

Винахід стосується нових похідних 2,3-бензодіазепіну, способу їхнього одержання й фармацевтичних композицій, котрі їх містять. Зокрема, винахід стосується 1,3-діоксол[4,5-*h*][2,3]бензодіазепінів, які містять 4-аміно або-нітро-3-метилфенілзамісник у 5 положенні, способу їхнього одержання й фармацевтичних композицій, котрі їх містять.

Відомі деякі біологічно активні похідні 2,3-бензодіазепіну [наприклад, HU 155572, HU 179018, HU 191698, HU 191702, HU 195788 і HU 206719]. Згадані відомі сполуки мають анксіолітичні, антидепресивні, спазмолітичні, міорелаксантні та нейрозахисні властивості.

Найбільш важливим стимулюючим нейротрансмітером центральної нервової системи (стимулюючою амінокислотою) є глутамінова кислота. Рецептори нейротрансмітера глутамінової кислоти можуть бути розділені на дві групи, а саме: іонотропні рецептори (приєднані до іонного каналу) та метаботропні рецептори. Іонотропні рецептори беруть участь практично у кожному процесі функціонування центральної нервової системи, наприклад, у функції навчання, в усіх типах пам'яті, у процесах, зв'язаних з гострою і хронічною нейродегенерацією і деградацією клітини. Вказані рецептори також відіграють роль у відчутті болю, моторних функціях, сечовипускальному рефлексі і кардіоваскулярному гомеостазі.

Існує два типи іонотропних стимулюючих рецепторів, а саме: рецептори типу NMDA (N-метил-D-аспартат) та AMPA (альфа-аміно-5-метил-4-ізоксазолпропіонова кислота)/каїнат. Рецептори типу AMPA/каїнат відповідальні, у першу чергу, за так називані швидкі синаптичні функції, тоді як NMDA-рецептори регулюють повільні синаптичні процеси, керовані за допомогою швидких синаптичних процесів. Таким чином, рецептори типу AMPA/каїнат можуть також побічно впливати на функцію NMDA-рецепторів. Зі сказаного вище випливає, що численні процеси центральної нервової системи і всього організму можуть регулюватися за допомогою антагоністів AMPA/каїнатних рецепторів.

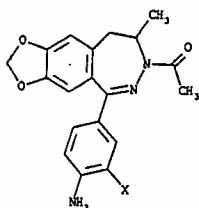
Існує два типи антагоністів AMPA/каїнатних рецепторів, а саме: конкурентні та неконкурентні. Завдяки особливому характеру інгібування неконкурентні антагоністи більш переважні, ніж конкурентні. Першим представником неконкурентних антагоністів є 1-(4-амінофеніл)-4-метил-7,8-метилендіокси-5H-2,3-бензодіазепін, який був синтезований близько 15 років тому. Після відкриття цієї сполуки отримано кілька неконкурентних антагоністів AMPA/каїнатних рецепторів 2,3-бензодіазепінового ряду [S.D. Donevan et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 271. 25-29 (1994); E. S. Vizi et al., CNS Drug Reviews, 2, 91-126(1996)].

Терапевтичне застосування 2,3-бензодіазепінів, котрі виявляють неконкурентну антагоністичну дію на AMPA/каїнатні рецептори, різноманітне. 2,3-бензодіазепіни, синтезовані хіміками-дослідниками нашої компанії, можуть бути використані у якості нейрозахисних засобів при симптомах, супроводжуваних усіма типами гострої та хронічної нейродегенерації (наприклад, при хворобі Паркінсона, хвороби Альцгеймера, бічному аміотрофічному склерозі, паралічі, гострих пораненнях голови і т.д.). На додаток до вказаних вище застосувань, 2,3-бензодіазепіни, які мають дію антагоністів AMPA/каїнатних рецепторів, також можуть бути використані для лікування ще і таких симптомів, як епілепсія-у якості спазмолітичних, анальгетичних, протиблювотних засобів; при шизофренії, мігрені, при утрудненнях сечовипускання-як транквілізатори, проти наркоманії (залежності від ліків), для зменшення виразності симптомів паркінсонізму і т.д. [I. Tamava і E. S. Vizi, Restorative Neurol. Neurosci. 13,41-57, (1998)].

Приводяться наступні посилання на сполуки-прототипи від А до F:

Сполука А

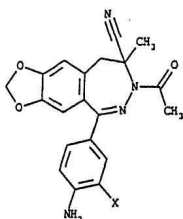
X=H



Vizi, E.S., Mike, A., Tamava, I.: 2,3-Benzodiazepines (GYKI-52466 and analogs): negative allosteric modulators of AMPA receptors (2,3-бензодіазепіни (GYKI-52466 та аналоги): негативні алостеричні модулятори АМПА-рецепторів). CNS Drug Reviews, 1996,2,91-126. Tamava, I., Vizi, E.S.: 2,3-Benzodiazepine AMPA antagonists (Антагоністи АМПА 2,3-бензодіазепінового ряду). Restorative Neurology and Neuroscience, 1998,13, 41-57.

Сполука В

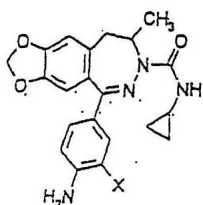
X=H



PCT WO 99/07707, 08/07/1998.

Сполука С

X=H

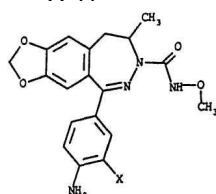


PCT WO 99/07708, 08/07/1998

Levay, G., Simo, A., Barkoczy, J., Tihanyi, Vegh, M., GigJer, G.: EGIS-9637, a novel antiischaemic drug exerts complex neuroprotective properties. (EGIS-9637, новий протиішемічний препарат виявляє комплексні нейрозахисні властивості). Soc. Neurosci. Abstr. 234.13., 1999.

Сполука D

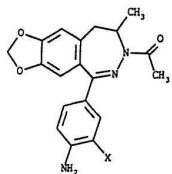
X=H



Vizi, E.S., Mike, A., Tamava, I.: 2,3-Benzodiazepines (GYKI-52466 and analogs): negative allosteric modulators of AMPA receptors (2,3-бензодіазепіни (GYKI-52466 та аналоги): негативні алостеричні модулятори AMPA-рецепторів). CNS Drug Reviews, 1996, 2, 91-126. Tamava, I., Vizi, E.S.: 2,3-Benzodiazepine AMPA antagonists (Антагоністи AMPA 2,3-бензодіазепінового ряду). Restorative Neurology and Neuroscience, 1998, 13, 41-57.

Сполука E

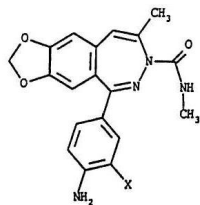
X=H



PCT WO 9604283 A1, 07/28/1995

Сполука F

X=H

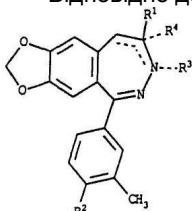


PCT WO 9604283A1. 07/28/1995

Метою даного винаходу є одержання нових похідних 2,3-бензодіазепіну, які мають придатні біологічні властивості.

Вищезгадана мета досягається даним винаходом.

Відповідно до даного винаходу отримані нові сполуки загальної формули



I

де

R¹ означає метил, форміл, карбокси-, ціано-, -CH=NOH, -CH=NNHCONH₂ або -NR⁵R⁶, де

R⁵ та R⁶ незалежно один від одного являють собою водень або нижчий алкіл, або утворюють разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, 5- або 6-членне, насичене або ненасичене гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить один або більше додатковий атом(и) азоту, сірки і/або кисню;

R² нітро або аміно;

R³ означає водень, нижчий алканол або CO-NR⁷R⁸, де

R⁷ і R⁸ незалежно один від одного являють собою водень, нижчий алкокси, нижчий алкіл або нижчий циклоалкіл, або утворюють разом з атомом азоту, до якого прикріплені 5- або 6-членне, насичене або ненасичене гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить один або більше додатковий атом(и) азоту, сірки і/або кисню;

R⁴ являє собою водень або нижчий алкіл; пунктирні лінії мають наступне значення:

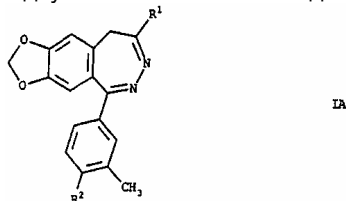
якщо R³ і R⁴ відсутні, зв'язок між положеннями C⁸ і C⁹ є одинарним, а зв'язок між C⁸ і N⁷-подвійним;

якщо R³ і R⁴ присутні, зв'язки між положеннями C⁸ і C⁹ і між положеннями C⁸ і N⁷ є одинарними; і

якщо R^3 присутній, а R^4 відсутній, зв'язок між положеннями C^8 і C^9 є подвійним зв'язком, а зв'язок між положеннями C^8 і N^7 -одинарним), та їх фармацевтично прийнятні кислотні адитивні солі.

Сполуки загальної формули I можуть бути розділені на три групи в залежності від наявності подвійних зв'язків між положеннями 7, 8 і 8, 9.

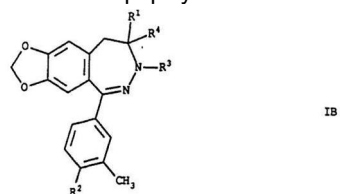
Сполуки, які містять одинарний зв'язок між положеннями C^8 - C^9 і подвійний-між положеннями C^8 - N^7 , і у яких відсутні замісники R^3 і R^4 відповідають загальній формулі



IA

де R^1 і R^2 - як вказано вище.

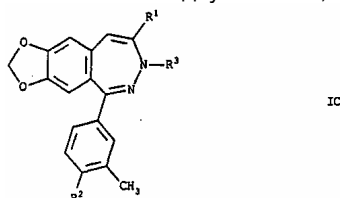
Сполуки, які містять одинарні зв'язки в положеннях C^8 - C^9 і C^8 - N^7 і у яких присутні R^3 і R^4 , відповідають загальній формулі



IB

де R^1 і R^2 - як вказано вище.

Сполуки, які містять подвійний зв'язок між положеннями C^8 і C^9 і одинарний у положеннях C^8 - N^7 при наявності R^3 і відсутності R^4 , відповідають загальній формулі



IC

де R^1 і R^2 - як вказано вище.

Терміни, використані в описі, мають наступні визначення.

Термін "нижчий алкіл" відноситься до прямих або розгалужених насичених вуглеводневих груп, які містять 1-6, переважно, 1-4 атомів вуглецю (наприклад, метил-, етил-, н-пропіл-, ізопропіл-, н-бутил-, втор-бутил- і т.д.).

