7$  mají svrchu uvedený význam,

c) skupinu obecného vzorce

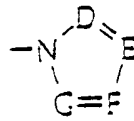


kde

$J$  znamená  $R_a$ , alkyl nebo alkenyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem vždy o 3 až 8 atomech uhlíku, -O-alkyl nebo -O-alkenyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem vždy o 3 až 3 atomech uhlíku, tetrahydrofuran nebo tetrahydrothiofen, některou ze skupin



nebo skupinu  $-\text{CH}_2-\text{K}'$ , kde  $\text{K}'$  znamená atom halogenu, OH, tetrahydrofuran, tetrahydrothiofen nebo heterocyklickou skupinu vzorce

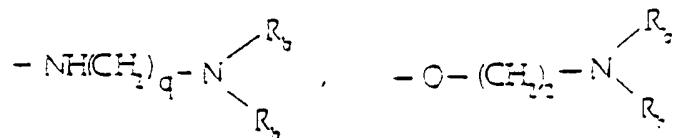
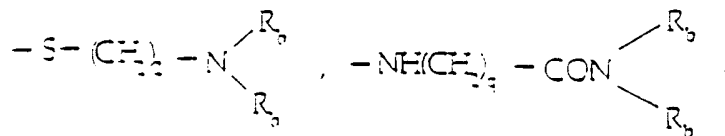
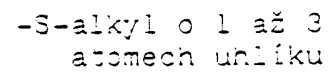
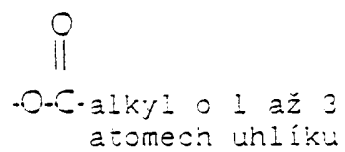
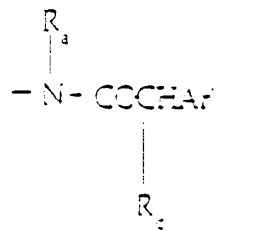


kde

D, E, F a G znamenají atom uhlíku nebo dusíku, přičemž atomy uhlíku jsou popřípadě substituovány substituenty ze skupiny atom halogenu, alkoxykupina o 1 až 3 atomech uhlíku, -CO-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku), CHO, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo -CO<sub>2</sub>-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, hydroxykupina a

R<sub>a</sub> a R<sub>b</sub> mají svrchu uvedený význam,

d) skupinu obecného vzorce

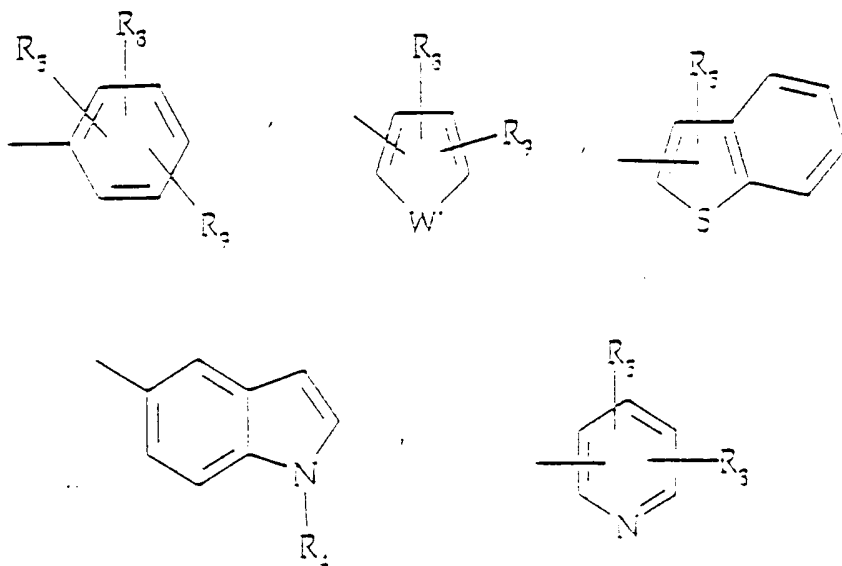


kde

$R_C$  znamená atom halogenu, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo hydroxyskupinu a

$R_D$  má svrchu uvedený význam,

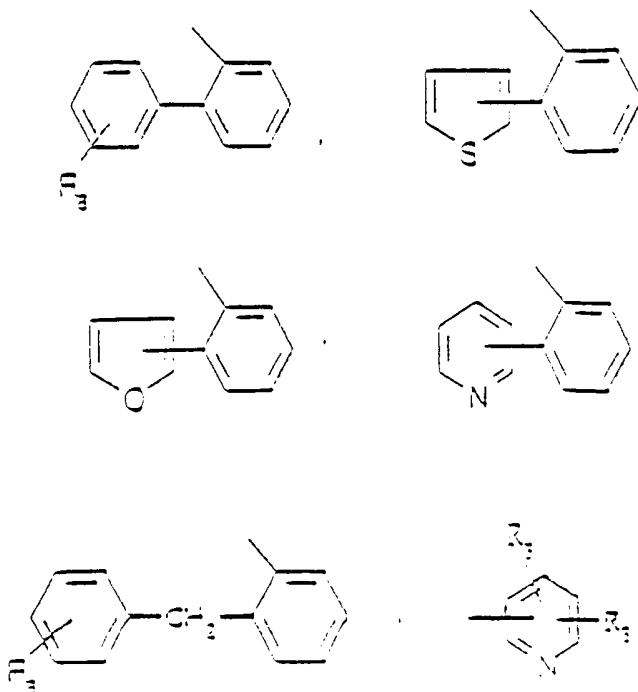
$Ar'$  znamená některou ze skupin



$R_3$  a  $R_3$  nezávisle znamenají atom vodíku, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, S-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-SCF_3$ ,  $-OCF_3$ , atom halogenu,  $NO_2$ , aminoskupinu nebo NH-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo  $-N-(alkyl\ o\ 1\ až\ 3\ atomech\ uhlíku)_2$ , nebo skupinu  $-N(R_D)(CH_2)_q-N-(R_D)_2$ ,

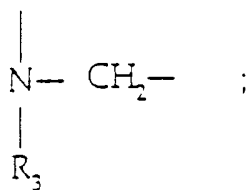
$W'$  znamená O, S, NH, N-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,  $NCO-(alkyl\ o\ 1\ až\ 3\ atomech\ uhlíku)$ ,  $NSO_2-(alkyl\ o\ 1\ až\ 3\ atomech\ uhlíku)$ ,

$R_{25}$  znamená některou ze skupin



a farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin.

73. Tricyklické diazepinové deriváty podle nároku 72, v nichž A-B znamená skupinu

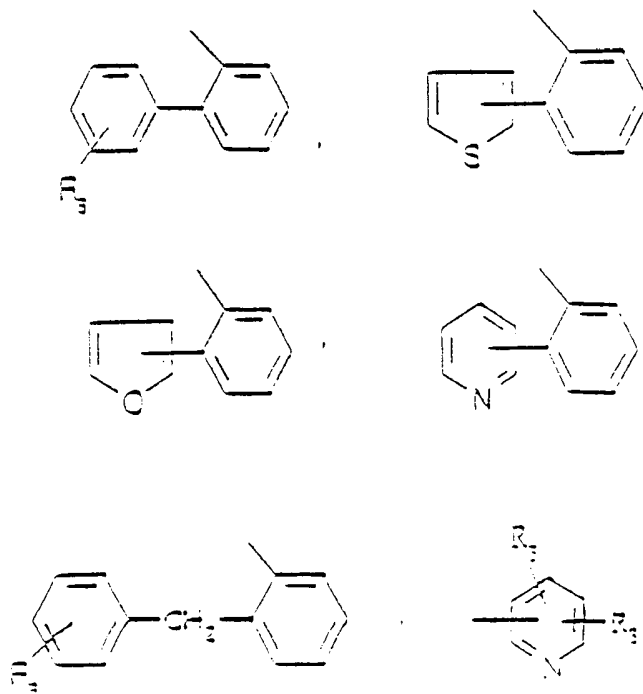


$\text{R}_3$  znamená skupinu



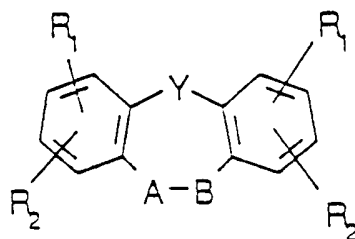
kde Ar znamená některou ze skupin



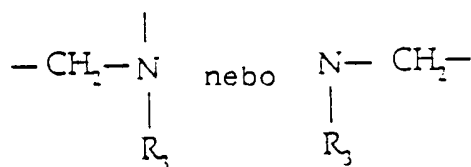


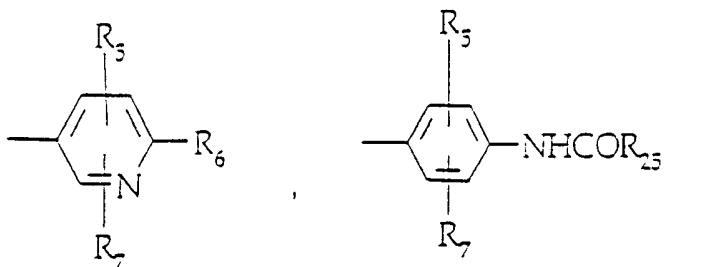
a farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin.

72. Tricyklické diazepinové deriváty podle nároku 1,  
vzorce



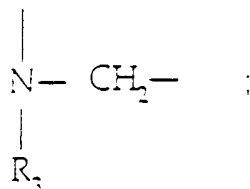
kde Y znamená O, S, NH nebo N-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,  
A-B znamená skupinu





a Y, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>25</sub> mají význam, uvedený v nároku 72.

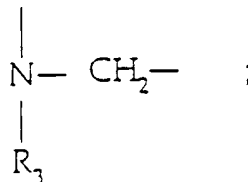
74. Tricyklické diazepinové deriváty podle nároku 72, v nichž A-B znamená skupinu



Y znamená atom kyslíku a

R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>25</sub> mají význam uvedený v nároku 72.

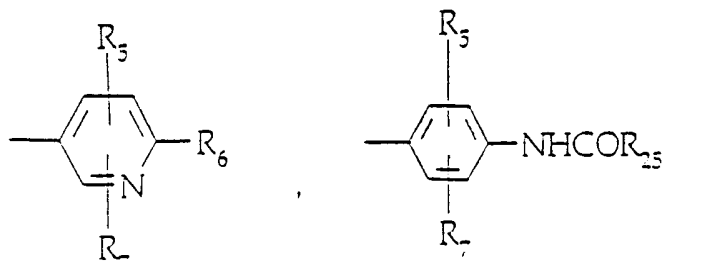
75. Tricyklické diazepinové deriváty podle nároku 72, v nichž A-B znamená skupinu



R<sub>3</sub> znamená skupinu



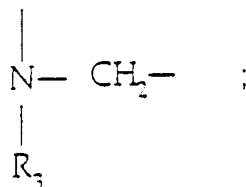
kde Ar znamená některou ze skupin



Y znamená atom kyslíku a

$R_a, R_b, R_c, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{25}$  mají význam uvedený v nároku 72.

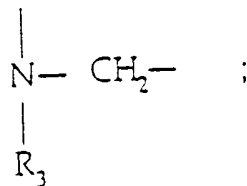
76. Tricyklické diazepinové deriváty podle nároku 72, v nichž A-B znamená skupinu



Y znamená skupinu NH, a

$R_a, R_b, R_c, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{25}$  mají význam uvedený v nároku 72.

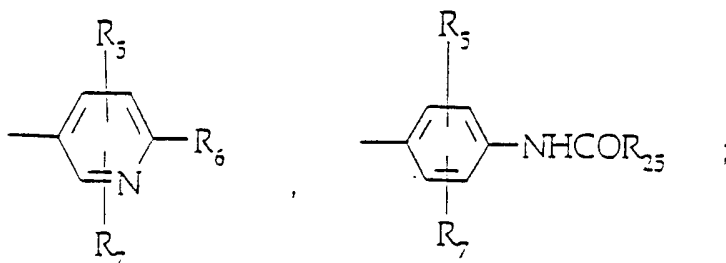
77. Tricyklické diazepinové deriváty podle nároku 72, v nichž A-B znamená skupinu



$R_3$  znamená skupinu



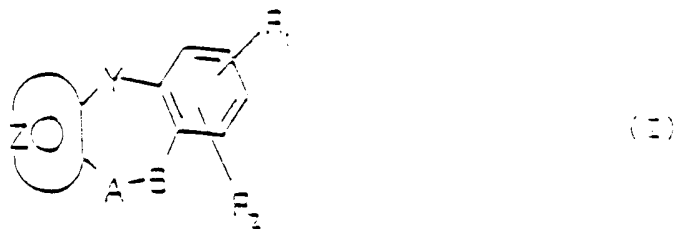
kde Ar znamená některou ze skupin



Y znamená skupinu NH a

$R_a, R_b, R_c, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{25}$  mají význam, uvedený v nároku 72.