Термін "нижчий алкокси" відноситься до нижчих алкільних груп, описаних вище, приєднаних через атом кисню (наприклад, метокси-, етокси-, н-пропокси-, ізопропокси-, н-бутокси- і т.д.).

Термін "нижча циклоалкільна група" відноситься до циклічних вуглеводневих груп, які містять 3-6 атомів вуглецю (наприклад, циклопропіл-, циклобутил-, циклопентил- або циклогексил-).

Термін "5- або 6-членне, насичене або ненасичене гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить один або більше додатковий атом(и) азоту, сірки і/або кисню" може означати, наприклад, імідазольне, піразольне, піридазинове, піразинове, піролідинове, тiazольне, тiazинове, піперидинове, піперазинове або морфолінове кільце і т.д. Вказане гетероциклічне кільце може необов'язково мати один або більше однакових або різних замісників (наприклад, нижчий алкіл, нижчий алкокси, нітро-, аміно-, гідрокси- і/або галоген).

Термін "фармацевтично прийнятні кислотні адитивні солі" відноситься до солей, утворених з фармацевтично прийнятними неорганічними або органічними кислотами. Для утворення солей можуть бути використані, наприклад, такі кислоти: соляна кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота, мурашина кислота, оцтова кислота, фумарова кислота, малеїнова кислота, молочна кислота, яблучна кислота, винна кислота, бурштинова кислота, лимонна кислота, метансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота і т.д.

Сполуки загальної формули I містять хіральний атом вуглецю. Винахід охоплює всі стереоізомери сполук загальної формули I та їхні суміші, включаючи рацемати.

При наявності деяких замісників сполуки загальної формули I можуть бути представлені у формі E- та Z-ізомерів (таутомерія). Винахід охоплює усі E- та Z-ізомери і таутомерні форми сполук загальної формули I та їхні суміші.

Переважною групою сполук винаходу є похідні загальної формули I, у яких R^2 являє собою аміногрупу.

Сполуки загальної формули IB, у яких R^2 є аміногрупою, мають найбільш переважні властивості.

Найбільш переважна підгрупа сполук загальної формули I-похідні, у яких R^1 означає метил- або ціано-; R^2 є аміногрупою; R^3 являє собою нижчий алканойл або-CONR⁷R⁸; R^7 -водень; R^8 -нижчий алкіл, нижчий алкокси або нижчий циклоалкіл і R^4 являє собою водень або метил-.

Найбільш переважним представником вказаних вище сполук є 7-ацетил-5-(4-аміно-3-метилфеніл)-7,8-дигідро-8-метил-9Н-1,3-діоксол[4,5-*h*][2,3]бензодіазепін.

Наступні сполуки загальної формули IB також виявляють цінні властивості:

5-(3-метил-4-амінофеніл)-7-пропіоніл-7,8-дигідро-8-метил-9Н-1,3-діоксол[4,5-*h*]-[2,3]бензодіазепін;

5-(4-аміно-3-метилфеніл)-7-(N-циклопропілкарбамоїл)-7,8-дигідро-8-метил-9Н-1,3-діоксол[4,5-

h)[2,3]бензодіазепін;

5-(4-аміно-3-метилфеніл)-7-(N-метоксикарбамоїл)-7,8-дигідро-8-метил-9H-1,3-діоксол[4,5-

h)[2,3]бензодіазепін;

5-(4-аміно-3-метилфеніл)-7-(N-метилкарбамоїл)-7,8-дигідро-8-метил-9H-1,3-діоксол[4,5-

h)[2,3]бензодіазепін;

5-(4-аміно-3-метилфеніл)-7-ацетил-8-ціано-7,8-дигідро-8-метил-9H-1,3-діоксол[4,5-h][2,3]бензодіазепін;

5-(4-аміно-3-метилфеніл)-8-ціано-7-пропіоніл-7,8-дигідро-8-метил-9H-1,3-діоксол[4,5-h][2,3]бензодіазепін.

Ще однією переважною групою сполук даного винаходу є похідні загальної формули ІС, у яких R^1 являє собою метил; R^2 є аміногрупою; R^3 означає нижчий алканойл або

-CO-NR⁷R⁸; R^7 -водень і R^8 -нижчий алкіл, нижчий алкокси або нижчий циклоалкіл.

Переважними представниками сполук загальної формули ІС є наступні похідні:

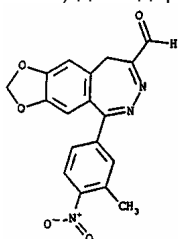
7-ацетил-5-(4-аміно-3-метилфеніл)-8-метил-7H-1,3-діоксол[4,5-h][2,3]бензодіазепін;

7-(N-метилкарбамот)-5-(4-аміно-3-метилфент)-8-метил-7H-1,3-діоксол[4,5-h][2,3]бензодіазепін;

7-(N-циклопропілкарбамоїл)-5-(4-аміно-3-метилфеніл)-8-метил-7H-1,3-діоксол [4,5-h][2,3]бензодіазепін.

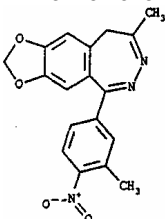
Ще один аспект даного винаходу відноситься до способу одержання сполук загальної формули І та їх фармацевтично прийнятних кислотних адитивних солей, який містить у собі:

а) для одержання 8-форміл-5-(3-метил-4-нітрофеніл)-9H-1,3-діоксол[4,5-h][2,3]бензодіазепіну формули



III

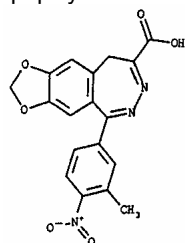
окислювання 8-метил-5-(4-нітро-3-метилфеніл)-9H-1,3-діоксол[4,5-h][2,3]бензодіазепіну формули



II

або

б) для одержання 5-(3-метил-4-нітрофеніл)-9H-1,3-діоксол[4,5-h]-[2,3]бензодіазепін-8-карбонової кислоти формули

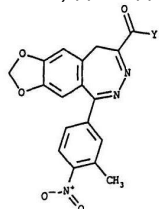


IV

окислювання 8-форміл-5-(3-метил-4-нітрофеніл)-9H-1,3-діоксол[4,5-h][2,3]бензодіазепіну формули III;

або

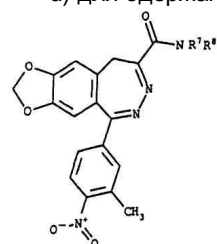
с) для одержання сполук загальної формули



V

де Y являє собою відщеплювану групу, взаємодію сполуки формули IV зі сполукою, здатною вводити групу Y; або

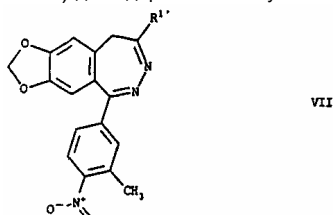
д) для одержання сполуки загальної формули



VI

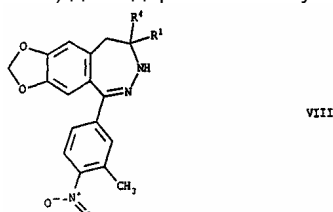
де R^7 і R^8 -як вказано вище, взаємодія карбонової кислоти формули IV або її реакційноздатного похідного формули V з аміном загальної формули HNR^7R^8 ; або

е) для одержання сполук загальної формули



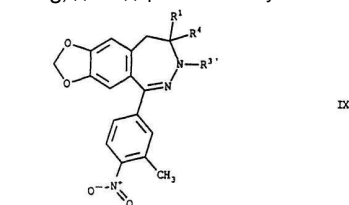
де R^1 означає ціано-, $-CH=NOH$ або $-CH=NNHCONH_2$, перетворення в сполуці формули III формільної групи в групу R^1 ; або

ф) для одержання сполук загальної формули



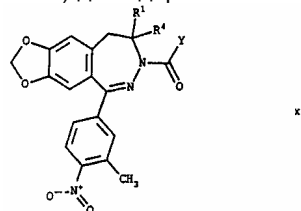
де R^1 і R^4 -як вказано вище, насичення подвійного зв'язку C^8-N^7 за реакцією приєднання або відновлення; або

г) для одержання сполук загальної формули



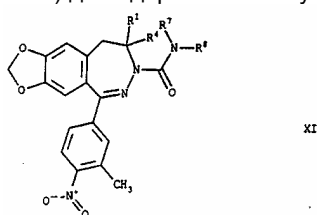
де $R^{3'}$ нижчий алканоліл, взаємодія сполуки загальної формули VIII зі сполукою, здатною вводити нижчу алканолільну групу; або

h) для одержання сполук загальної формули



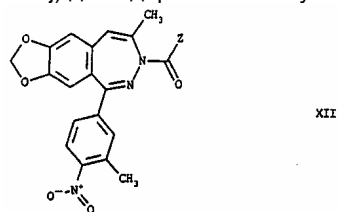
де Y відщеплювана група, а R^1 і R^4 -як вказано вище, взаємодія сполуки загальної формули VIII зі сполукою, здатною вводити групу-COY; або

i) для одержання сполук загальної формули



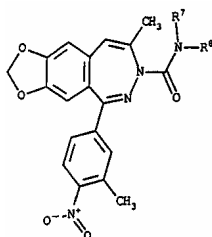
де R^1 , R^4 , R^7 і R^8 -як вказано вище, взаємодія сполуки загальної формули X або відповідної вільної карбонової кислоти з аміном загальної формули HNR^7R^8 або

j) для одержання сполук загальної формули



де Z означає відщеплювану групу, взаємодія сполуки формули II зі сполукою, здатною вводити групу-COZ; або

k) для одержання сполук загальної формули



XIII

де R^7 і R^8 -як вказано вище, взаємодія сполуки загальної формули XII з аміном загальної формули HNR^7R^8 , або

l) для одержання сполук загальної формули I, де R^2 означає аміногрупу, відновлення відповідної сполуки загальної формули I, де R^2 є нітрогрупою; і, якщо це потрібно, перетворення сполуки загальної формули I у її фармацевтично прийнятну кислотну адитивну сіль, або вивільнення сполуки загальної формули I із солі.

Відповідно до способу а) у сполуці формули II метильна група окислюється до формільної групи, даючи сполуку формули III. Окислювання може проводитися відомими *per se* методами [Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie, Aldehyde, Band E3, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, (1983)]. Як окислювач переважно може бути використаний оксид селену (IV). Сполука формули II може бути отримана за аналогією з HU 191,702.

Відповідно до способу b) формільна похідна загальної формули III окислюється до карбонової кислоти формули IV. Окислювання може проводитися відомими *per se* методами [Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie, Carbonsaure und Carbonsaure-Derivate, Band E5, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, (1985); Saul Patai: The chemistry of acid derivatives, John Wiley and Sons, New York]. Реакція може бути здійснена переважно за допомогою нітрату срібла у лужному середовищі.