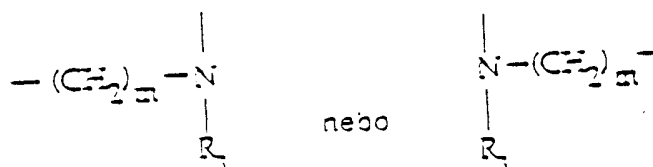
78. Tricyklické diazepinové deriváty obecného vzorce I



kde

Y znamená skupinu  $(CH_2)_n, O, S, NH, NCOCH_3, N$ -alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,  $CH$ -(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku),  $CHNH$ -(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku),  $CHNH_2, CHN$ (alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku) $_2, CHO$ -(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku),  $CHS$ -(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku), kde  $n$  je celé číslo 0 až 2,

A-B znamená skupinu



kde  $m$  znamená celé číslo 1 až 2,

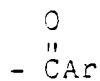
za předpokladu, že v případě, že  $Y$  znamená  $-(CH_2)_n-$  a  $n = 2$ , může  $m$  rovněž znamenat 3 a v případě, že  $Y$  znamená  $-(CH_2)_n$  a  $n = 2$ , má  $m$  význam, odlišný od 2,

$R_1$  znamená atom vodíku, atom halogenu, to znamená chloru, bromu, fluoru nebo jodu, OH, -S-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -SH, -SO-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -SO<sub>2</sub>-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -CO-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku), -CF<sub>3</sub>, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCC-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku), -N-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo -SO<sub>2</sub>N-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku)<sub>2</sub>,

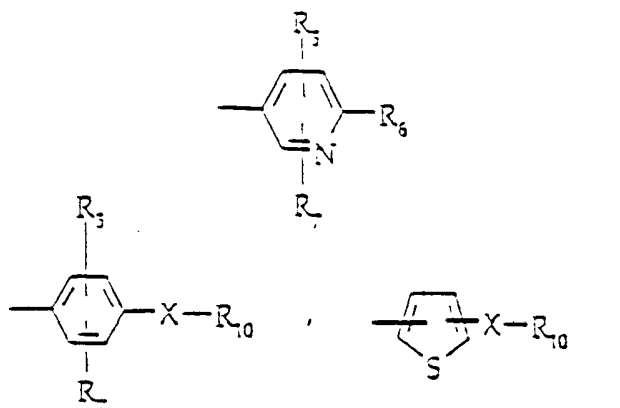
$R_2$  znamená atom vodíku, chloru, bromu, fluoru nebo jodu, -OH, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo

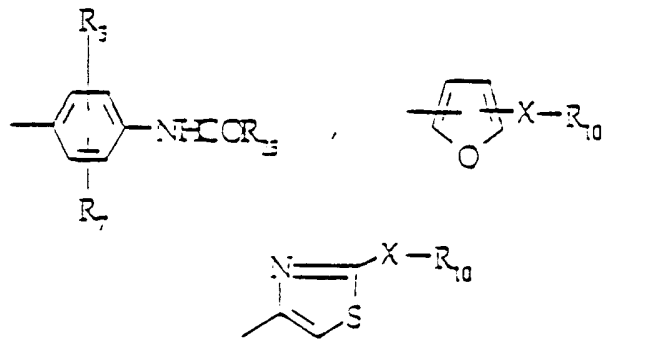
$R_1$  a  $R_2$  společně tvoří methylen-dioxyskupinu nebo ethylen-dioxyskupinu,

$R_3$  znamená skupinu



kde Ar znamená některou ze skupin



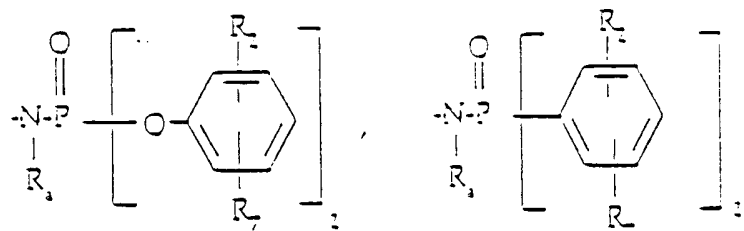
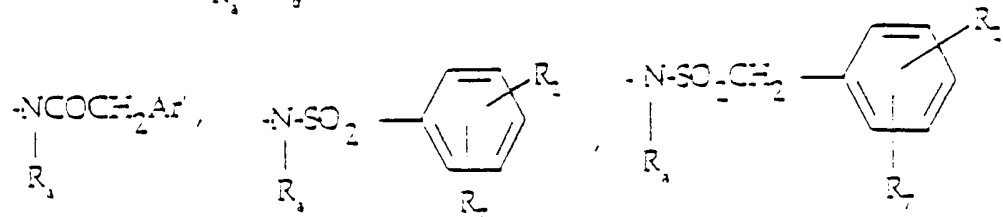
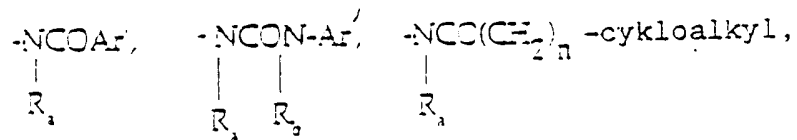


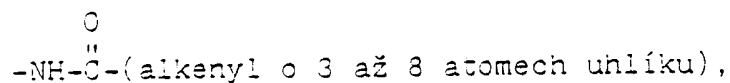
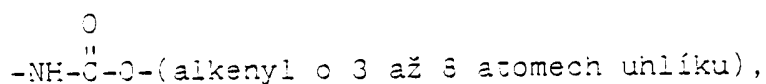
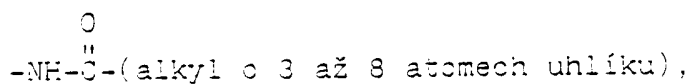
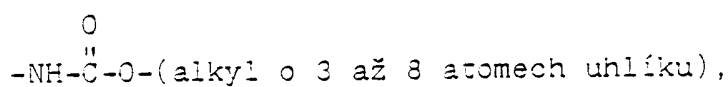
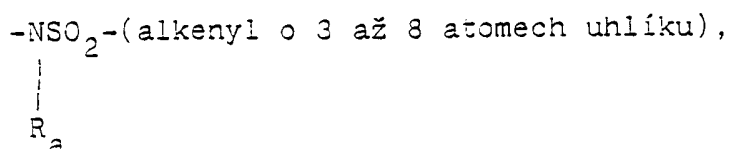
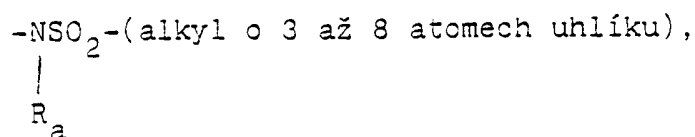
$R_4$  znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo  $-CO-$ (alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku),

$R_5$  a  $R_7$  znamenají atom vodíku, alkyl nebo alkokyskupinu vždy o 1 až 3 atomech uhlíku nebo atom halogenu,

$R_6$  znamená

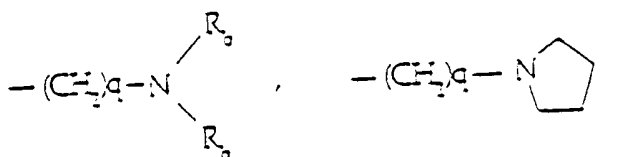
a) některou ze skupin





přičemž alkylové a alkenylové zbytky mohou mít  
přímý nebo rozvětvený řetězec, cykloalkyl znamená  
cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku, cyklohexenyl  
nebo cyklopentenyl,

$\text{R}_a$  znamená atom vodíku, methyl, ethyl, některou ze  
skupin

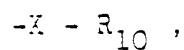


$-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$ (alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku) nebo skupinu  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,

$q$  znamená celé číslo 1, 2 nebo 3,

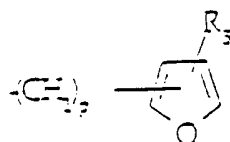
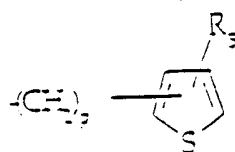
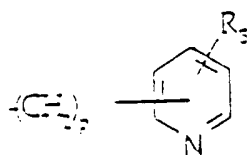
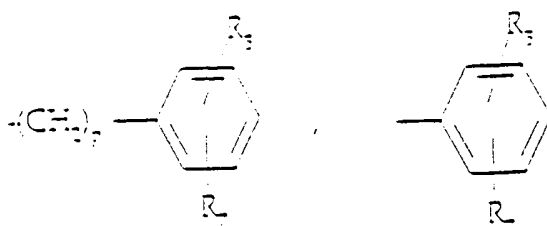
$R_3$  znamená atom vodíku,  $\text{CH}_3$  nebo  $-\text{C}_2\text{H}_5$ ,

b) skupinu vzorce



kde

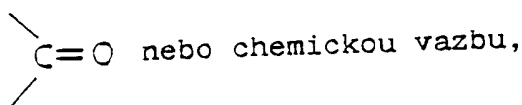
$\text{R}_{10}$  znamená alkyl nebo alkenyl vždy o 3 až 3 atomech uhlíku,  $-(\text{CH}_2)_p-$ (cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku), některou ze skupin



$p$  znamená celé číslo 0 až 3,

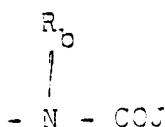
$\text{X}$  znamená O, S, NH,  $\text{NCH}_3$ ,





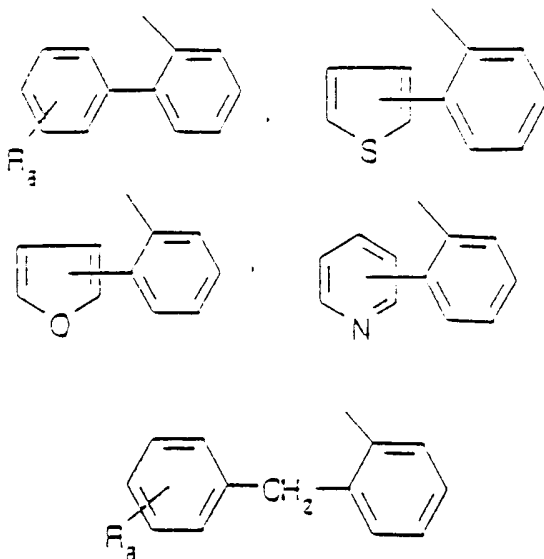
R<sub>5</sub> a R<sub>7</sub> mají svrchu uvedený význam,

c) skupinu obecného vzorce

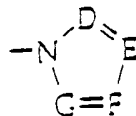


kde

J znamená R<sub>a</sub>, alkyl nebo alkenyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem vždy o 3 až 8 atomech uhlíku, -O-alkyl nebo -O-alkenyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem vždy o 3 až 8 atomech uhlíku, tetrahydrofuran nebo tetrahydrothiofen, některou ze skupin



nebo skupinu  $-\text{CH}_2-\text{K}'$ , kde K' znamená atom halogenu, OH, tetrahydrofuran, tetrahydrothiofen nebo heterocyklickou skupinu vzorce

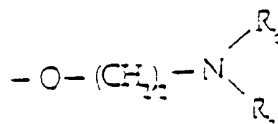
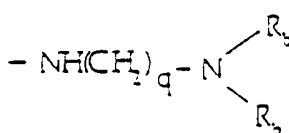
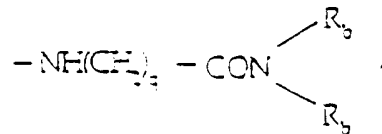
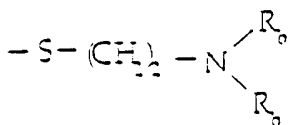
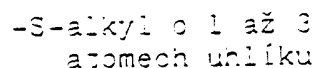
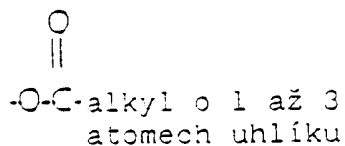
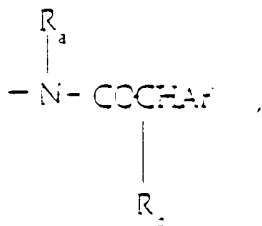


kde

D, E, F a G znamenají atom uhlíku nebo dusíku, přičemž atomy uhlíku jsou popřípadě substituovány substituenty ze skupiny atom halogenu, alkoxykupina o 1 až 3 atomech uhlíku,  $-\text{CO}-$ (alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku),  $\text{CHO}$ , alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo  $-\text{CO}_2-$ (alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, hydroxykupina a

$\text{R}_a$  a  $\text{R}_b$  mají svrchu uvedený význam.

d) skupinu obecného vzorce

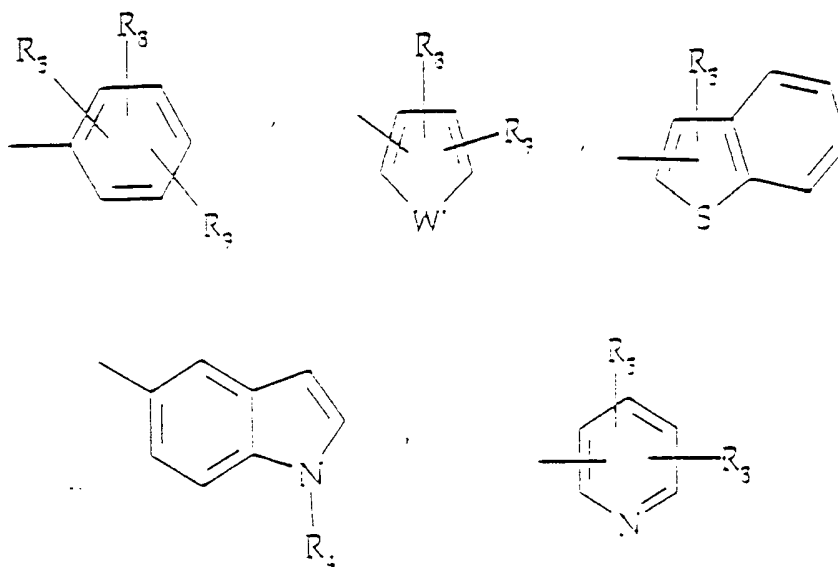


kde

$R_c$  znamená atom halogenu, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo hydroxyskupinu a

$R_b$  má svrchu uvedený význam,

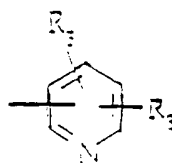
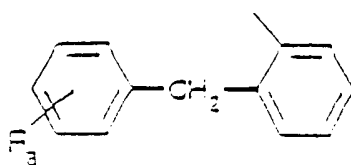
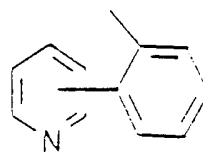
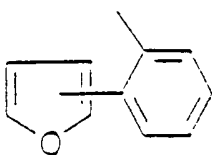
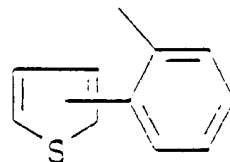
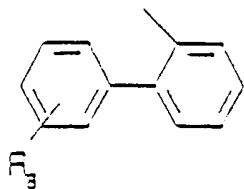
$Ar'$  znamená některou ze skupin



$R_8$  a  $R_9$  nezávisle znamenají atom vodíku, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, C-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, S-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-SCF_3$ ,  $-OCF_3$ , atom halogenu,  $NO_2$ , aminoskupinu nebo NH-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo  $-N-(alkyl\ o\ 1\ až\ 3\ atomech\ uhlíku)_2$ , nebo skupinu  $-N(R_b)(CH_2)_q-N-(R_b)_2$ ,

$W'$  znamená O, S, NH, N-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,  $NCO-(alkyl\ o\ 1\ až\ 3\ atomech\ uhlíku)$ ,  $NSO_2-(alkyl\ o\ 1\ až\ 3\ atomech\ uhlíku)$ ,

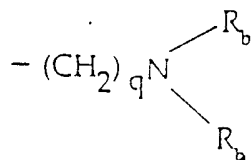
$R_{25}$  znamená některou ze skupin



a skupina

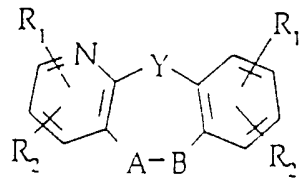


znamená 6-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, obsahující 1 atom dusíku a popřípadě substituovaný alkylovým zbytkem o 1 až 3 atomech uhlíku, formylovým zbytkem, skupinou vzorce



atomem halogenu nebo alkoxy skupinou o 1 až 3 atomech uhlíku, a farmaceuticky přijatelné soli, estery a prekursorů těchto sloučenin.