Відповідно до способу c) сполука загальної формули V одержується взаємодією карбонової кислоти формули IV з реагентом, здатним вводити групу Y. Вказана група Y-відповідна відщеплювана група, приміром, галоген- (наприклад, хлор- або бром-), сульфонілокси- (наприклад, алкіл- або арилсульфонілокси, такі як метилсульфонілокси-, n-бромбензол-сульфонілокси-, n-толілсульфонілокси- або бензолсульфонілокси- і т.д.) або імідазолільна група. Найбільш переважно Y являє собою імідазолільну групу. Процес може бути здійснений відомими *per se* методами [Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie, Carbonsaure und Carbonsaure-Derivate, Band E5, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, (1985)]. Імідазолільна група може бути введена взаємодією сполуки формули IV з 1,1'-карбонілдіімідазолом у середовищі розчинника.

Відповідно до способу d) амінопохідні загальної формули VI одержуються взаємодією карбонової кислоти формули IV або її реакційноздатного похідного загальної формули V з аміном загальної формули HNR^7R^8 . Реакція може бути проведена відомими *per se* методами [Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie, Carbonsaure und Carbonsaure-Derivate, Band E5, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, (1985); Saul Patai: The chemistry of amide group, Interscience Publishers, (1970)]. Переважним є використання сполук загальної формули V, у яких Y являє собою імідазоліль.

Відповідно до способу e) сполуки загальної формули VII одержуються перетворенням у сполуці формули III формільної групи в групу R^{11} . Процес може бути здійснений відомими *per se* методами [Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie, Carbonsaure und Carbonsaure-Derivate, Band E5, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, (1985); Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie, Organische Stickstoff-Verbindungen mit einer C,N-Doppelbindung, Teil 14, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, (1990)]. Сполуки загальної формули VII, де R^{11} означає групу $-CH=NOH$ можуть бути отримані взаємодією сполуки формули III з гідроксиламіном або його сіллю (наприклад, гідрохлоридом). При обробці отриманого в такий спосіб продукту дегідратуючим агентом утворюється сполука загальної формули VII, у якій R^{11} означає ціано. У якості дегідратуючого агента переважно може бути використаний метансульфонілхлорид. Сполуки загальної формули VII, у яких R^{11} являє собою групу $-CH=NNHCONH_2$, можуть бути отримані взаємодією сполуки формули III із семикарбазидом або його сіллю (наприклад, гідрохлоридом).

Відповідно до способу f) сполуки загальної формули VIII одержуються насиченням подвійного зв'язку C^8-N^7 по реакції приєднання або відновлення. Відповідно до здійснення вказаного вище способу, по подвійному зв'язку сполуки формули II приєднується ціаністий водень. У такий спосіб одержується сполука загальної формули VIII, у якій R^1 означає ціано, а R^4 -метил. Згідно ще одному здійсненню даного способу, насичується подвійний зв'язок C^8-N^7 сполуки формули II або VI, даючи сполуки загальної формули VIII, де R^1 -метил або група формули $-CO-NR^7R^8$. Вказані вище реакції можуть бути здійснені відомими методами [Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie, Band IV, Reduktion, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, (1989) або HU 186760].

Відповідно до способу g) сполуки загальної формули IX одержуються взаємодією сполуки загальної формули VIII з реагентом, здатним вводити нижчу алканоїльну групу. Процес може бути здійснений відомими *per se* методами. У якості ацилюючого агента можуть бути використані хлориди кислот, ангідриди або хлорформіати. Реакція ацилювання може проводитися в присутності реагенту, який зв'язує кислоту (наприклад, піридину). Реакція може бути здійснена в інтервалі температур від $-20^\circ C$ до $150^\circ C$. Реакція може проводитися в середовищі органічного розчинника, причому надлишок ацилюючого агента може також відігравати роль розчинника.

Відповідно до способу h) сполуки загальної формули X одержуються взаємодією сполуки загальної формули VIII з реагентом, здатним вводити групу $-COY$. Y переважно означає галоген, алкокси, арилокси, імідазоліль, піролідиніль, піперидиніль або 1,2,4-триазоліль, найбільш переважно-імідазоліль. Реакція може бути проведена з використанням галогеноводню, галогеноформіату або 1,1'-карбонілдіімідазолу, у залежності від визначення Y. Реакція може проводитися при температурі від $-20^\circ C$ до $150^\circ C$. Реакція може бути здійснена в присутності або відсутності реагенту, який зв'язує кислоту (наприклад, похідного піридину). Відповідно до переважного здійснення способу, імідазолільна група вводиться у сполуку загальної формули VIII за допомогою 1,1'-карбонілдіімідазолу.

Відповідно до способу i) сполука загальної формули XI одержується взаємодією сполуки загальної формули X з аміном загальної формули HNR^7R^8 . Амінування може здійснюватися відомими *per se* методами [Houben-Weyl: Amine, Bond XI, Georg Verlag, Stuttgart, (1957); S. Patai: The chemistry of amine group, Interscience Publishers, 1968].

Відповідно до способу j) сполуки загальної формули XII одержуються взаємодією сполуки загальної формули II з реагентом, здатним вводити групу-COZ. Символ Z означає відщеплювану групу, переважно, галоген, алкокси або арилокси. Ацилювання може проводитися переважно за допомогою відповідного галогеніду кислоти, ангідриду, 1,1'-карбонілдіімідазолу, галогеноводню або галогеноформіату. Реакція може проводитися у присутності або відсутності реагенту, який зв'язує кислоту. Температура реакції – від -20°C до 150°C . У ході реакції подвійний зв'язок $\text{C}^8\text{-N}^7$, котрий є присутнім у вихідній сполуці формули II, зміщується у положення $\text{C}^8\text{-C}^9$.

Відповідно до способу k) сполуки загальної формули XIII одержуються взаємодією сполуки загальної формули XII з аміном загальної формули HNR^7R^8 . Реакція може бути проведена відомими *per se* методами [Houben-Weyl: Amine, Bond XI, Georg Verlag, Stuttgart, (1957); S. Patai: The chemistry of amine group, Interscience Publishers, 1968].

Відповідно до способу l) сполуки загальної формули I, де R^2 означає аміногрупу, одержуються відновленням відповідної сполуки загальної формули I, де R^2 означає нітрогрупу. Відновлення переважно проводиться з використанням нітросполуки формули II, VII, IX, XI, XII або XIII. Реакція може бути проведена відомими *per se* методами. Відповідно до цього можуть бути використані хлорид олова (II), дитіоніт натрію або каталітичне відновлення. В останньому випадку у якості каталізатора можуть застосовуватися нікель Ренея, паладій або платина, а джерелом водню можуть служити водень, гідразин, гідразин-гідрат, мурашина кислота, форміат триалкіламонію або форміат лужного металу.

Сполуки загальної формули I можуть бути перетворені у фармацевтично прийнятні кислотні адитивні солі, або можуть бути вивільнені з їхніх солей більш сильною основою. Ці процеси можуть здійснюватися відомими *per se* методами.

Завдяки своїй неконкурентно антагоністичній активності стосовно AMPA сполуки загальної формули I та їх фармацевтично прийнятні кислотні адитивні солі виявляють поряд з іншими значну спазмолітичну, міорелаксантну та нейрозахисну дію і потенційно можуть бути використані у випадку якого-небудь захворювання або симптому, при якому переважно інгібування рецепторів стимулюючої амінокислоти. 2,3-бензодіазепіни загальної формули I можуть бути використані в усіх випадках, де ефективні неконкурентні антагоністи AMPA/каїнатних рецепторів 2,3-бензодіазепінового ряду. Таким чином, сполуки загальної формули I можуть бути використані, наприклад, при наступних симптомах: у якості нейрозахисного засобу при лікуванні симптомів, супроводжуваних усіма видами гострої або хронічної нейродегенерації, наприклад, при хворобі Паркінсона, хвороби Альцгеймера, аміотрофічному латеральному склерозі, паралічі, гострих пораненнях голови. Крім того, сполуки загальної формули I також можуть бути використані для полегшення різних симптомів, наприклад, при епілепсії-у якості спазмолітичного, анальгетичного, протиблювотного засобу; при шизофренії, мігрені, утрудненнях сечовипускання-як транквілізатори, проти наркоманії і для зменшення виразності симптомів паркінсонізму.

2,3-бензодіазепінове кільце сполуки загальної формули I містить метильну групу в орто-положенні стосовно п-аміногрупи фенільного кільця. Присутність вказаної метильної групи викликає збільшення впливу, яке виявляється в посиленні впливу і/або збільшенні тривалості впливу. Зненацька виявлено, що в сполуках винаходу, які містять метильну групу в орто-положенні, інгібується ацетилювання N-аміногрупи. Оскільки N-ацетилювання є важливою ступінню метаболізму, і, крім того, п-ацетил-2,3-бензодіазепіни виявляють лише слабку біологічну дію або навіть є неактивними, інактивація сполук завдяки інгібуванню ацетилювання протікає повільніше і, отже, підсилюється біологічний вплив.

Сполуки загальної формули I та їхні солі виявляють спазмолітичну, міорелаксантну та нейрозахисну дію і потенційно можуть бути використані у випадку якого-небудь захворювання або симптому, при якому переважно інгібування рецепторів стимулюючої амінокислоти. 2,3-бензодіазепіни загальної формули I можуть бути використані в усіх випадках, де ефективні неконкурентні антагоністи AMPA/каїнатних рецепторів 2,3-бензодіазепінового ряду. Таким чином, сполуки загальної формули I можуть бути використані, наприклад, при наступних симптомах: у якості нейрозахисного засобу при лікуванні симптомів, супроводжуваних усіма видами гострої або хронічної нейродегенерації, наприклад, при хворобі Паркінсона, хвороби Альцгеймера, аміотрофічному латеральному склерозі, паралічі, гострих пораненнях голови. Крім того, сполуки загальної формули I також можуть бути використані для полегшення різних симптомів, наприклад, при епілепсії-у якості спазмолітичного, анальгетичного, протиблювотного засобу; при шизофренії, мігрені, утрудненнях сечовипускання-як транквілізатори, проти наркоманії і для зменшення виразності симптомів паркінсонізму.

Згідно ще одному аспекту даного винаходу представлені фармацевтичні композиції, які містять у якості активного компонента сполуку загальної формули I або його фармацевтично прийнятну кислотну адитивну сіль.