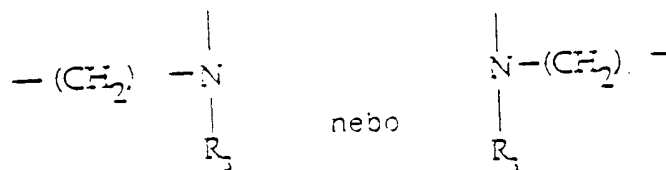
79. Tricyklické diazepinové deriváty obecného vzorce



kde

Y znamená skupinu  $(\text{CH}_2)_n$ , O, S, NH,  $\text{NCOCH}_3$ , N-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, CH-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku),  $\text{CHNH}$ -(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku),  $\text{CHNH}_2$ ,  $\text{CHN}$ (alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku) $_2$ ,  $\text{CHO}$ -(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku),  $\text{CHS}$ -(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku), kde n je celé číslo 0 až 2,

A-B znamená skupinu



$R_1$  znamená atom vodíku, atom halogenu, to znamená chloru, bromu, fluoru nebo jodu, OH, -S-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -SH, -SO-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -SO<sub>2</sub>-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -CO-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku), -CF<sub>3</sub>, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -NC<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCC-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku), -N-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo -SO<sub>2</sub>N-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku)<sub>2</sub>.

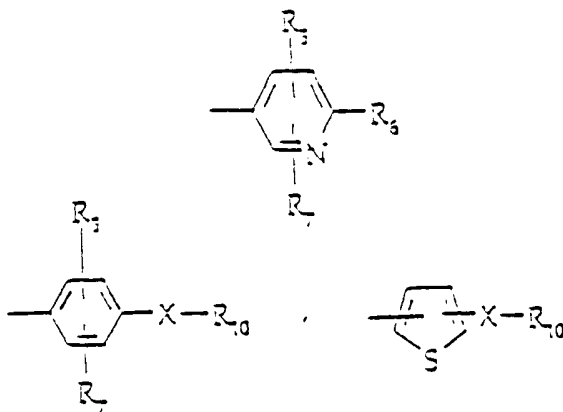
$R_2$  znamená atom vodíku, chloru, bromu, fluoru nebo jodu, -OH, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, C-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo

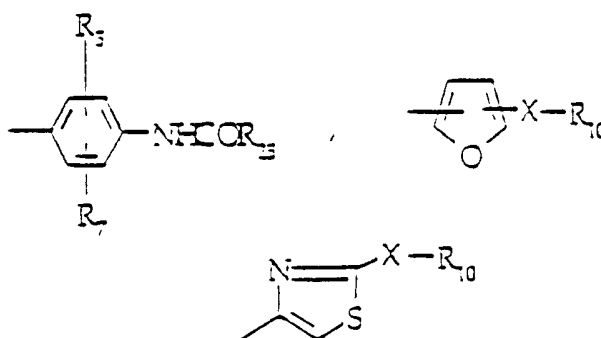
$R_1$  a  $R_2$  společně tvoří methylen-dioxyskupinu nebo ethylen-dioxyskupinu,

$R_3$  znamená skupinu



kde Ar znamená některou ze skupin



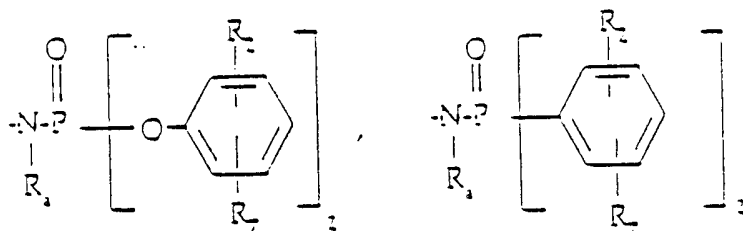
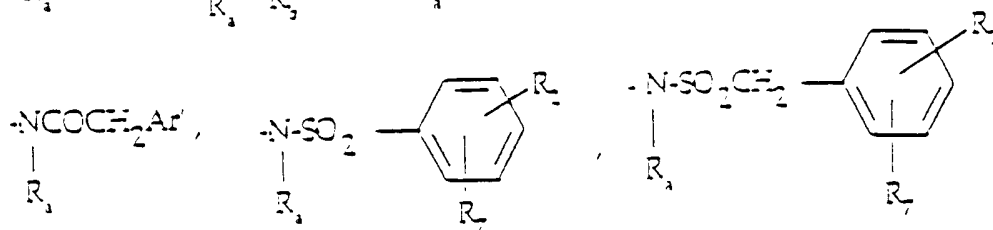
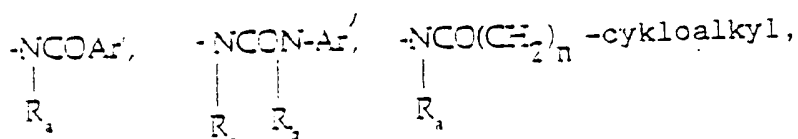


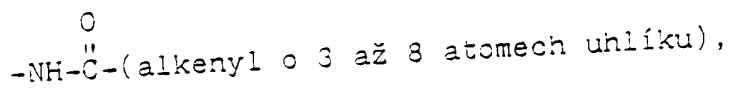
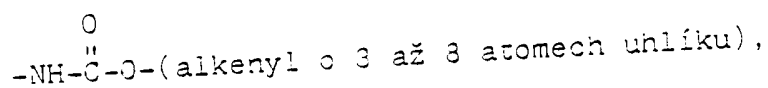
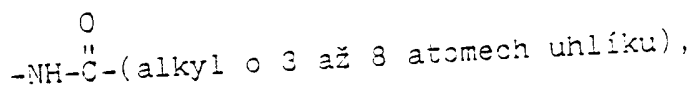
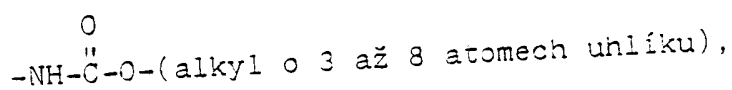
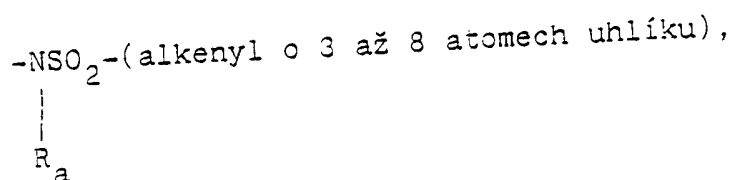
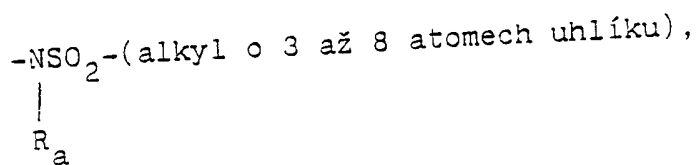
R<sub>4</sub> znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo -CO-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku),

R<sub>5</sub> a R<sub>7</sub> znamenají atom vodíku, alkyl nebo alkoxykupinu vždy o 1 až 3 atomech uhlíku nebo atom halogenu,

R<sub>6</sub> znamená

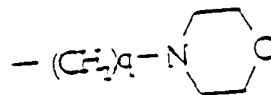
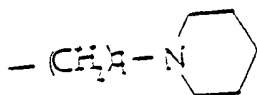
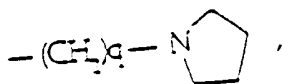
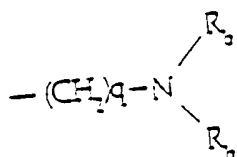
a) některou ze skupin





příčemž alkylové a alkenylové zbytky mohou mít  
přímý nebo rozvětvený řetězec, cykloalkyl znamená  
cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku, cyklohexenyl  
nebo cyklopentenyl,

R<sub>a</sub> znamená atom vodíku, methyl, ethyl, některou ze  
skupin



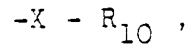


$-(CH_2)_2-O-$ (alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku) nebo skupinu  $-CH_2CH_2OH$ ,

q znamená celé číslo 1, 2 nebo 3,

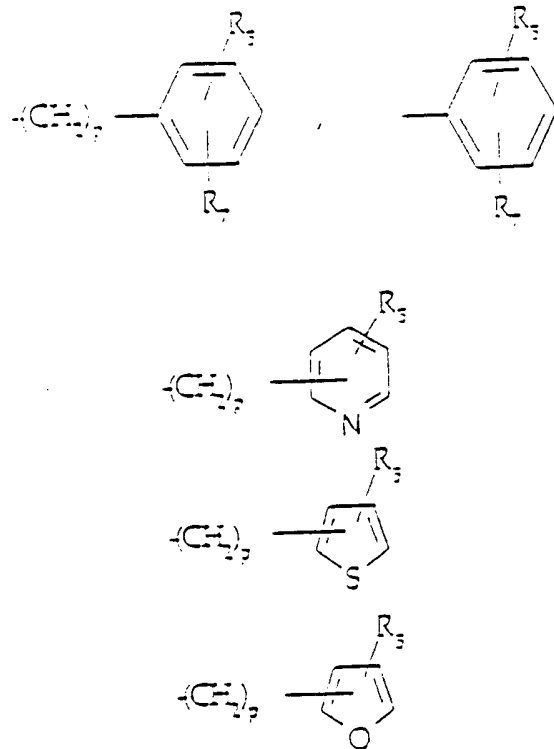
$R_9$  znamená atom vodíku,  $CH_3$  nebo  $-C_2H_5$ ,

b) skupinu vzorce



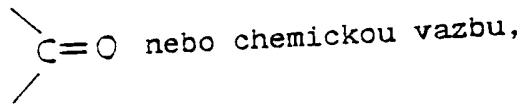
kde

$R_{10}$  znamená alkyl nebo alkenyl vždy o 3 až 8 atomech uhlíku,  $-(CH_2)_p-$ (cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku), některou ze skupin



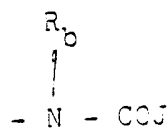
p znamená celé číslo 0 až 3,

X znamená O, S, NH,  $NCH_3$ ,



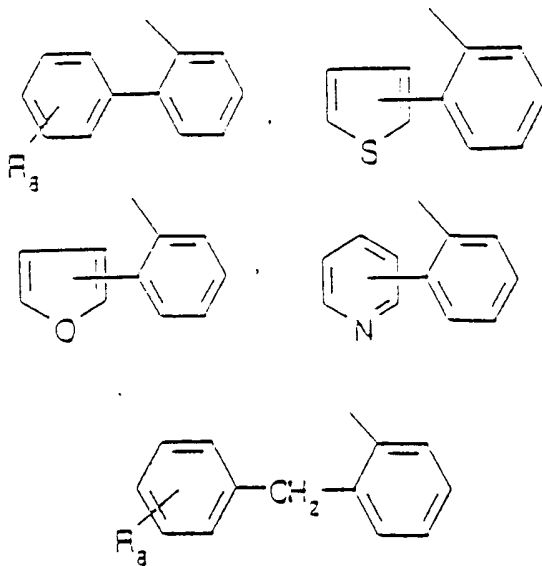
$R_5$  a  $R_7$  mají svrchu uvedený význam,

c) skupinu obecného vzorce



kde

J znamená  $R_a$ , alkyl nebo alkenyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem vždy o 3 až 8 atomech uhlíku, -O-alkyl nebo -O-alkenyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem vždy o 3 až 8 atomech uhlíku, tetrahydrofuran nebo tetrahydrothiofen, některou ze skupin



nebo skupinu  $-\text{CH}_2-\text{K}'$ , kde  $\text{K}'$  znamená atom halogenu, OH, tetrahydrofuran, tetrahydrothiofen nebo heterocyklickou skupinu vzorce

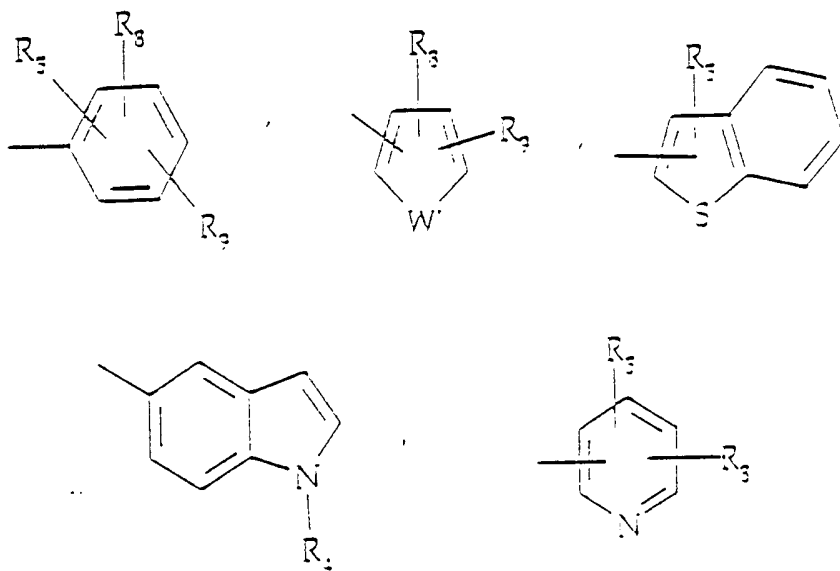


kde

$R_c$  znamená atom halogenu, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo hydroxyskupinu a

$R_b$  má svrchu uvedený význam,

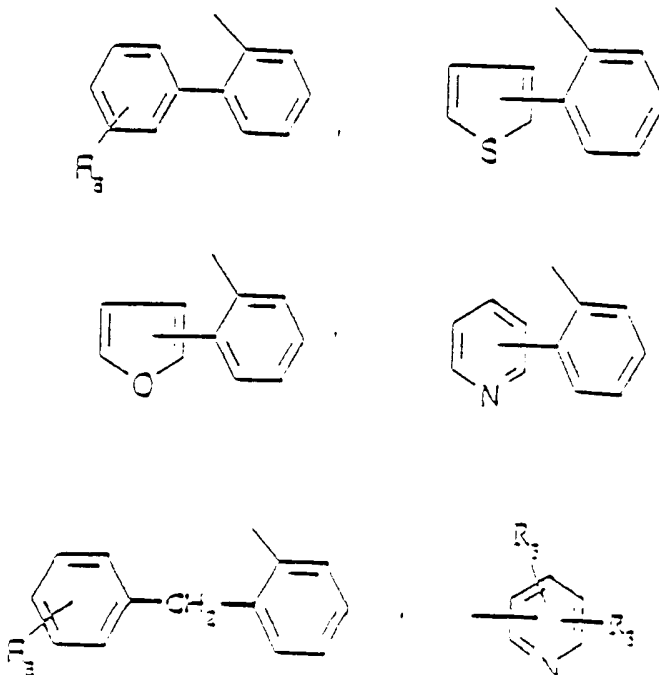
$Ar'$  znamená některou ze skupin



$R_8$  a  $R_9$  nezávisle znamenají atom vodíku, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, S-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-SCF_3$ ,  $-OCF_3$ , atom halogenu,  $NO_2$ , aminoskupinu nebo NH-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo  $-N-(\text{alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku})_2$ , nebo skupinu  $-N(R_b)(CH_2)_q-N-(R_b)_2$ ,

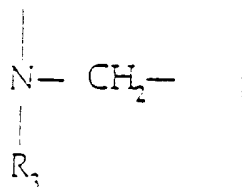
$W'$  znamená O, S, NH, N-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,  $NCO-(\text{alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku})$ ,  $NSO_2-(\text{alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku})$ ,

$R_{25}$  znamená některou ze skupin



a farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin.

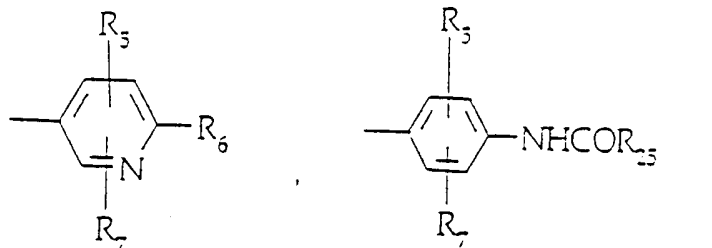
80. Tricyklické diazepinové deriváty podle nároku 79, v nichž A-B znamená skupinu



$\text{R}_3$  znamená skupinu

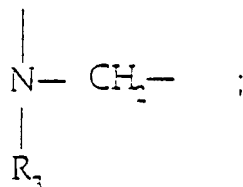


kde Ar znamená některou ze skupin



a Y,  $\text{R}_a$ ,  $\text{R}_b$ ,  $\text{R}_c$ ,  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_6$ ,  $\text{R}_7$ ,  $\text{R}_8$ ,  $\text{R}_9$ ,  $\text{R}_{10}$ ,  $\text{R}_{25}$  mají význam, uvedený v nároku 79.

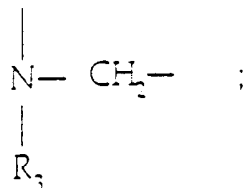
81. Tricyklické diazepinové deriváty podle nároku 79, v nichž A-B znamená skupinu



Y znamená skupinu  $-(\text{CH}_2)-$  a

$\text{R}_a, \text{R}_b, \text{R}_c, \text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4, \text{R}_5, \text{R}_6, \text{R}_7, \text{R}_8, \text{R}_9, \text{R}_{10}, \text{R}_{25}$  mají význam, uvedený v nároku 79.

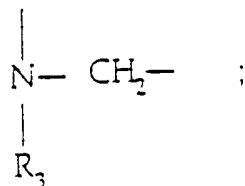
82. Tricyklické diazepinové deriváty podle nároku 79, v nichž A-B znamená skupinu



Y znamená atom kyslíku a

$\text{R}_a, \text{R}_b, \text{R}_c, \text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4, \text{R}_5, \text{R}_6, \text{R}_7, \text{R}_8, \text{R}_9, \text{R}_{10}, \text{R}_{25}$  mají význam, uvedený v nároku 79.

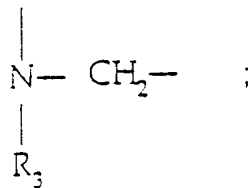
83. Tricyklické diazepinové deriváty podle nároku 79, v nichž A-B znamená skupinu



Y znamená skupinu NH a

$R_a, R_b, R_c, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{25}$  mají význam, uvedený v nároku 79.

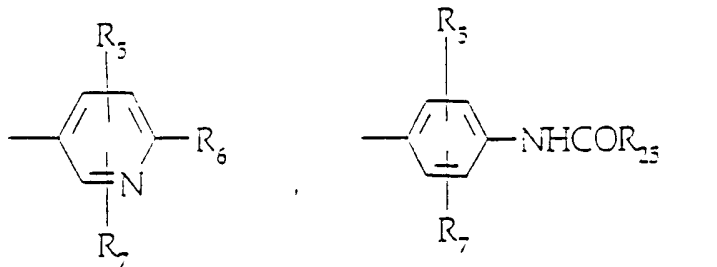
84. Tricyklické diazepinové deriváty podle nároku 79, v nichž A-B znamená skupinu



$R_3$  znamená skupinu



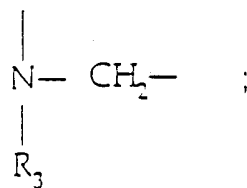
kde Ar znamená některou ze skupin



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

$R_a, R_b, R_c, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{25}$  mají význam, uvedený v nároku 79.

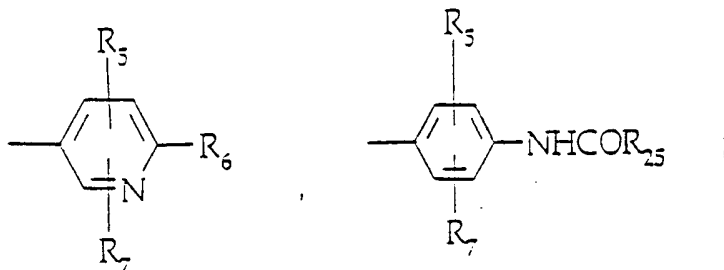
85. Tricyklické diazepinové deriváty podle nároku 79, v nichž A-B znamená skupinu



$R_3$  znamená skupinu



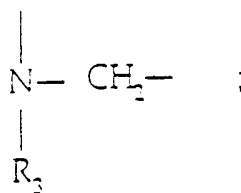
kde Ar znamená některou ze skupin



Y znamená atom kyslíku a

$R_a, R_b, R_c, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{25}$  mají význam, uvedený v nároku 79.

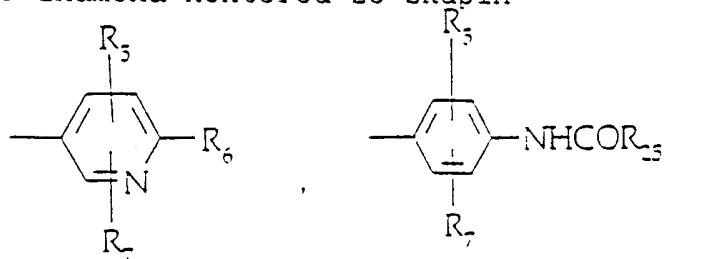
86. Tricyklické diazepinové deriváty podle nároku 79, v nichž A-B znamená skupinu



$R_3$  znamená skupinu



kde Ar znamená některou ze skupin

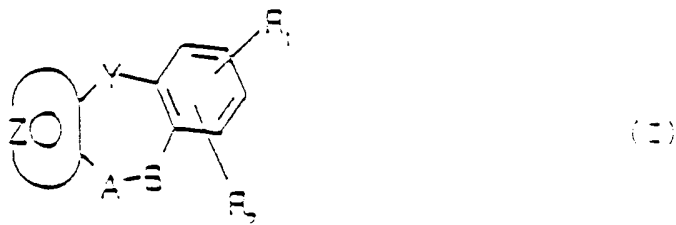


Y znamená skupinu NH a

$R_a, R_b, R_c, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{25}$  mají význam, uvedený v nároku 79.



## 87. Tricyklické diazepinové deriváty obecného vzorce I



kde

Y znamená skupinu  $(\text{CH}_2)_n$ , O, S, NH,  $\text{NCOCH}_3$ , N-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, CH-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku),  $\text{CHNH}$ -(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku),  $\text{CHNH}_2$ ,  $\text{CHN}$ (alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku) $_2$ ,  $\text{CHO}$ -(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku),  $\text{CHS}$ -(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku), kde n je celé číslo 0 až 2,

A-B znamená skupinu



kde m znamená celé číslo 1 až 2,

za předpokladu, že v případě, že Y znamená  $-(\text{CH}_2)_n-$  a  $n = 2$ , může m rovněž znamenat 3 a v případě, že Y znamená  $-(\text{CH}_2)_n$  a  $n = 2$ , má m význam, odlišný od 2,

$R_1$  znamená atom vodíku, atom halogenu, to znamená chloru, bromu, fluoru nebo jodu, OH, -S-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -SH, -SO-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -SO<sub>2</sub>-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -CO-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku), -CF<sub>3</sub>, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCO-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku), -N-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo -SO<sub>2</sub>N-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku)<sub>2</sub>,

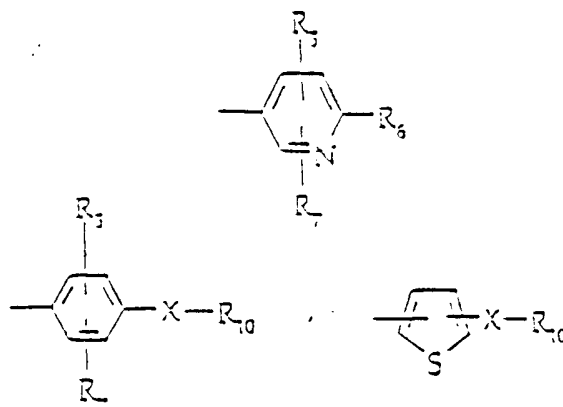
$R_2$  znamená atom vodíku, chloru, bromu, fluoru nebo jodu, -OH, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo

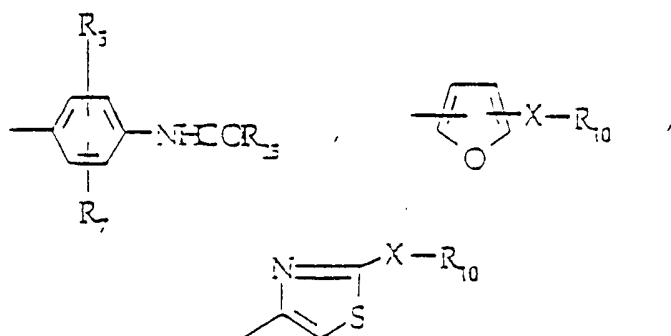
$R_1$  a  $R_2$  společně tvoří methylen-dioxyskupinu nebo ethylen-dioxyskupinu,