Фармацевтичні композиції даного винаходу можуть бути введені перорально (наприклад, таблетки, таблетки в оболонці, капсули, драже, розчини, суспензії або емульсії), парентерально (наприклад, сполуки для внутрішньовенного, внутрішньом'язового, внутрішньочеревинного упорскування), ректально (наприклад, супозиторії) або місцево (наприклад, мазі). Тверді або рідкі фармацевтичні композиції відповідно до винаходу можуть бути приготовлені відомими *per se* методами фармацевтичної промисловості.

Тверді фармацевтичні композиції для перорального введення можуть містити зв'язувальні речовини (наприклад, желатин, сорбіт, полівінілпіролідон і т.д.), носії (наприклад, лактозу, глюкозу, крохмаль, фосфат кальцію), допоміжні таблетуючі засоби (наприклад, стеарат магнію, тальк, поліетиленгліколь, кремнієву кислоту і т.д.) і зволожуючі агенти (наприклад, лаурилсульфат натрію).

Рідкі композиції для перорального введення можуть бути, наприклад, розчинами, суспензіями або емульсіями і можуть містити суспендуючу речовину (наприклад, желатин, карбоксиметилцелюлозу і т.д.),

емульгатори (наприклад, моноолеат сорбіту і т.д.), розчинники (наприклад, воду, масла, гліцерин, пропіленгліколь, етанол) і стабілізатори (наприклад, метил-п-гідроксibenзоат).

Фармацевтичні композиції для парентерального введення можуть являти собою у більшості випадків стерильні розчини активного компонента у воді або ізотонічному фізіологічному розчині.

Композиції для ректального введення (наприклад, супозиторії) містять активний компонент, диспергуємий в основі супозиторія (наприклад, маслі какао).

Фармацевтичні композиції винаходу можуть бути приготовлені відомими *per se* методами фармацевтичної промисловості. Сполуку загальної формули I або її фармацевтично прийнятну кислотну адитивну сіль змішують із твердими або рідкими фармацевтичними носіями і/або допоміжними речовинами і за офіційно затвердженими прописами приготують ліки. Форми фармацевтичних композицій та їхнє приготування описані, наприклад, у Remington's Pharmaceutical Sciences, Edition 18, Mack Publishing Co., Easton, USA, (1990).

Фармацевтичні композиції згідно з даним винаходом містять звичайно 0,1-95% вагових сполук загальної формули I або її фармацевтично прийнятної кислотної адитивної солі. Денна доза сполуки загальної формули I залежить від різних факторів (наприклад, від ефективності активного компонента, віку, маси тіла і загального стану здоров'я пацієнта, способу введення препарату, серйозності захворювання і т.д.). Середня денна доза для дорослих складає 0,5-1000мг, переважно, 20-200мг сполуки загальної формули I. Вказана кількість може бути введена за один або більше прийомів. У разі потреби може бути призначена одинична доза 10-1000мг.

Згідно ще одній відмінній ознаці винаходу, передбачається використання сполук загальної формули I та їх фармацевтично прийнятних кислотних адитивних солей для приготування фармацевтичних композицій, які мають нейрозахисну дію, придатних для лікування симптомів, супроводжуваних усіма типами гострої та хронічної нейродегенерації (наприклад, при хворобі Паркінсона, хворобі Альцгеймера, аміотрофічному латеральному склерозі, паралічі, гострих пораненнях голови, епілепсії); композицій, які мають спазмолітичну, анальгетичну та протиблювотну дію; композицій для лікування шизофренії, мігрені, утруднень сечовипускання, проти стану безпричинного страху, наркоманії і для зменшення виразності симптомів наркоманії та паркінсонізму.

Згідно ще одному аспекту винахода передбачається спосіб лікування вказаних вище захворювань, який включає призначення пацієнту при необхідності такого курсу лікування фармацевтично ефективною кількістю сполуки загальної формули I або його фармацевтично прийнятної кислотної адитивної солі.

Несподівано було виявлено, що метильне заміщення в орто-положенні стосовно п-аміногрупи анілінової складової 2,3-бензодіазепінів приводило до значного зниження N-ацетилювання. У дослідях на тваринах деякі впливи наших сполук завдяки ацетилюванню, яке інгібоване, є більш сильними і тривалими, ніж ті ж впливи родоначальних сполук. Знижена швидкість N-ацетилювання може бути корисною при лікуванні людини, оскільки люди можуть бути швидкими або повільними ацетиляторами. Рівень плазми сполуки, підданої N-ацетилюванню, як основному шляху метаболізму, може помітно розрізнятися у швидких і повільних ацетиляторних фенотипах, що ускладнює визначення правильної лікувальної дози такої сполуки. Наша несподівана знахідка знижує імовірність прояву таких труднощів у швидких і повільних ацетилюючих фенотипах при лікуванні людини.

Ми використовуємо найменування родоначальної сполуки для відомих 2,3-бензодіазепінів без орто-метильного заміщення.

Вплив орто-заміщення на швидкість N-ацетилювання

Методика

Зрізи печінки пацюків лінії (WI) BR інкубували у насиченому киснем розчині Кребса-Рингера при 37°C у присутності 50мкмоль 2,3-бензодіазепінів (сполуки A-F). З інкубаційної суміші через 0,30 та 60хв. відбирали аліквоти по 0,5мл.

Як внутрішні стандарти для експериментів були обрані 2,3-бензодіазепіни відповідно до термінів утримання порівнюваних сполук. За допомогою перхлорної кислоти осаджували білки плазми і після підлогування екстрагували хлороформом 2,3-бензодіазепіни. Після випарювання до одержання сухого залишку, залишок розчиняли в елюенті.

Була використана ВЕРХ на апараті Beckman System Gold з колонкою з поворотом фаз C-18 та УФ детектором при довжині хвилі 240нм. Для оптимального поділу сполук використовувалися різні елюенти: елюент А: 50% 2 мМ гептафтормасляної кислоти, 35% метанолу, 15% ацетонітрилу. Елюент В: 55% 2мМ гептафтормасляної кислоти, 25% метанолу, 20% ацетонітрилу. Елюент С: 50% 2мМ гептафтормасляної кислоти, 40% метанолу, 10% ацетонітрилу.

Процентний вміст N-ацетильного метаболіту у пробах за визначений час обчислювали в такий спосіб: площа піка метаболіту була розділена на суму площ піків сполуки та метаболіту.

Рівняння:

$$N - \text{ац.мет.}(\%)_t = 100 \frac{N - \text{ац.мет.}PA_t}{N - \text{ац.мет.}Pa_t + \text{Сполука}PA_t}$$

t: час (30 або 60хв)

N-ац.мет.: N-ацетильний метаболіт

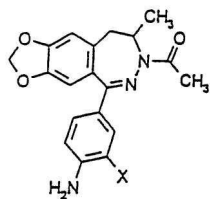
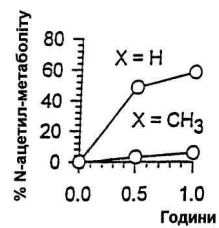
PA: площа піка

Наступні малюнки показують, що N-ацетилювання у випадку о-метилованих сполук завжди протікає повільніше, ніж у випадку родоначальних сполук, тобто о-метилування інгібує N-ацетилювання.

Сполука А

X = H

X = CH₃

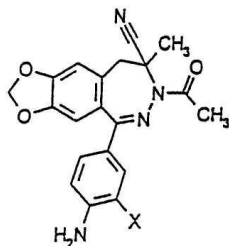
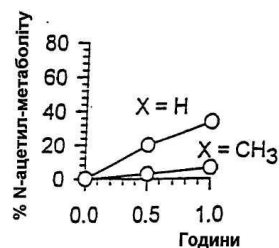


(Приклад 27)

Сполука В

X = H

X = CH₃

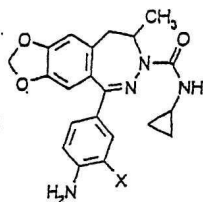
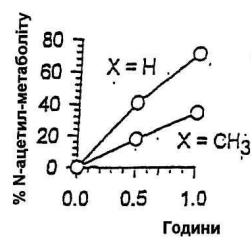


(Приклад 38)

Сполука С

X = H

X = CH₃

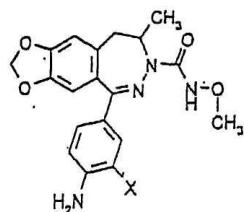
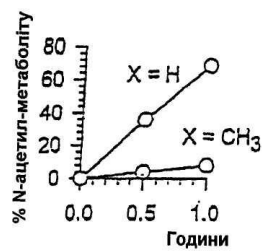


(Приклад 29)

Сполука D

X = H

X = CH₃

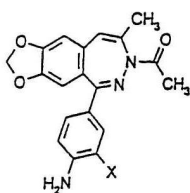
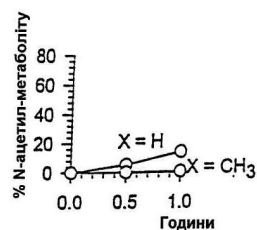


(Приклад 30)

Сполука Е

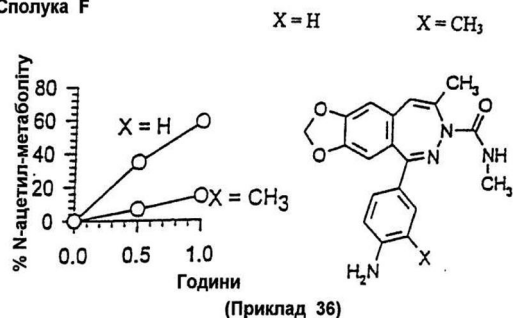
X = H

X = CH₃



(Приклад 35)

Сполука F



Нейрозахистна дія на індуковану $MgCl_2$ загальну церебральну ішемію у мишей

Методика

Миші-самці лінії NMRI вагою 20-25г були довільно розподілені в групи по 10 тварин у групі. Сполуки розчиняли у 5М розчині соляної кислоти в дистильованій воді (5%/95% об/об), потім рН розчин за допомогою 1М розчину гідроксиду натрію доводили до 3. Сполуки вводили внутрішньочеревинно у обсязі 10мл/кг. Кожна сполука була протестована при чотирьох кількостях, які збільшувалися, і окремій групі тварин вводили розчинник. Через 30 хвилин після обробки усі миші одержували швидку внутрішньовенну ін'єкцію насиченого розчину $MgCl_2$ (5мл/кг), що викликала миттєву зупинку серця і повну церебральну ішемію. У якості критерію нейрозахисної дії використовували збільшення часу виживання (інтервалу між ін'єкцією $MgCl_2$ і останнім помітним подихом), як описано Берга із співр. [1]. Процентні зміни часу виживання обчислювалися у порівнянні із часом виживання, обмірюваним для групи, обробленої розчинником. Величина PD_{50} (доза, яка збільшувала час виживання на 50%) була обчислена шляхом лінійного регресійного аналізу з використанням процентних змін часу виживання.

Результати

Таблиця показує вплив сполук на час виживання мишей у порівнянні з їхніми родоначальними сполуками.

Тестуєма сполука приклад №	X=H PD_{50} , мг/кг	X=CH ₃ PD_{50} , мг/кг
	внутрішньочеревинно	внутрішньочеревинно
Сполука А Приклад 27	8.3	5.4
Сполука В Приклад 38	18.7	11.2
Сполука D Приклад 30	27.4	14.9

Величина PD_{50} усіх трьох о-заміщених похідних з таблиці була нижчою, ніж PD_{50} їхніх родоначальних сполук. Це означає, що о-метилування призвело до підвищення нейрозахисної дії сполук.

Посилання

1. Berga, P., Beckett, P.R., Roberts, D.J., Llenas, J., Massingham, R.: Synergistic interactions between piracetam and dihydroergocristine in some animal models of cerebral hypoxia and ischaemia., *Arzneim.-Forsch.* 36,1314-1320 (1986).

Тривалість дії на пацюках, визначена за зниженням внутрішньої температури тіла

Щонайменше за тиждень до обробки шість пацюків-самців лінії Wistar були піддані анестезії дією пентобарбіталу Na (60мг/кг, внутрішньочеревинно; Nembutal, Phylaxia-Sanofi, Budapest). У черевну порожнину тварин за допомогою стерильних хірургічних процедур були імплантовані радіотелеметричні датчики типу TL11M2-C50-PXT або TA-10-TA-F40 (Data Sciences International, St. Paul, Minnesota, USA), які дозволяють здійснювати безупинний контроль внутрішньої температури тіла. Після хірургічної операції пацюки піддавалися лікуванню антибіотиком (1мл/кг ваги тіла, внутрішньом'язово; Tardomyocel, Bayer AG, Leverkusen, Germany). Тварини розміщалися поодинокі у пластикові щурячі клітки типу 2 з вільним доступом до їжі та джерела води. Сполуки розчиняли у 5М розчині соляної кислоти у дистильованій воді (5%/95% об/об), потім рН розчину доводили до 3 за допомогою 1М розчину гідроксиду натрію. Сполуки вводили внутрішньочеревинно в обсязі 10мл/кг.

Радіосигнали, випромінювані датчиками, реєструвалися за допомогою приймачів типу RLA, поміщених під кліткою кожної тварини. Дані збиралися і записувалися за допомогою автоматизованої системи збору даних Dataquest IV. Комп'ютер був підключений до вимірюваної температури тіла протягом 10 секунд на кожній другій хвилині. Середні величини для 30 хвилинних періодів протягом цілого дня обчислювалися з використанням "Sort Utility" системи Dataquest IV. Для того щоб виключити біологічно неправдоподібні величини, були встановлені верхня і нижня межі обчислення програми. Індивідуальні криві температури тіла усереднювалися для шести тварин.

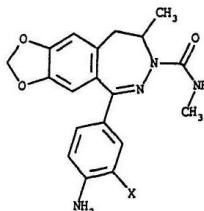
Максимальний вплив (PE) був обмірюваний як максимальне зниження температури тіла у порівнянні з

останньою величиною до обробки. Використовуючи середні величини, тривалість дії (D) була обмірювана як інтервал часу між обробкою і поверненням температури тіла до контрольного значення.

Результати

Таблиця показує максимальний вплив (PE) різних о-заміщених похідних на температуру тіла пацієнтів у порівнянні з їхніми родоначальними сполуками.

Тестуєма сполука Приклад №	X=H PE, Δ°C	X=CH ₃ PE, Δ°C
Сполука А Приклад 27	-1.26	-1.45
Сполука В Приклад 38	-0.93	-1.34
Сполука Г Приклад 31	-1.12	-1.46



Сполука Г:
(Приклад 31)

Таблиця показує тривалість дії (D) різних о-заміщених похідних відносно їхніх родоначальних сполук на температуру тіла пацієнтів.

Тестуєма сполука Приклад №	X=H D, години	X=CH ₃ D, години
Сполука А Приклад 27	5	>20
Сполука В Приклад 38	6	9
Сполука Г Приклад 31	5	20

У порівнянні з родоначальними сполуками для різних о-заміщених похідних максимальне зниження температури тіла було більше і тривалість дії довшою. Це означає, що о-метилування призводить до більш сильного та більш тривалого впливу, ніж у випадку родоначальних сполук.

Додаткові деталі даного винаходу розкриті у наступних прикладах необмежувального характеру.

Приклад 1

(±)-3-метил-1-(3-метил-4-нітрофеніл)-1,3-діоксоло[4,5-g]ізохроман

До розчину 3.30г (20.0ммоль) 3-метил-4-нітробензальдегіду і 3.60г (20.0ммоль) (±)-5-(2-гідрокси-1-пропіл)-1,3-діоксоло[4,5-a]бензолу у 40мл толуолу додають 3.0мл концентрованої соляної кислоти. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом дня, після чого суміш розбавляють 60мл толуолу, промивають 40мл води, 20мл концентрованого розчину карбонату натрію і 20мл насиченого розчину хлориду натрію, сушать над сульфатом магнію і випарюють у вакуумі. Отриманий неочищений (технічний) продукт перекристалізують з 80мл етанолу. У такий спосіб одержують 4.59г необхідної сполуки, вихід 76%, т. пл.122-123°C.

C₁₈H₁₇NO₅ (327.34)

ЯМР ¹H (CDCl₃) δ 7.96 (1H, д, J=8.8Гц), 7.32 (2H, с), 6.60 (1H, с), 6.07 (1H, с), 5.87 (1H, д, J=1.2Гц), 5.85 (1H, д, J=1.2Гц), 5.66 (1H, с), 4.95 (1H, м), 2.75 (2H, м), 2.60 (3H,с), 1.38(3H, д, J=6.0Гц).

Приклад 2

5-(3-Метил-4-нітробензоіл)-6-(2-оксо-1-пропіл)-1,3-діоксоло-[4,5-a]бензол

3.28г (10.0ммоль) (±)-3-метил-1-(3-метил-4-нітрофеніл)-1,3-діоксоло[4,5-g]ізохроману розчиняють у 60мл ацетону, після чого по краплях при охолодженні крижаною водою додають 10мл реактиву Джонса, який містить 2.60г (26.0ммоль) CrO₃ і 2.15мл концентрованої сірчаної кислоти. Реакційну масу перемішують при кімнатній температурі протягом дня, після чого ацетон декантують і залишок випарюють. Залишок після випарювання і нерозчинну частину реакційної маси приєднують до суміші 75мл дихлорметану і 75мл води. Фази розділяють, водяний шар двічі екстрагують дихлорметаном порціями по 50мл. Об'єднані органічні фази промивають 50мл води, 50мл насиченого розчину хлориду натрію, сушать над сульфатом магнію і випарюють у вакуумі. Отриманий технічний продукт кристалізують з 50мл етанолу. У такий спосіб одержують 2.15г необхідної сполуки, вихід 62%, т. пл.146-148°C.

C₁₈H₁₅NO₆(341.32)

ЯМР ¹H (CDCl₃) δ 7.97 (1H, д, J=8.3Гц), 7.70 (1H, с), 7.66 (1H, д, J=8.4Гц), 6.82 (1H, с), 6.74 (1H, с), 6.04 (1H, с), 3.94 (2H, с), 2.61 (3H, с), 2.22 (3H, с).

Приклад 3

Перхлорат 3-метил-1-(3-метил-4-нітрофеніл)-1,3-діоксоло-[4,5-g]бензпірілію

1.73г (5.07ммоль) 4-(3-метил-4-нітробензоіл)-5-(2-оксо-1-пропіл)-1,3-діоксоло [4,5-a]бензолу розчиняють у 50мл етилацетату, після чого додають 0.85г (0.51мл, 5.93ммоль) 70% перхлорної кислоти і реакційну масу перемішують при кипінні протягом години, а потім охолоджують крижаною водою до 4°C. Продукт, який випав, відфільтрують і промивають 10мл холодного етилацетату. У такий спосіб одержують 2.08г необхідної сполуки, вихід 97%, т. пл.262-266°C.

C₁₈H₁₄ClNO₉ (423.77)

Приклад 4

8-метил-5-(3-метил-4-нітрофеніл)-9Н-1,3-діоксоло-[4,5-*h*][2,3]бензодіазепін

1.90г (4.48ммоль) перхлорату 3-метил-1-(3-метил-4-нітрофеніл)-1,3-діоксоло[4,5-*g*]бензпірилію розчиняють у 35мл метанолу, після чого додають 1.31г (1.30ммоль, 26.23ммоль) 100% гідразингідрату і реакційну масу перемішують при кімнатній температурі протягом дня. Суміш випарюють у вакуумі і залишок приєднують до 50мл дихлорметану. Органічний розчин промивають трьома порціями по 20мл води, сушать над сульфатом магнію і випарюють у вакуумі. Отриманий технічний продукт перекристалізовують з 15мл етанолу. У такий спосіб одержують 1.20г необхідної сполуки, вихід 79%, т. пл. 189-194°C.

C₁₈H₁₅N₃O₄ (337.34)

ЯМР ¹H (CDCl₃) δ 7.98 (1H, д, J=8.5Гц), 7.74 (1H, с), 7.58 (1H, дд, J=8.5Гц і J=1.5Гц), 6.78 (1H, с), 6.67 (1H, с), 6.07 (1H, с), 6.01 (1H, с), 3.30 (1H, д, J=12.3Гц), 2.91 (1H, д, J=12.3Гц), 2.63 (3H, с), 2.16 (3H, с).

Приклад 5

(±)-7,8-дигідро-8-метил-5-(3-метил-4-нітрофеніл)-9Н-1,3-діоксоло--[4,5-*h*]-1-[2,3]бензодіазепін

1.69г (10ммоль) 8-метил-5-(3-метил-4-нітрофеніл)-9Н-1,3-діоксоло[4,5-*h*][2,3]бензодіазепіну розчиняють у суміші 75мл дихлорметану, 5мл метанолу і 3мл крижаної оцтової кислоти. До реакційної суміші невеликими порціями при охолодженні крижаною водою додають 0.38г боргідриду натрію. Реакційну масу перемішують при цій температурі протягом години, потім двічі промивають 20мл води і двічі - 20мл насиченого розчину хлориду натрію, промивають через сульфат магнію (вірніше - "сушать над сульфатом магнію") і випарюють у вакуумі. Отриманий технічний продукт перекристалізовують з 50мл ацетонітрилу. У такий спосіб одержують 1.20г необхідної сполуки, вихід 71%, т. пл. 124-127°C.