$R_3$  znamená skupinu



kde Ar znamená některou ze skupin

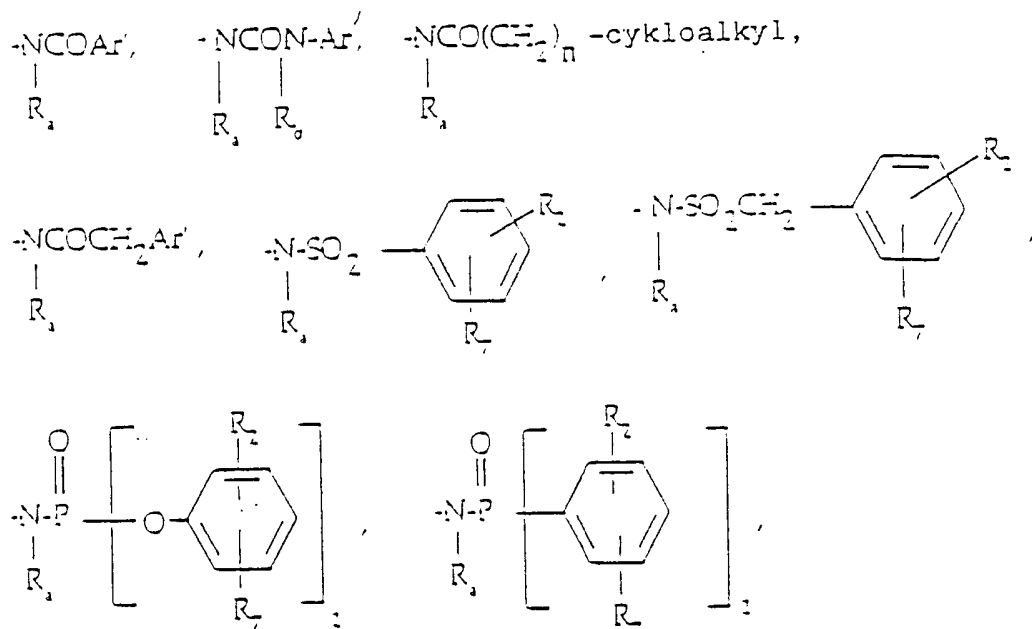


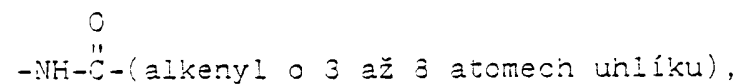
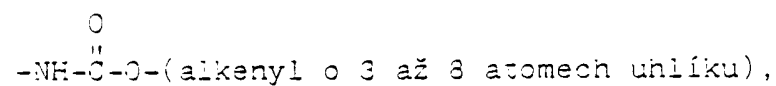
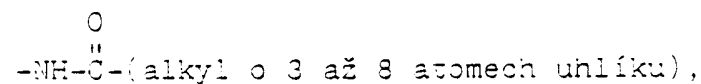
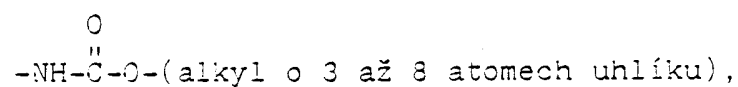
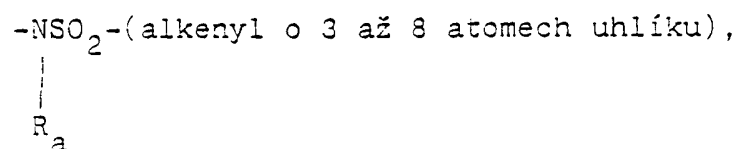
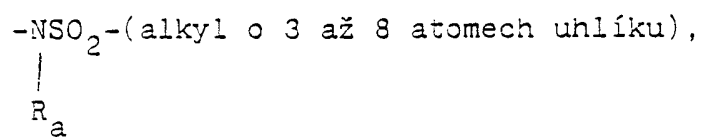


$\text{R}_4$  znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo  $-\text{CO}-(\text{alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku})$ ,

$\text{R}_5$  a  $\text{R}_7$  znamenají atom vodíku, alkyl nebo alkoxy skupinu vždy o 1 až 3 atomech uhlíku nebo atom halogenu,

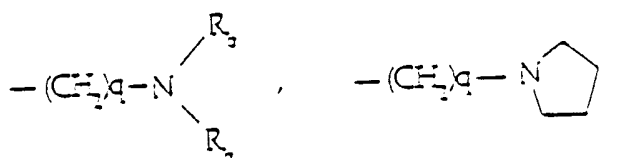
$\text{R}_6$  znamená  
a) některou ze skupin





přídemž alkylové a alkenylové zbytky mohou mít  
přímý nebo rozvětvený řetězec, cykloalkyl znamená  
cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku, cyklohexenyl  
nebo cyklopentenyl,

$\text{R}_a$  znamená atom vodíku, methyl, ethyl, některou ze  
skupin

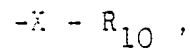


$-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku})$  nebo skupinu  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,

$q$  znamená celé číslo 1, 2 nebo 3,

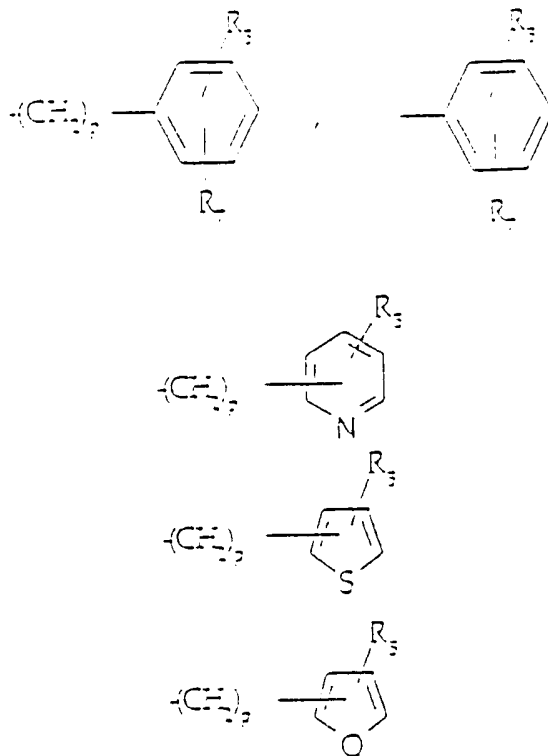
$R_0$  znamená atom vodíku,  $\text{CH}_3$  nebo  $-\text{C}_2\text{H}_5$ ,

b) skupinu vzorce



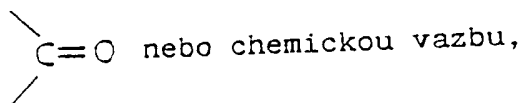
kde

$\text{R}_{10}$  znamená alkyl nebo alkenyl vždy o 3 až 8 atomech uhlíku,  $-(\text{CH}_2)_p-$  (cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku), některou ze skupin



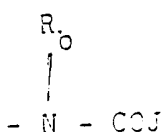
$p$  znamená celé číslo 0 až 3,

$\text{X}$  znamená O, S, NH,  $\text{NCH}_3$ .



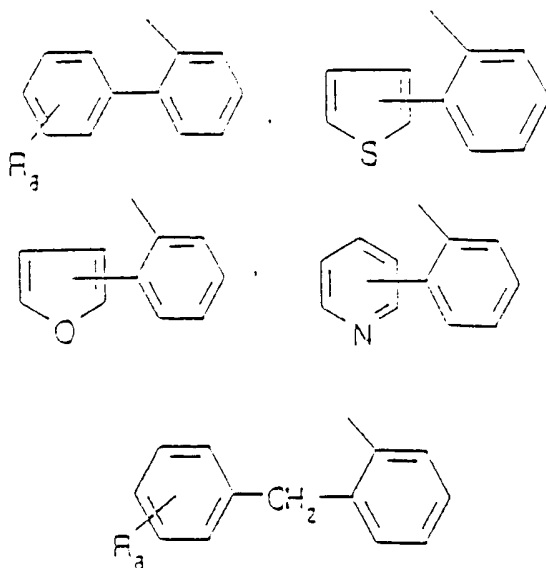
R<sub>5</sub> a R<sub>7</sub> mají svrchu uvedený význam,

c) skupinu obecného vzorce

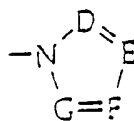


kde

J znamená R<sub>a</sub>, alkyl nebo alkenyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem vždy o 3 až 8 atomech uhlíku. -O-alkyl nebo -O-alkenyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem vždy o 3 až 8 atomech uhlíku, tetrahydrofuran nebo tetrahydrothiofen, některou ze skupin



nebo skupinu  $-\text{CH}_2-\text{K}'$ , kde K' znamená atom halogenu, OH, tetrahydrofuran, tetrahydrothiofen nebo heterocyklickou skupinu vzorce

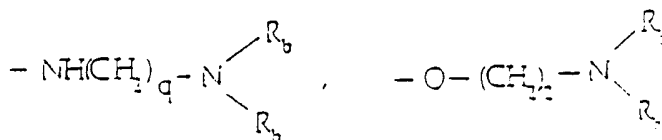
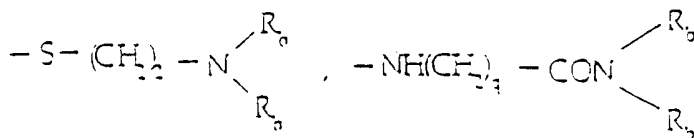
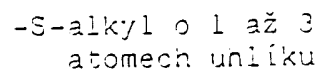
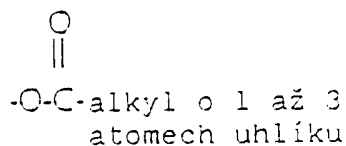
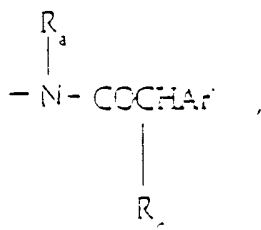


kde

D, E, F a G znamenají atom uhlíku nebo dusíku, přičemž atomy uhlíku jsou popřípadě substituovány substituenty ze skupiny atom halogenu, alkoxy skupina o 1 až 3 atomech uhlíku, -CO-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku), CHO, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo -CO<sub>2</sub>-(alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, hydroxyskupina a

R<sub>a</sub> a R<sub>b</sub> mají svrchu uvedený význam,

d) skupinu obecného vzorce

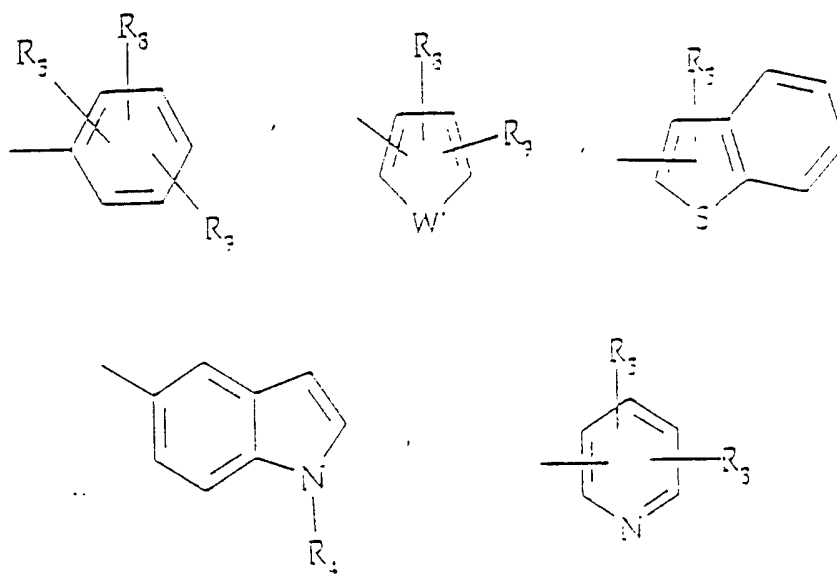


kde

$R_c$  znamená atom halogenu, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo hydroxyskupinu a

$R_b$  má svrchu uvedený význam,

$Ar'$  znamená některou ze skupin

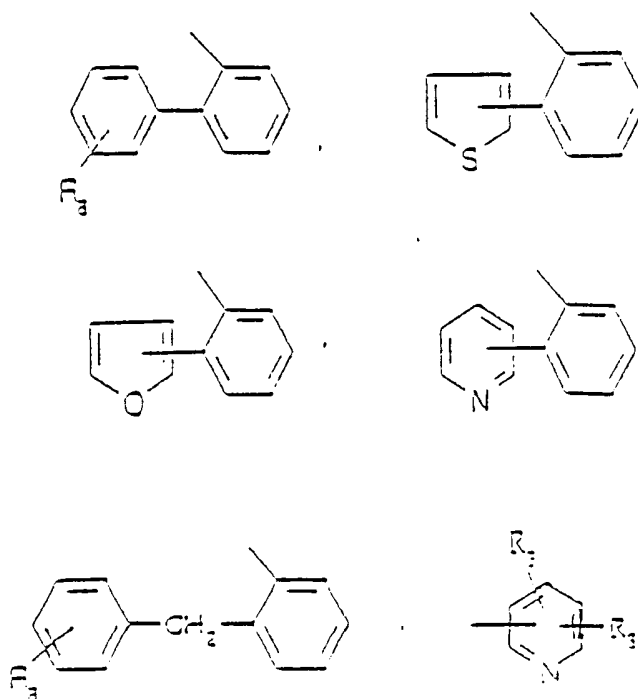


$R_3$  a  $R_9$  nezávisle znamenají atom vodíku, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, S-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-SCF_3$ ,  $-OCF_3$ , atom halogenu,  $NO_2$ , aminoskupinu nebo NH-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo  $-N-(alkyl\ o\ 1\ až\ 3\ atomech\ uhlíku)_2$ , nebo skupinu  $-N(R_b)(CH_2)_q-N-(R_b)_2$ ,

$W'$  znamená O, S, NH, N-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,  $NCO-(alkyl\ o\ 1\ až\ 3\ atomech\ uhlíku)$ ,  $NSO_2-(alkyl\ o\ 1\ až\ 3\ atomech\ uhlíku)$ ,

$R_{25}$  znamená některou ze skupin

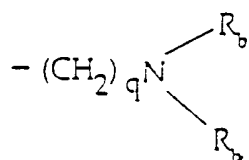




a skupina

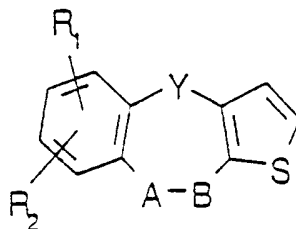


znamená 5-členný aromatický (nenasycený) heterocyklický kruh, obsahující jeden heteroatom síry a popřípadě substituovaný alkylovým zbytkem o 1 až 3 atomech uhlíku, formylovým zbytkem, skupinou



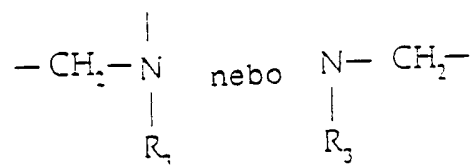
atomem halogenu nebo alkoxy skupinou o 1 až 3 atomech uhlíku, a farmaceuticky přijatelné soli, estery a prekursorů těchto sloučenin.