C₁₈H₁₇N₃O₄ (339.35)

ЯМР ¹H (CDCl₃) δ 7.96 (1H, д, J=8.4Гц), 7.52 (1H, с), 7.46 (1H, дд, J=8.4Гц і J=1.5Гц), 6.74 (1H, с), 6.50 (1H, с), 5.98 (2H, с), 5.58 (1H, шир. с), 4.09 (1H, м), 2.87 (1H, дд, J=13.9Гц і J=4.0Гц), 2.62 (1H, дд, J=13.6Гц і J=6.6Гц), 2.61 (3H, с), 1.27 (3H, д, J=6.2Гц).

Приклад 6

(±)-7-ацетил-7,8-дигідро-8-метил-5-(3-метил-4-нітрофеніл)-9Н-1,3-діоксоло-[4,5-*h*][2,3]бензодіазепін

1.70г (5.0ммоль) (±)-7,8-дигідро-8-метил-5-(3-метил-4-нітрофеніл)-9Н-1,3-діоксоло[4,5-*h*][2,3]бензодіазепіну перемішують при кімнатній температурі протягом дня з 10мл оцтового ангідриду. Реакційну масу виливають у суміш 100мл води і 75мл дихлорметану, перемішують протягом години і доводять рН до 8, додаючи порціями карбонат натрію. Шари розділяють, водяну фазу екстрагують двічі порціями по 25мл дихлорметану. Об'єднані органічні фази промивають 50мл насиченого розчину хлориду натрію, сушать над сульфатом магнію і випарюють. Отриманий технічний продукт перекристалізовують з 15мл етанолу. У такий спосіб одержують 1.65г необхідного продукту, вихід 87%, т. пл. 178-181°C.

C₂₀H₁₉N₃O₅ (381.39)

ЯМР ¹H (CDCl₃) δ 8.04 (1H, д, J=9.2Гц), 7.50 (2H, м), 6.76 (1H, с), 6.49 (1H, с), 6.02 (2H, с), 5.38 (1H, м), 3.01 (1H, дд, J=13.6Гц і J=3.3Гц), 2.76 (1H, дд, J=13.6Гц і J=8.4Гц), 2.64 (3H, с), 2.29 (3H, с), 1.08 (3H, д, J=6.6Гц).

Приклад 7

(±)-7,8-дигідро-8-метил-5-(3-метил-4-нітрофеніл)-7-пропіоніл-9Н-1,3-діоксоло-[4,5-*h*][2,3]бензодіазепін

1.70г (5.0ммоль) (±)-7,8-дигідро-8-метил-5-(3-метил-4-нітрофеніл)-9Н-1,3-діоксоло[4,5-*h*][2,3]бензодіазепіну перемішують при кімнатній температурі протягом дня з 10мл пропіонового ангідриду. Реакційну масу виливають у суміш 100мл води і 75мл дихлорметану, перемішують протягом години і доводять рН до 8, додаючи порціями карбонат натрію. Фази розділяють, водяний шар екстрагують двічі порціями по 25мл дихлорметану. Об'єднані органічні шари промивають 50мл насиченого розчину хлориду натрію, сушать над сульфатом магнію і випарюють. Отриманий технічний продукт перекристалізовують з 35мл діетилового ефіру. У такий спосіб одержують 140г необхідного продукту, вихід 71%, т. пл. 172-175°C.

C₂₁H₂₁N₃O₅ (395.42)

ЯМР ¹H (CDCl₃) δ 8.00 (1H, д, J=9.6Гц), 7.54 (2H, м), 6.77 (1H, с), 6.49 (1H, с), 6.01 (2H, с), 5.37 (1H, м), 2.98 (1H, дд, J=14.5Гц і J=3.4Гц), 2.76 (1H, дд, J=14.6Гц і J=8.7Гц), 2.66 (2H, м), 2.64 (3H, с), 1.14 (3H, т, J=7.4Гц), 1.09 (3H, д, J=6.5Гц).

Приклад 8

Імідазолід (±)-7,8-дигідро-8-метил-5-(3-метил-4-нітрофеніл)-9Н-1,3-діоксоло-[4,5-*h*][2,3]бензодіазепін-7-карбонової кислоти

Суміш 3.37г (10.0ммоль) (±)-7,8-дигідро-8-метил-5-(3-метил-4-нітрофеніл)-9Н-1,3-діоксоло[4,5-*h*][2,3]бензодіазепіну, 1.95г (12.0ммоль) 1,1'-карбонілдіімідазолу і 75мл безводного тетрагідрофурану перемішують при кипінні протягом 20 годин. Реакційну масу охолоджують крижаною водою, продукт, який випав, відфільтровують і промивають 50мл діетилового ефіру. У такий спосіб одержують 3.55г необхідного продукту, вихід 82%, т. пл. 223-226°C.

C₂₂H₁₉N₅O₅ (433.43)

ЯМР ¹H ((CD₃)₂SO) δ 8.06 (1H, д, J=8.5Гц), 7.96 (1H, с), 7.57 (1H, с), 7.54 (1H, дд, J=8.5Гц і J=1.5Гц), 7.38 (1H, с), 7.04 (1H, с), 7.13 (1H, с), 6.87 (1H, с), 6.13 (1H, д, J=0.8Гц), 6.10 (1H, д, J=0.9Гц), 5.08 (1H, м), 3.30 (3H, с), 3.05 (1H, дд, J=14.3Гц і J=5.0Гц), 2.73 (1H, дд, J=14.2Гц і J=10.2Гц), 1.30 (3H, д, J=6.2Гц).

Приклад 9

(±)-7-(N-циклопропілкарбамоїл)-7,8-дигідро-8-метил-5-(3-метил-4-нітрофеніл)-9Н-1,3-діоксоло-[4,5-*h*][2,3]бензодіазепін

4.33г (10.0ммоль) імідазоліду (±)-7,8-дигідро-8-метил-5-(3-метил-4-нітрофеніл)-9Н-1,3-діоксоло[4,5-*h*][2,3]бензодіазепін-7-карбонової кислоти нагрівають при кипінні протягом 6 годин з 30мл циклопропіламіну, після чого амін відганяють у вакуумі. Залишок додають до 75мл дихлорметану, промивають водою тричі порціями по 30мл, сушать над сульфатом магнію і випарюють у вакуумі. Отриманий технічний продукт перекристалізовують з 40мл етанолу і промивають 10мл діетилового ефіру. У такий спосіб одержують 3г

необхідної сполуки, вихід 71%, т. пл. 171-175°C.

$C_{22}H_{22}N_4O_5$ (422.44)

ЯМР 1H ($CDCl_3$) δ 8.01 (1H, д, $J=8.4$ Гц), 7.41 (2H, м), 6.71 (2H, с), 6.45 (1H, с), 6.00 (1H, с), 5.99 (1H, с), 5.48 (1H, м), 3.10 (1H, м), 2.85 (1H, дд, $J=14.5$ Гц і $J=7.2$ Гц), 2.68 (1H, м), 2.63 (3H, с), 0.95 (3H, д, $J=6.6$ Гц), 0.77 (2H, м), 0.54 (2H, м).

Приклад 10

(\pm)-7,8-дигідро-8-метил-5-(3-метил-4-нітрофеніл)-7-(N-метоксикарбамоїл)-9H-1,3-діоксоло-[4,5-h][2,3]бензодіазепін

2.03г (25.0ммоль) гідрохлориду метоксиаміну і 3.45г (25ммоль) карбонату калію перемішують у 75мл безводного диметилформаміду протягом півгодини, потім додають 2.17г (5ммоль) імідазоліду (\pm)-7,8-дигідро-8-метил-5-(3-метил-4-нітрофеніл)-9H-1,3-діоксоло[4,5-h][2,3]бензодіазепін-7-карбонової кислоти. Реакційну масу перемішують протягом 16 годин, після чого розчинник випарюють при тиску 55Па. Залишок суспендують у 100мл води, перемішують протягом півгодини, промивають 50мл води і сушать. Технічний продукт перекристалізують з 30мл ацетонітрилу і промивають 10мл діетилового ефіру. У такий спосіб одержують 1.59г необхідної сполуки, вихід 77%, т. пл. 192-195°C.

$C_{20}H_{20}N_4O_6$ (412.41)

ЯМР 1H ($CDCl_3$) δ 8.90 (1H, с), 8.00 (1H, д, $J=9.2$ Гц), 7.41 (2H, м), 6.73 (1H, с), 6.45 (1H, с), 6.01 (1H, м), 5.35 (1H, м), 3.81 (3H, с), 3.12 (1H, дд, $J=14.7$ Гц і $J=2.2$ Гц), 2.85 (1H, дд, $J=14.7$ Гц і $J=6.6$ Гц), 2.64 (3H, с), 1.00 (3H, д, $J=6.6$ Гц).

Приклад 11

(\pm)-7,8-дигідро-8-метил-7-(N-метилкарбамоїл)-5-(3-метил-4-нітрофеніл)-9H-1,3-діоксоло-[4,5-h][2,3]бензодіазепін

Суміш 2.17г (5.0ммоль) імідазоліду (\pm)-7,8-дигідро-8-метил-5-(3-метил-4-нітрофеніл)-9H-1,3-діоксоло[4,5-h][2,3]бензодіазепін-7-карбонової кислоти, 75мл дихлорметану і 15мл 33% етанольного розчину метиламіну перемішують протягом 3 годин. Реакційну масу випарюють у вакуумі і залишок суспендують у 75мл води. Технічний продукт відфільтровують, промивають 25мл води, сушать і перекристалізують з 25мл етанолу. У такий спосіб одержують 1.68г необхідної сполуки, вихід 85%, т. пл. 221-229°C.

$C_{20}H_{20}N_4O_5$ (396.41)

ЯМР 1H ($COCl_3$) δ 8.00 (1H, д, $J=9.2$ Гц), 7.40 (2H, м), 6.72 (1H, с), 6.53 (1H, м), 6.46 (1H, с), 6.01 (1H, с), 6.00 (1H, с), 5.463 (1H, м), 3.11 (1H, м), 2.89 (4H, м), 2.64 (3H, с), 0.95 (3H, д, $J=6.6$ Гц).

Приклад 12

8-форміл-5-(3-метил-4-нітрофеніл)-9H-1,3-діоксоло-[4,5-h][2,3]бензодіазепін

Суміш 3.37г (10.0ммоль) 8-метил-5-(4-нітро-3-метилфеніл)-9H-1,3-діоксоло[4,5-h][2,3]бензодіазепіну, 1.66г (10.5ммоль) оксиду селену (IV) і 100мл діоксану перемішують на масляній бані при 80°C протягом 3 годин. Розчин фільтрують через гарячий вугільний шар, промивають 50мл гарячого діоксану і випарюють у вакуумі. Отриманий технічний продукт обробляють 20мл ацетонітрилу, у такий спосіб одержують 2.42г необхідної сполуки, вихід 69%, т. пл. 188-191°C.

$C_{18}H_{13}N_3O_5$ (337.29)

ЯМР 1H ($CDCl_3$) δ 9.54 (1H, с), 8.02 (1H, д, $J=8.4$ Гц), 7.79 (1H, с), 7.65 (1H, дд, $J=8.4$ Гц і $J=1.8$ Гц), 6.82 (1H, с), 6.61 (1H, с), 6.15 (1H, д, $J=0.7$ Гц), 6.03 (1H, д, $J=1.1$ Гц), 4.11 (1H, д, $J=12.8$ Гц), 2.62 (1H, д, $J=12.1$ Гц), 2.66 (3H, с).

Приклад 13

5-(3-Метил-4-нітрофеніл)-9H-1,3-діоксоло-[4,5-h][2,3]бензодіазепін-8-карбонова кислота

До розчину 3.40г (20.0ммоль) нітрату срібла(I) у 25мл води додають розчин 1.60г (4ммоль) гідроксиду натрію у 25мл води. Суміш перемішують протягом 10 хвилин, розчиняють 50мл тетрагідрофурану і при охолодженні крижаною водою додають 3.51г (10.0ммоль) 8-форміл-5-(3-метил-4-нітрофеніл)-9H-1,3-діоксоло-[4,5-h][2,3]бензодіазепіну. Реакційну масу перемішують при кімнатній температурі протягом 5 годин, фільтрують через вугільний шар і промивають холодною водою. рН розчину доводять до 2 за допомогою 6N соляної кислоти. Після охолодження продукт, який випав, відфільтровують і промивають 10мл холодної води. У такий спосіб одержують 2.61г необхідної сполуки, вихід 71%, т.пл. 185-186°C.

$C_{18}H_{13}N_3O_6$ (367.32)

ЯМР 1H ($(CD_3)_2SO$) δ 13.4 (1H, шир. с), 8.08 (1H, д, $J=8.8$ Гц), 7.74 (1H, с), 7.63 (1H, дд, $J=8.3$ Гц і $J=1.5$ Гц), 7.05 (1H, с), 6.83 (1H, с), 6.17 (1H, с), 6.10 (1H, с), 4.08 (1H, д, $J=12.7$ Гц), 2.75 (1H, д, $J=12.7$ Гц), 2.57 (3H, с).

Приклад 14

Імідазолід 5-(3-метил-4-нітрофеніл)-9H-1,3-діоксоло-[4,5-h][2,3]-бензодіазепін-8-карбонової кислоти

3.67г (10.0ммоль) 5-(3-метил-4-нітрофеніл)-9H-1,3-діоксоло[4,5-h][2,3]бензодіазепін-8-карбонової кислоти суспендують у 75мл безводного диметилформаміду й в один прийом додають 1.95г (12ммоль) 1,1'-карбонілдіімідазолу. Реакційну масу перемішують при кімнатній температурі протягом 5 годин і охолоджують крижаною водою. Продукт, який випав, відфільтровують і промивають 50мл діетилового ефіру. У такий спосіб одержують 3.21г необхідної сполуки, вихід 77%, т. пл. 132-136°C.

$C_{21}H_{15}N_5O_5$ (417.38)

ЯМР 1H ($(CD_3)_2SO$) δ 8.53 (1H, с), 8.08 (1H, д, $J=9.2$ Гц), 7.81 (1H, с), 7.80 (1H, с), 7.66 (1H, д, $J=8.3$ Гц), 7.16 (1H, с), 7.10 (1H, с), 6.84 (1H, с), 6.18 (1H, с), 6.11 (1H, с), 4.17 (1H, д, $J=13.6$ Гц), 2.83 (1H, д, $J=13.4$ Гц), 2.58 (3H, с).

Приклад 15

Амід 5-(3-метил-4-нітрофеніл)-9H-1,3-діоксоло-[4,5-h][2,3]-бензодіазепін-8-карбонової кислоти

4.17г (10.0ммоль) імідазоліду 5-(3-метил-4-нітрофеніл)-9H-1,3-діоксоло[4,5-h][2,3]бензодіазепін-8-карбонової кислоти суспендують у суміші 85мл дихлорметану і 15мл 15% водяного розчину метанольного аміаку. Реакційну масу герметизують і перемішують при кімнатній температурі протягом 6 годин. Масу охолоджують крижаною водою. Продукт, який випав, відфільтровують і промивають 20мл діетилового ефіру. У

такий спосіб одержують 3.11г необхідної сполуки, вихід 85%, т. пл.266-268°C.

$C_{18}H_{14}N_4O_5$ (366.34)

ЯМР 1H ($(CD_3)_2SO$) δ 8.08 (1H, д, J=8.4Гц), 7.82 (1H, шир. с), 7.73 (1H, шир. с), 7.61 (2H, м), 7.01 (1H, с), 6.80 (1H, с), 6.16 (1H, с), 6.09 (1H, с), 4.23 (1H, д, J=12.5Гц), 3.37 (3H, с), 2.64 (1H, д, J=12.5Гц).

Приклад 16

Амід (\pm)-7,8-дигідро-5-(3-метил-4-нітрофеніл)-9H-1,3-діоксоло-[4.5-h][2.3]бензодіазепін-8-карбонової кислоти

1.76г (5.0ммоль) імідазоліду 5-(3-метил-4-нітрофеніл)-9H-1,3-діоксоло-[4.5-h][2.3]бензодіазепін-7-карбонової кислоти суспендують у суміші 75мл етанолу і 75мл дихлорметану, після чого додають в один прийом 0.19г (5.0ммоль) тетрагідроборату (IV) натрію і по краплях-розчин 0.55г (5.0ммоль) хлориду кальцію у 25мл етанолу. Реакційну масу перемішують при кімнатній температурі протягом 25 годин і випарюють у вакуумі. Залишок нагрівають при кипінні з 100мл води протягом півгодини і фільтрують гарячим. Отриманий технічний продукт нагрівають при кипінні з 50мл ацетонітрилу протягом півгодини, охолоджують крижаною водою, фільтрують і промивають 20мл діетилового ефіру. У такий спосіб одержують 1.27г необхідної сполуки, вихід 69%, т. пл.246-249°C.

$C_{18}H_{16}N_4O_5$ (368.35)

ЯМР 1H ($(CD_3)_2SO$) δ 7.98 (1H, д, J=8.8Гц), 7.72 (1H, д, J=5.1Гц), 7.49 (1H, шир. с), 7.41 (1H, д, J=8.1Гц), 7.21 (2H, шир. с), 6.82 (1H, с), 6.47 (1H, с), 6.03 (2H, с), 4.30 (1H, м), 3.35 (3H, с), 2.99 (2H, м).

Приклад 17

Амід (\pm)-7-ацетил-7,8-дигідро-8-метил-5-(3-метил-4-нітрофеніл)-9H-1,3-діоксоло-[4.5-h][2.3]бензодіазепін-8-карбонової кислоти

3.68г (10.0ммоль) амиду (\pm)-7,8-дигідро-5-(3-метил-4-нітрофеніл)-9H-1,3-діоксоло-[4.5-h][2.3]бензодіазепін-8-карбонової кислоти суспендують у 30мл оцтового ангідриду і перемішують при кімнатній температурі протягом 48 годин. Реакційну масу охолоджують крижаною водою, продукт, який випав, відфільтровують і промивають 20мл діетилового ефіру. У такий спосіб одержують 3.32г необхідної сполуки, вихід 81%, т. пл.157-161°C.

$C_{20}H_{18}N_4O_6$ (410.39)

ЯМР 1H ($(CD_3)_2SO$) δ 8.05 (1H, д, J=8.1Гц), 7.56 (2H, м), 7.27 (1H, шир. с), 6.97 (2H, шир. с), 6.87 (1H, с), 6.49 (1H, с), 6.07 (2H, с), 5.45 (1H, м), 3.18 (2H, м), 2.32 (3H, с), 2.22 (3H, с).

Приклад 18

8-ціано-5-(3-метил-4-нітрофеніл)-9H-1,3-діоксоло-[4.5-h][2.3]бензодіазепін

Суміш 3.51г (10.0ммоль) 8-форміл-5-(3-метил-4-нітрофеніл)-9H-1,3-діоксоло[4.5-h][2.3]бензодіазепіну, 0.83г (12ммоль) гідрохлориду гідроксиламіну, 1.09г (13ммоль) безводного ацетату натрію і 100мл етанолу перемішують при кипінні протягом 10 годин, після чого реакційну масу випарюють у вакуумі. Залишок суспендують у 150мл води, перемішують протягом півгодини при кімнатній температурі, фільтрують і промивають 25мл води. Отриманий у такий спосіб оксим сушать, суспендують у 100мл дихлорметану, додають 2.42г (3.34мл, 24.0ммоль) триетиламіну і по краплях при охолодженні крижаною водою додають розчин 1.32г (0.93мл, 12.0ммоль) метансульфонілхлориду в 10мл дихлорметану. Реакційну масу перемішують при кімнатній температурі протягом 4 годин, промивають двічі 30мл води і 30мл насиченого розчину хлориду натрію, сушать над сульфатом магнію і випарюють у вакуумі. Отриманий у такий спосіб технічний продукт перекристалізують з 55мл ацетонітрилу і промивають 20мл діетилового ефіру. У такий спосіб одержують 2.12г необхідної сполуки, вихід 61%, т.пл.211-214°C.

$C_{18}H_{12}N_4O_4$ (348.32)

ЯМР 1H ($(CD_3)_2SO$) δ 8.07 (1H, д, J=8.4Гц), 7.75 (1H, д, J=1.8Гц), 7.60 (1H, дд, J=8.4Гц і J=1.8Гц), 7.28 (1H, с), 6.88 (1H, с), 6.20 (1H, с), 6.15 (1H, с), 3.91 (1H, д, J=13.9Гц), 3.18 (1H, д, J=13.8Гц), 2.56 (3H, с).