## 88. Tricyklické diazepinové deriváty vzorce



kde Y je  $-(\text{CH}_2)-$ , O, S, NH nebo N-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

A-B znamená skupinu



$\text{R}_1$  znamená atom vodíku, atom halogenu, to znamená chloru, bromu, fluoru nebo jodu, OH, -S-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -SH, -SO-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,  $-\text{SO}_2-$ -alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,  $-\text{CO}-$ (alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku),  $-\text{CF}_3$ , alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHCO}-$ (alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku),  $-\text{N}-$ (alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku) $_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}-$ alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo  $-\text{SO}_2\text{N}-$ (alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku) $_2$ ,

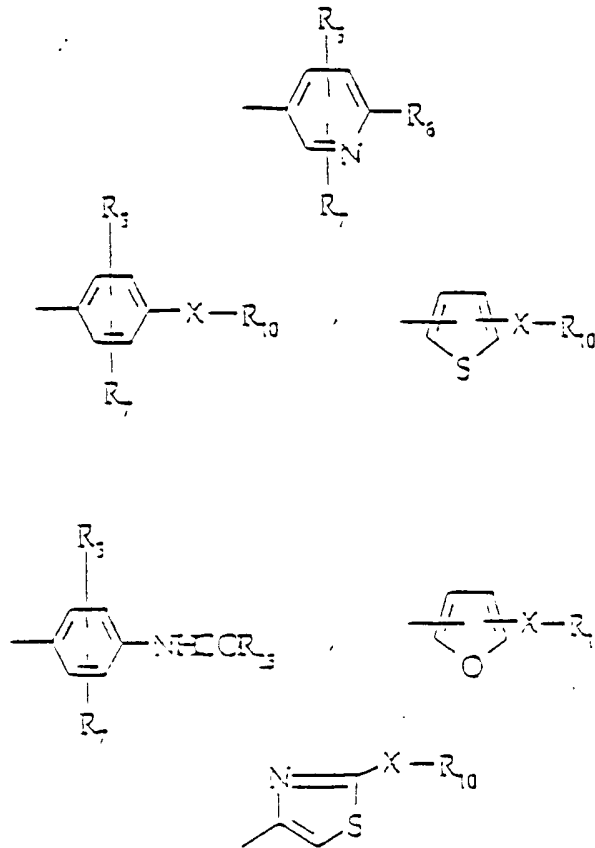
$\text{R}_2$  znamená atom vodíku, chloru, bromu, fluoru nebo jodu, -OH, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo

$\text{R}_1$  a  $\text{R}_2$  společně tvoří methylen-dioxyskupinu nebo ethylen-dioxyskupinu,

$\text{R}_3$  znamená skupinu



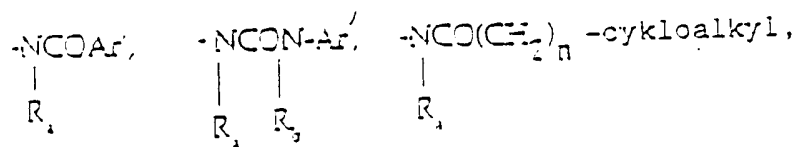
kde Ar znamená některou ze skupin

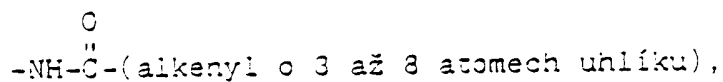
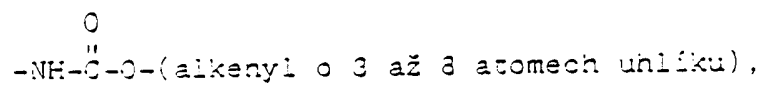
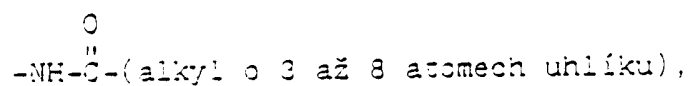
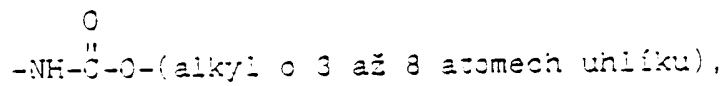
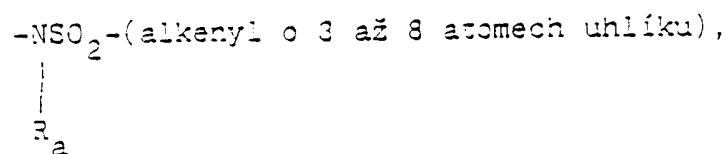
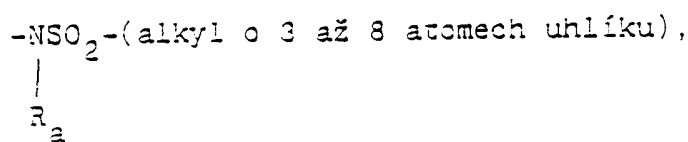
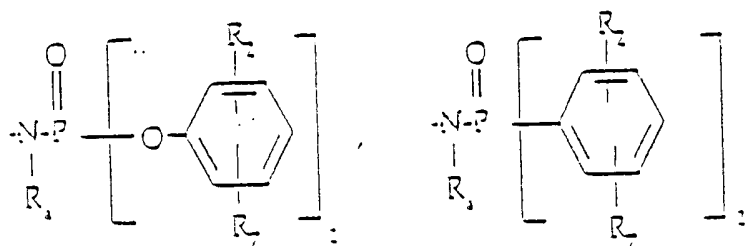
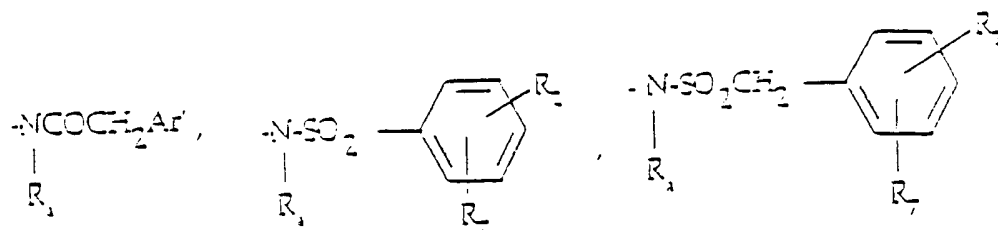


$R_4$  znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo  $-CO-$ (alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku).

$R_5$  a  $R_7$  znamenají atom vodíku, alkyl nebo alkokyskupinu vždy o 1 až 3 atomech uhlíku nebo atom halogenu.

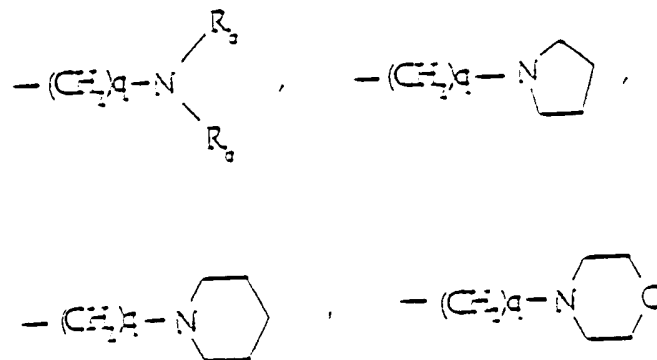
$R_6$  znamená  
a) některou ze skupin





příčemž alkylové a alkenylové zbytky mohou mít  
přímý nebo rozvětvený řetězec, cykloalkyl znamená  
cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku, cyklohexenyl  
nebo cyklopentenyl,

$R_a$  znamená atom vodíku, methyl, ethyl, některou ze  
skupin

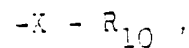


$-(CH_2)_2-O-$ (alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku) nebo skupinu  $-CH_2CH_2OH$ ,

$q$  znamená celé číslo 1, 2 nebo 3,

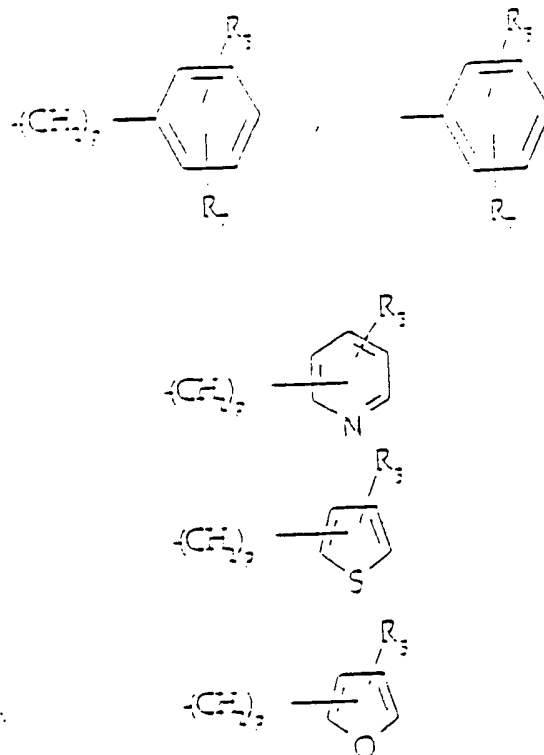
$R_3$  znamená atom vodíku,  $CH_3$  nebo  $-C_2H_5$ .

b) skupinu vzorce



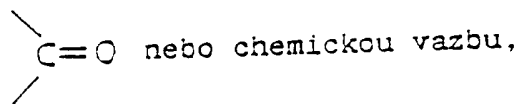
kde

$R_{10}$  znamená alkyl nebo alkenyl vždy o 3 až 8 atomech uhlíku,  $-(CH_2)_9-$ (cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku), některou ze skupin



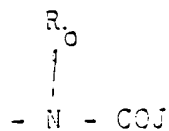
p znamená celé číslo 0 až 3,

X znamená O, S, NH, NCH<sub>3</sub>,



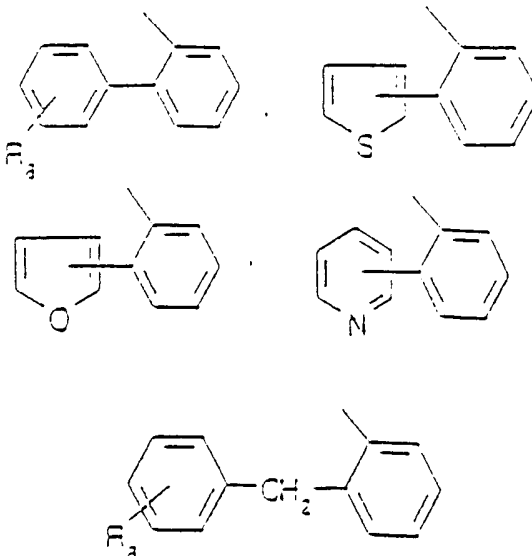
R<sub>5</sub> a R<sub>7</sub> mají svrchu uvedený význam,

c) skupinu obecného vzorce

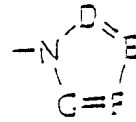


kde

J znamená R<sub>a</sub>, alkyl nebo alkenyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem vždy o 3 až 8 atomech uhlíku.  
-O-alkyl nebo -O-alkenyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem vždy o 3 až 8 atomech uhlíku, tetrahydrofuran nebo tetrahydrothiofen, některou ze skupin



nebo skupinu  $-\text{CH}_2-\text{K}'$ , kde  $\text{K}'$  znamená atom halogenu, OH, tetrahydrofuran, tetrahydrothiofen nebo heterocyklickou skupinu vzorce



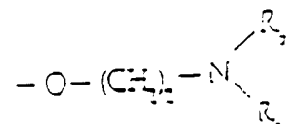
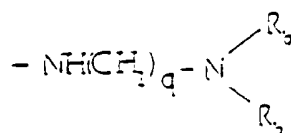
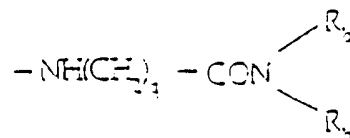
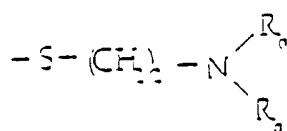
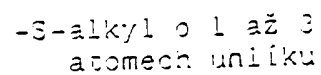
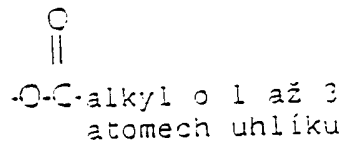
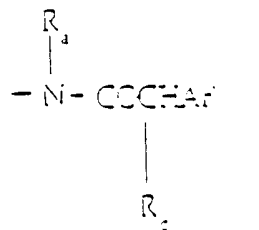
kde

D, E, F a G znamenají atom uhlíku nebo dusíku, přičemž atomy uhlíku jsou popřípadě substituovány substituenty ze skupiny atom halogenu, alkoxykupina o 1 až 3 atomech uhlíku,  $-\text{CO}-$ (alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku),  $\text{CH}_2$ .

alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo  $-\text{CO}_2-$ (alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku), hydroxykupina a

$\text{R}_a$  a  $\text{R}_0$  mají svrchu uvedený význam.

d) skupinu obecného vzorce

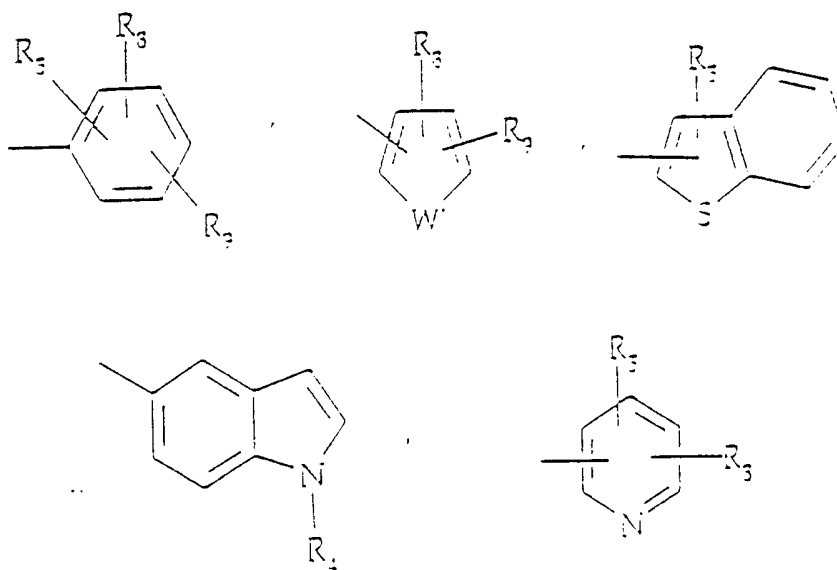


kde

$R_c$  znamená atom halogenu, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, -O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo hydroxyskupinu a

$R_o$  má svrchu uvedený význam,

$Ar'$  znamená některou ze skupin

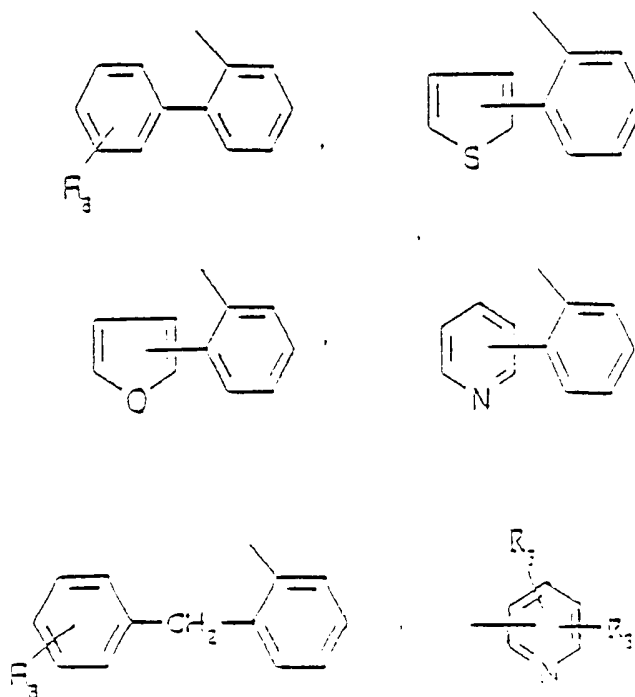


$R_3$  a  $R_9$  nezávisle znamenají atom vodíku, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, O-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, S-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-SCF_3$ ,  $-OCF_3$ , atom halogenu,  $NC_2$ , aminoskupinu nebo NH-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku nebo  $-N-(\text{alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku})_2$ , nebo skupinu  $-N(R_o)(CH_2)_q-N-(R_o)_2$ ,

$W'$  znamená O, S, NH, N-alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,  $NCO-(\text{alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku})$ ,  $NSO_2-(\text{alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku})$ ,

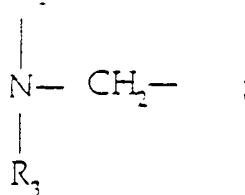
$R_{25}$  znamená některou ze skupin





a farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin.

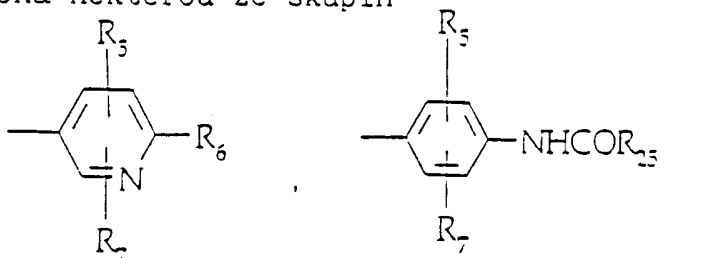
89. Tricyklické diazepinové deriváty podle nároku 88, v nichž A-B znamená skupinu



$\text{R}_3$  znamená skupinu

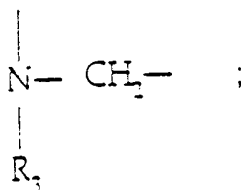


kde Ar znamená některou ze skupin



Y, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>25</sub> mají význam, uvedený v nároku 88.

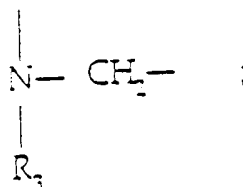
90. Tricyklické diazepinové deriváty podle nároku 88, v nichž A-B znamená skupinu



Y znamená skupinu  $-(\text{CH}_2)-$  a

R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>25</sub> mají význam, uvedený v nároku 88.

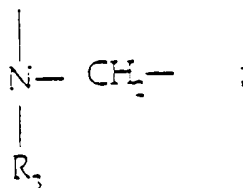
91. Tricyklické diazepinové deriváty podle nároku 88, v nichž A-B znamená skupinu



Y znamená skupinu G; a

R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>25</sub> mají význam uvedený v nároku 88.

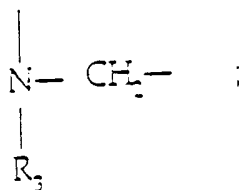
92. Tricyklické diazepinové deriváty podle nároku 88, v nichž A-B znamená skupinu



Y znamená skupinu NH, a

$R_a, R_b, R_c, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{25}$  mají význam uvedený v nároku 88.

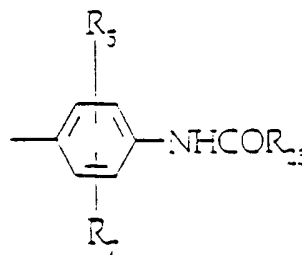
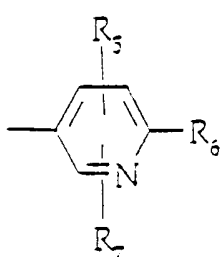
93. Tricyklické diazepinové deriváty podle nároku 88, v nichž A-B znamená skupinu



$R_3$  znamená skupinu



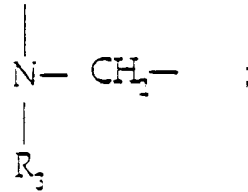
kde Ar znamená některou ze skupin



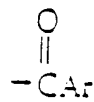
Y znamená skupinu  $-(\text{CH}_2)-$  a

$R_a, R_b, R_c, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{25}$  mají význam, uvedený v nároku 88.

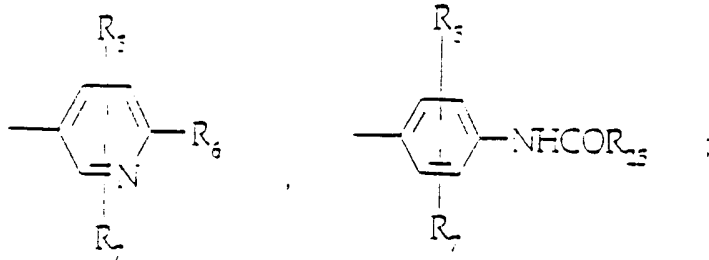
94. Tricyklické diazepinové deriváty podle nároku 88, v nichž A-B znamená skupinu



R<sub>3</sub> znamená skupinu



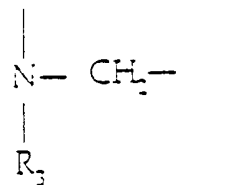
kde Ar znamená některou ze skupin



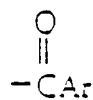
Y znamená skupinu NH a

R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>25</sub> mají význam, uvedený v nároku 88.

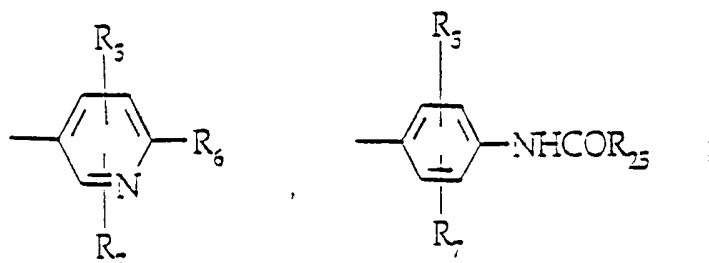
95. Tricyklické diazepinové deriváty podle nároku 88, v nichž A-B znamená skupinu



R<sub>3</sub> znamená skupinu



kde Ar znamená některou ze skupin



Y znamená atom kyslíku a

$R_a, R_b, R_c, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{25}$  mají význam, uvedený v nároku 88.

96. Tricyklický diazepinový derivát podle nároku 1, N-/4-(dibenz/b,f//1,4/oxazepin-10(11H)-ylkarbonyl)-fenyl/(1,1'-bifenyl)-2-karboxamid.

97. Tricyklický diazepinový derivát podle nároku 1, N-/4-(dibenz/b,f//1,4/oxazepin-10(11H)-ylkarbonyl)-3-chlorfenyl/(1,1'-bifenyl)-2-karboxamid.

98. Tricyklický diazepinový derivát podle nároku 1, N-/5-(dibenz/B,f//1,4/oxazepin-10(11H)-ylkarbonyl)-2-pyridinyl/5-fluor-2-methylbenzamid.

99. Tricyklický diazepinový derivát podle nároku 1, N-/5-(dibenz/b,f//1,4/oxazepin-10(11H)-ylkarbonyl)-2-pyridinyl/-2-(4-pyridinyl)benzamid.

100. Tricyklický diazepinový derivát podle nároku 1, N-/5-(pyrido/2,3-b//1,5/benzoxazepin-6(5H)ylkarbonyl)-2-pyridinyl/(1,1'-bifenyl)-2-karboxamid.

101. Tricyklický diazepinový derivát podle nároku 1, N-/5-(pyrido/2,3-b//1,4-benzoxazepin-5(6H)-ylkarbonyl)-2-pyridinyl/(1,1'-bifenyl)-2-karboxamid.

102. Tricyklický diazepinový derivát podle nároku 1, N-/4-(pyrido/2,3-b//1,4/benzoxazepin-5(6H)-ylkarbonyl)-3-chlorfenyl/(1,1'-bifenyl)-2-karboxamid.

103. Tricyklický diazepinový derivát podle nároku 1, N-/4-(6,11-dihydropyrido/2,3-b//1,5/benzodiazepin-6(5H)-ylkarbonyl)-fenyl/(1,1'-bifenyl)-2-karboxamid.

104. Tricyklický diazepinový derivát podle nároku 1, N-/4-(6,11-dihydropyrido/-2,3-b//1,5/benzodiazepin-6(5H)-ylkarbonyl)-3-chlorfenyl/(1,1'-bifenyl)-2-karboxamid.

105. Tricyklický diazepinový derivát podle nároku 1, N-/4-(6,11-dihydropyrido/2,3-b//1,5/-benzodiazepin-6(5H)-ylkarbonyl)fenyl/(1,1'-bifenyl)-2-karboxamidhydrochlorid.

106. Tricyklický diazepinový derivát podle nároku 1, N-/4-/(5,11-dihydro-10H-dibenz-/b,e//1,4/-diazepin-10-yl)-karbonyl/-3-chlorfenyl/(1,1'-bifenyl)-2-karboxamid.

107. Tricyklický diazepinový derivát podle nároku 1, N-/4-/(5,11-dihydro-10H-dibenz/b,e//1,4/diazepin-10yl)-karbonyl/fenyl/(1,1'-bifenyl)-2-karboxamid.

108. Tricyklický diazepinový derivát podle nároku 1, N-/4-/(5,11-dihydro-10h-dibenz/b,e//1,4/diazepin-10-yl)-karbonyl/-3-methylfenyl/(1,1'-bifenyl)-2-karboxamid.

109. Tricyklický diazepinový derivát podle nároku 1, N-/4-/(5,11-dihydro-10H-dibenz/b,e//1,4/diazepin-10-yl)-karbonyl/-2-methylfenyl/(1,1'-bifenyl)-2-karboxamid.

110. Tricyklický diazepinový derivát podle nároku 1, N-/4-/(5,11-dihydro-10H-dibenz/b,e//1,4/diazepin-10-yl)-karbonyl/-2-chlorfenyl/(1,1'-bifenyl)-2-karboxamid.

111. Tricyklický diazepinový derivát podle nároku 1, N-/4-/(6,11-dihydro-5H-dibenz/b,e/azepin-5-yl)karbonyl/-fenyl/(1,1'-bifenyl)-2-karboxamid.

112. Tricyklický diazepinový derivát podle nároku 1, N-/4-/(6,11-dihydro-5H-dibenz/b,e/-azepin-5-yl)-karbonyl/-3-chlorfenyl/(1,1'-bifenyl)-2-karboxamid.

113. Tricyklický diazepinový derivát podle nároku 1, N-/4-/(6,11-dihydro-5H-dibenz/b,e/azepin-5-yl)-karbonyl/-3-methylfenyl/(1,1'-bifenyl)-2-karboxamid.

114. Tricyklický diazepinový derivát podle nároku 1, N-/4-/(6,11-dihydro-5H-dibenz/b,e/-azepin-5-yl)-karbonyl/-2-chlorfenyl/(1,1'-bifenyl)-2-karboxamid.

115. Tricyklický diazepinový derivát podle nároku 1, N-/5-/(6,11-dihydro-5H-pyrido/2,3-b//1,4/benzodiazepin-5-yl)karbonyl/-2-pyridinyl/-5-fluor-2-methylbenzamid.

116. Tricyklický diazepinový derivát podle nároku 1, N-/4-/(6,11-dihydro-5H-pyrido/2,3-b//1,4/benzodiazepin-5-yl)-karbonyl/-3-chlorfenyl/(1,1'-bifenyl)-2-karboxamid.

117. Tricyklický diazepinový derivát podle nároku 1, N-/4-/(6,11-dihydro-5H-pyrido/2,3-b//1,4/benzodiazepin-5-yl)-karbonyl/fenyl/(1,1'-bifenyl)-2-karboxamid.

118. Tricyklický diazepinový derivát podle nároku 1, N-/4-/(6,11-dihydro-5H-pyrido-/2,3-b//1,4/benzodiazepin-5-yl)-karbonyl/-3-methylfenyl/(1,1'-bifenyl)-2-karboxamid.

119. Tricyklický diazepinový derivát podle nároku 1, N-/4-/(4,5-dihydropyrazolo/4,3-d//1/benzazepin-6(1H)-yl)-karbonyl/fenyl/(1,1'-bifenyl)-2-karboxamid.

120. Tricyklický diazepinový derivát podle nároku 1, N-/4-/(4,5-dihydropyrazolo/4,3-d//1/benzazepin-6(1H)-yl)-karbonyl/-3-chlorfenyl/(1,1'-bifenyl)-2-karboxamid.

121. Tricyklický diazepinový derivát podle nároku 1, N-/5-/(4,5-dihydropyrazolo/-4,3-d//1/benzazepin-6(1H)-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/(1,1'-bifenyl)-2-karboxamid.