Приклад 19

5-(3-Метил-4-нітрофеніл)-8-(семикарбазометил)-9H-1,3-діоксоло-[4.5-h][2.3]бензодіазепін

Суміш 3.51г (10.0ммоль) 8-форміл-5-(3-метил-4-нітрофеніл)-9H-1,3-діоксоло[4.5-h][2.3]бензодіазепіну, 1.34г (12.0ммоль) хлоргидрату семикарбази, 1.01г (12ммоль) безводного ацетату натрію і 100мл безводного етанолу перемішують при кипінні протягом 6 годин. Реакційну масу випарюють у вакуумі, залишок суспендують у 100мл води, перемішують при кімнатній температурі протягом півгодини, фільтрують і промивають 25мл води. Отриманий у такий спосіб технічний продукт протягом півгодини нагрівають при кипінні з 75мл ацетону, охолоджують крижаною водою, продукт, який випав, відфільтровують і промивають 10мл холодного ацетону. У такий спосіб одержують 3.34г необхідної сполуки, вихід 81%, т.пл.260-264°C.

$C_{19}H_{16}N_6O_5$ (408.38)

ЯМР 1H ($(CD_3)_2SO$) δ 10.63 (1H, с), 8.06 (1H, д, J=8.4Гц), 7.42 (1H, д, J=1.4Гц), 7.64 (1H, дд, J=8.4Гц і J=1.7Гц), 7.49 (1H, с), 7.26 (1H, с), 6.85 (2H, шир. с), 6.77 (1H, с), 6.15 (1H, с), 6.08 (1H, с), 4.55 (1H, д, J=12.5Гц), 2.63 (1H, д, J=12.4Гц), 2.57 (3H, с).

Приклад 20

7-ацетил-8-метил-5-(3-метил-4-нітрофеніл)-7H-1,3-діоксоло-[4.5-h][2.3]бензодіазепін

Суміш 3.37г (10.0ммоль) 8-метил- 5-(3-метил-4-нітрофеніл)-9H-1,3-діоксоло-[4.5-h][2.3]бензодіазепіну і 25мл ацетилхлориду перемішують при кипінні протягом 3 годин, після чого у вакуумі відганяють хлорид кислоти. Залишок приєднують до 100мл дихлорметану, промивають 50мл насиченого розчину карбонату натрію і 50мл води. Органічну фазу сушать над сульфатом магнію і випарюють у вакуумі. Отриманий технічний продукт перекристалізують з 50мл ацетонітрилу. У такий спосіб одержують 2.62г необхідної сполуки, вихід 69%, т.пл.115-116°C.

$C_{20}H_{17}N_3O_5$ (379.38)

ЯМР 1H ($CDCl_3$) δ 7.98 (1H, д, J=8.4Гц), 7.52 (1H, д, J=1.8Гц), 7.46 (1H, дд, J=8.4Гц і J=1.8Гц), 6.76 (1H, с), 6.52 (1H, с), 6.08 (1H, шир. с), 6.03 (2H, шир. с), 2.63 (3H, с), 2.28 (3H, с), 2.26 (3H, с).

Приклад 21

7-(N-Метилкарбамоїл)-8-метил-5-(3-метил-4-нітрофеніл)-9Н-1,3-діоксоло-[4.5-*h*][2.3]бензодіазепін
3.37г (10.0ммоль) 8-метил-5-(3-метил-4-нітрофеніл)-9Н-1,3-діоксоло-[4.5-*h*][2.3]бензодіазепіну розчиняють у 75мл безводного діоксану, після чого додають 2.35г (1.89мл, 15.0ммоль) фенілхлорформіату і реакційну масу протягом 3 годин перемішують на масляній бані, яка має температуру 80°C. Розчинник відганяють у вакуумі і до залишку додають 30мл 33% етанольного розчину метиламіну. Закупоренню колбу перемішують при кімнатній температурі протягом години і випарюють. Залишок приєднують до 100мл дихлорметану, промивають двічі порціями по 50мл води, сушать над сульфатом магнію і випарюють у вакуумі. Отриманий технічний продукт кристалізують з 75мл етанолу. У такий спосіб одержують 2.44г необхідної сполуки, вихід 62%, т. пл. 246-248°C.

$C_{20}H_{18}N_4O_5$ (394.39)

ЯМР 1H (CDCl₃) δ 7.98 (1H, д, J=8.1Гц), 7.43 (2H, м), 6.69 (1H, с), 6.42 (1H, с), 6.15 (1H, с), 6.09 (1H, м), 6.01 (2H, с), 2.96 (3H, д, J=4.4Гц), 2.62 (3H, с), 2.21 (3H, с).

Приклад 22

7-(N-циклопропілкарбамоїл)-8-метил-5-(3-метил-4-нітрофеніл)-9Н-1,3-діоксоло-[4.5-*h*][2.3]бензодіазепін
3.37г (10.0ммоль) 8-метил-5-(3-метил-4-нітрофеніл)-9Н-1,3-діоксоло-[4.5-*h*][2.3]бензодіазепіну розчиняють у 75мл безводного діоксану, додають 2.35г (1.89ммоль) фенілхлорформіату і реакційну масу протягом півтори години перемішують на масляній бані з температурою 80°C. Розчинник відганяють у вакуумі, до залишку додають 15мл циклопропіламіну і суміш гріють при кипінні протягом 2 днів. Надлишок аміну відганяють у вакуумі. Залишок приєднують до 100мл дихлорметану, промивають двічі 50мл води, сушать над сульфатом магнію і випарюють у вакуумі. Отриманий технічний продукт перекристалізують з 45мл ацетонітрилу. У такий спосіб одержують 2.98г необхідної сполуки, вихід 71%, т.пл. 198-202°C.

$C_{22}H_{20}N_4O_5$ (420.43)

ЯМР 1H (CDCl₃) δ 7.99 (1H, д, J=9.2Гц), 7.42 (2H, м), 6.69 (1H, с), 6.41 (1H, с), 6.22 (1H, м), 6.15 (1H, м), 6.07 (2H, с), 2.77 (1H, м), 2.62 (3H, с), 2.21 (3H, с), 0.82 (2H, м), 0.62 (2H, м).

Приклад 23

(\pm)-8-ціано-7,8-дигідро-8-метил-5-(3-метил-4-нітрофеніл)-9Н-1,3-діоксоло-[4.5-*h*][2.3]бензодіазепін
У трубку високого тиску ємністю 100мл, виготовлену з нержавіючої сталі, завантажують 10.12г (30.0ммоль) 8-метил-5-(3-метил-4-нітрофеніл)-9Н-1,3-діоксоло-[4.5-*h*][2.3]бензодіазепіну і 50мл крижаної оцтової кислоти. До суспензії при 15-20°C протягом 5 хвилин при охолодженні крижаною водою додають 5.90г (90.6ммоль) ціаніду калію. Трубку герметизують. Реакційну масу перемішують при 70°C протягом 24 годин, охолоджують, змішують з 350мл дихлорметану і 350мл води і поділяють шари. Водяну фазу екстрагують 150мл дихлорметану, органічні фракції промивають 50мл води, сушать над сульфатом магнію і випарюють. Залишок кристалізують з 100мл ефіру, фільтрують і промивають ефіром. У такий спосіб одержують 10.40г необхідної сполуки, вихід 95%, т.пл. 148-151°C.

$C_{19}H_{16}N_4O_4$ (364.35)

Приклад 24

(\pm)-7-ацетил-8-ціано-7,8-дигідро-8-метил-5-(3-метил-4-нітрофеніл)-9Н-1,3-діоксоло-[4.5-*h*][2.3]бензодіазепін
До 60мл ацетилхлориду при 15°C і перемішуванні додають 9.11г (25.0ммоль) (\pm)-8-ціано-7,8-дигідро-8-метил-5-(3-метил-4-нітрофеніл)-9Н-1,3-діоксоло-[4.5-*h*][2.3]бензодіазепіну. Суспензія, яка утворилася, протягом 5 хвилин перетворюється в розчин, але ще через 5 хвилин відбувається повторне утворення суспензії. Реакційну масу перемішують при 25°C протягом 6 днів, після чого упарюють у вакуумі. До залишку додають 90мл води і масу перемішують при охолодженні крижаною водою протягом півгодини. Кристали, які випали, відфільтровують і промивають крижаною водою. Технічний продукт кристалізують з 150мл ацетонітрилу. Кристали відфільтровують, промивають ацетонітрилом і ефіром і сушать. У такий спосіб одержують 6.84г необхідної сполуки, вихід 67%, т.пл. 253-255°C.

$C_{21}H_{18}N_4O_5$ (406.40)

ЯМР 1H (CDCl₃) δ 8.01 (1H, д, J=9.0Гц), 7.59 (2H, м), 6.99 (1H, с), 6.52 (1H, с), 6.10 (1H, д, J=1.3Гц), 6.06 (1H, д, J=1.3Гц), 3.08 (2H, с), 2.64 (3H, с), 2.28 (3H, с), 1.84 (3H, с).

Приклад 25

(\pm)-8-ціано-7,8-дигідро-8-метил-5-(3-метил-4-нітрофеніл)-7-пропіоніл-9Н-1,3-діоксоло-[4.5-*h*][2.3]бензодіазепін

До 55мл пропіонілхлориду при 15°C додають 7.06г (19.4ммоль) (\pm)-8-ціано-7,8-дигідро-8-метил-5-(3-метил-4-нітрофеніл)-9Н-1,3-діоксоло-[4.5-*h*][2.3]бензодіазепіну. Реакційну масу перемішують при 25°C протягом 8 днів і упарюють у вакуумі. До залишку додають 200мл води. Масу перемішують при охолодженні крижаною водою протягом години. Кристали, які випали, відфільтровують і промивають крижаною водою. Отриманий технічний продукт перекристалізують з 100мл ацетонітрилу. Кристали відфільтровують, промивають ацетонітрилом і ефіром і сушать. У такий спосіб одержують 6.30г необхідної сполуки, вихід 77%, т. пл. 191-193°C.

$C_{22}H_{20}N_4O_5$ (420.41)

Приклади 26-39

Основні методики відновлення нітрогрупи в сполуках, отриманих відповідно до Прикладів 1-25

Метод А

5ммоль нітросполуки розчиняють у суміші 100мл дихлорметану і 50мл метанолу. Продукт гідрують під тиском 5.065 10⁵ Па у присутності 0.10г каталізатора - 10% паладію на вугіллі. Після гідрування каталізатор відфільтровують, фільтрат випарюють у вакуумі й отриманий технічний продукт перекристалізують.

Метод В

3.45г (25.0ммоль) карбонату калію, 3.92г (22.5ммоль) дитіоніту натрію і 0.14г (0.25ммоль) N,N'-біс-октадецил-4,4'-біпіридинійдіброміду розчиняють у 100мл води, після чого під азотом додають розчин або суспензію 5.0ммоль нітросполуки, використаної у якості вихідного матеріалу, утворену з 100мл етилацетату. Реакційну масу перемішують при кімнатній температурі, протягом 2-3 днів і поділяють шари. Водяну фазу

екстрагують чотирма порціями по 50мл етилацетату. Об'єднані органічні шари промивають 