122. Tricyklický diazepinový derivát podle nároku 1, N-/5-/(4,5-dihydropyrazolo/4,3-d//1/benzazepin-6(1H)-yl)-karbonyl/-2-pyridinyl/-5-fluor-2-methylbenzamid.

123. Tricyklický diazepinový derivát podle nároku 1, N-/5-(4H-thieno/3,4-b//1,5/benzodiazepin-9(10H)-yl)-2-pyridinyl/-5-fluor-2-methylbenzamid.

124. Tricyklický diazepinový derivát podle nároku 1, N-/4-(4H-thieno/3,4-b//1,5/benzodiazepin-9(10H)-yl)fenyl/-(1,1'-bifenyl)-2-karboxamid.

125. Tricyklický diazepinový derivát podle nároku 1, N-/4-(4H-thieno/3,4-b//1,5/benzodiazepin-9(10H)-yl)-3-chlorfenyl/(1,1'-bifenyl)-2-karboxamid.

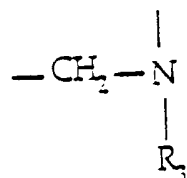
126. Tricyklický diazepinový derivát podle nároku 1, N-/5-(4H-thieno/3,4-b//1,5/benzodiazepin-9(10H)-yl)-2-pyridinyl/(1,1'-bifenyl)-2-karboxamid.

127. Tricyklický diazepinový derivát podle nároku 1, 5,11-dihydro-10-/4-(2-thienyl)benzoyl/-10H-dibenz/B,e//1,4/-diazepin.

128. Tricyklický diazepinový derivát podle nároku 1, 5,11-dihydro-10-/4-(3-thienyl)benzoyl/-10H-dibenz/b,e//1,4/-diazepin.



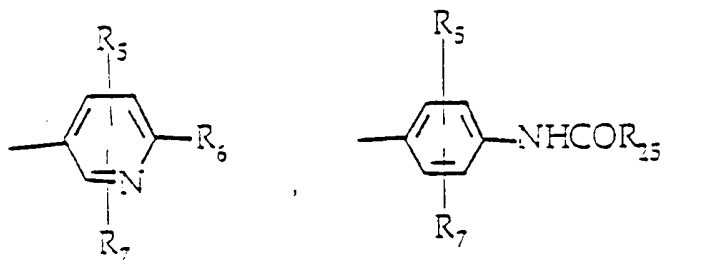
129. Tricyklický diazepinový derivát podle nároku 79,  
v němž A-B znamená skupinu



$\text{R}_3$  znamená skupinu

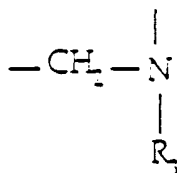


kde Ar znamená některou ze skupin



$\text{Y}$ ,  $\text{R}_a$ ,  $\text{R}_b$ ,  $\text{R}_c$ ,  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_6$ ,  $\text{R}_7$ ,  $\text{R}_8$ ,  $\text{R}_9$ ,  $\text{R}_{10}$ ,  $\text{R}_{25}$   
mají význam, uvedený v nároku 79.

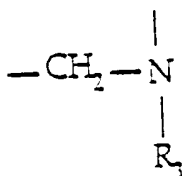
130. Tricyklický diazepinový derivát podle nároku 79,  
v němž A-B znamená skupinu



$\text{Y}$  znamená skupinu  $-(\text{CH}_2)-$  a

$\text{R}_a$ ,  $\text{R}_b$ ,  $\text{R}_c$ ,  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_6$ ,  $\text{R}_7$ ,  $\text{R}_8$ ,  $\text{R}_9$ ,  $\text{R}_{10}$ ,  $\text{R}_{25}$   
mají význam, uvedený v nároku 79.

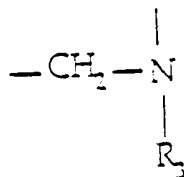
131. Tricyklické diazepinové deriváty podle nároku 79,  
v nichž A-B znamená skupinu



Y znamená atom kyslíku a

$\text{R}_a, \text{R}_b, \text{R}_c, \text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4, \text{R}_5, \text{R}_6, \text{R}_7, \text{R}_8, \text{R}_9, \text{R}_{10}, \text{R}_{25}$   
mají význam, uvedený v nároku 79.

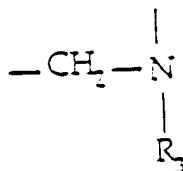
132. Tricyklické diazepinové deriváty podle nároku 79,  
v nichž A-B znamená skupinu



Y znamená skupinu NH, a

$\text{R}_a, \text{R}_b, \text{R}_c, \text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4, \text{R}_5, \text{R}_6, \text{R}_7, \text{R}_8, \text{R}_9, \text{R}_{10}, \text{R}_{25}$ ,  
mají význam, uvedený v nároku 79.

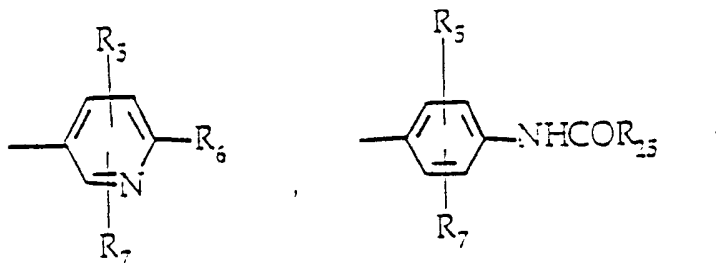
133. Tricyklické diazepinové deriváty podle nároku 79,  
v nichž A-B znamená skupinu



$\text{R}_3$  znamená skupinu



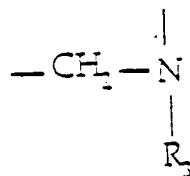
kde Ar znamená některou ze skupin



Y znamená skupinu  $-(\text{CH}_2)-$  a

$R_a, R_b, R_c, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{25}$  mají význam, uvedený v nároku 79.

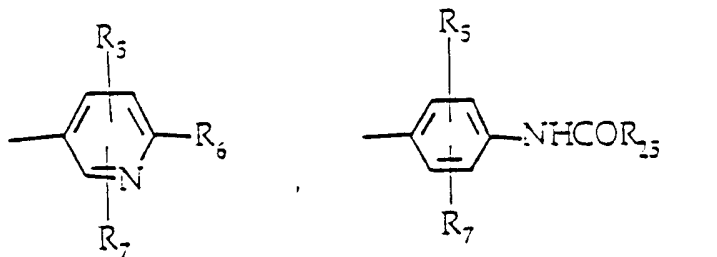
134. Tricyklické diazepinové deriváty podle nároku 79, v nichž A-B znamená skupinu



$R_3$  znamená skupinu



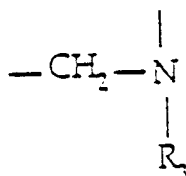
kde Ar znamená některou ze skupin



Y znamená atom kyslíku a

$R_a, R_b, R_c, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{25}$   
mají význam, uvedený v nároku 79.

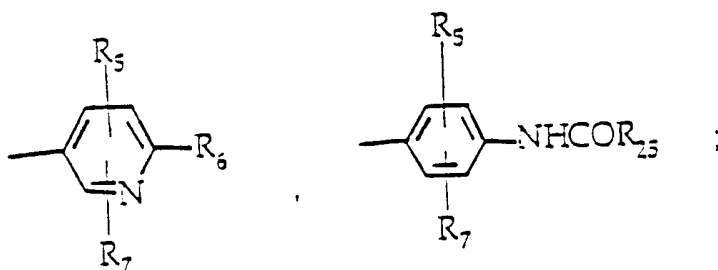
135. Tricyklické diazepinové deriváty podle nároku 79,  
v nichž A-B znamená skupinu



$R_3$  znamená skupinu



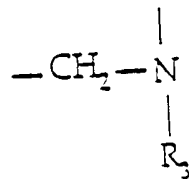
kde Ar znamená některou ze skupin



Y znamená skupinu NH a

$R_a, R_b, R_c, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{25}$   
mají význam, uvedený v nároku 79.

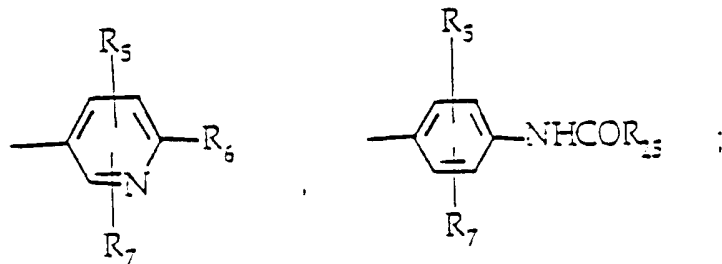
136. Tricyklické diazepinové deriváty podle nároku 88  
v nichž A-B znamená skupinu



$\text{R}_3$  znamená skupinu

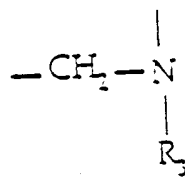


kde Ar znamená některou ze skupin



a  $\text{Y}$ ,  $\text{R}_a$ ,  $\text{R}_b$ ,  $\text{R}_c$ ,  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_6$ ,  $\text{R}_7$ ,  $\text{R}_8$ ,  $\text{R}_9$ ,  $\text{R}_{10}$ ,  $\text{R}_{25}$  mají význam, uvedený v nároku 88.

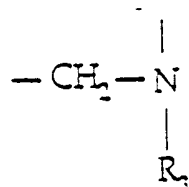
137. Tricyklické diazepinové deriváty podle nároku 88, v nichž A-B znamená skupinu



$\text{Y}$  znamená skupinu  $-(\text{CH}_2)-$  a

$\text{R}_a$ ,  $\text{R}_b$ ,  $\text{R}_c$ ,  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_6$ ,  $\text{R}_7$ ,  $\text{R}_8$ ,  $\text{R}_9$ ,  $\text{R}_{10}$ ,  $\text{R}_{25}$  mají význam, uvedený v nároku 88.

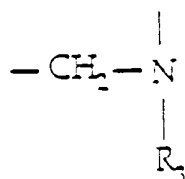
138. Tricyklické diazepinové deriváty podle nároku 88,  
v nichž A-B znamená skupinu



Y znamená atom kyslíku a

$\text{R}_a, \text{R}_b, \text{R}_c, \text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4, \text{R}_5, \text{R}_6, \text{R}_7, \text{R}_8, \text{R}_9, \text{R}_{10}, \text{R}_{25}$   
mají význam, uvedený v nároku 88.

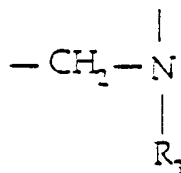
139. Tricyklické diazepinové deriváty podle nároku 88,  
v nichž A-B znamená skupinu



Y znamená skupinu NH a

$\text{R}_a, \text{R}_b, \text{R}_c, \text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4, \text{R}_5, \text{R}_6, \text{R}_7, \text{R}_8, \text{R}_9, \text{R}_{10}, \text{R}_{25}$   
mají význam, uvedený v nároku 88.

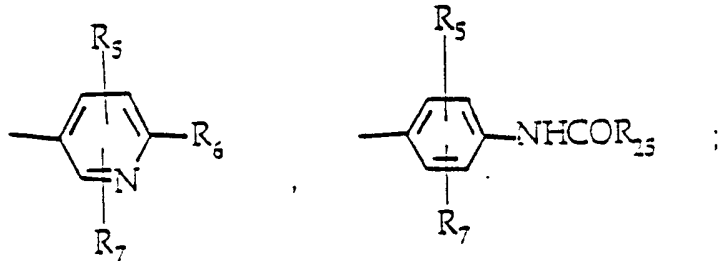
140. Tricyklické diazepinové deriváty podle nároku 88,  
v nichž A-B znamená skupinu



$\text{R}_3$  znamená skupinu



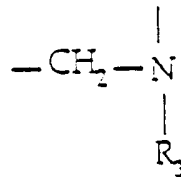
kde Ar znamená některou ze skupin



Y znamená skupinu  $-(CH_2)-$  a

$R_a, R_b, R_c, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{25}$  mají význam, uvedený v nároku 88.

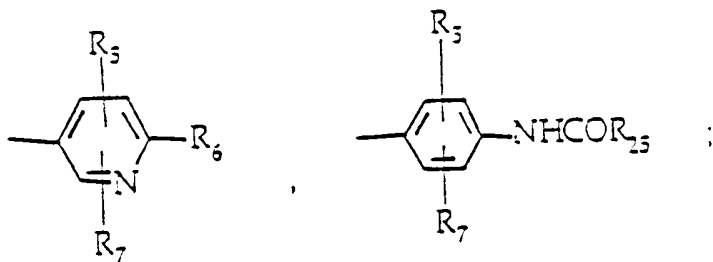
141. Tricyklické diazepinové deriváty podle nároku 88, v nichž A-B znamená skupinu



$R_3$  znamená skupinu



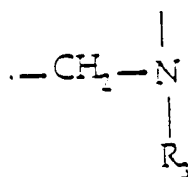
kde Ar znamená některou ze skupin



Y znamená skupinu NH a

$R_a, R_b, R_c, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{25}$   
mají význam, uvedený v nároku 88.

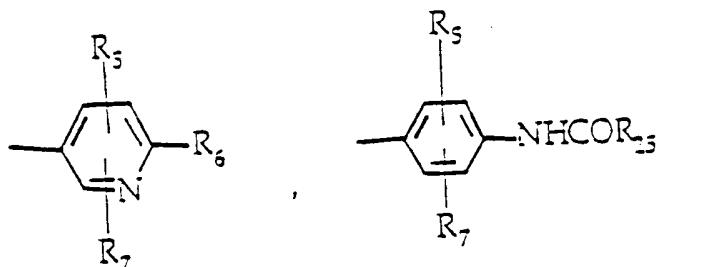
142. Tricyklické diazepinové deriváty podle nároku 88,  
v nichž A-B znamená skupinu



$R_3$  znamená skupinu



kde Ar znamená některou ze skupin



Y znamená atom kyslíku a

$R_a, R_b, R_c, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{25}$   
mají význam, uvedený v nároku 88.

Zastupuje: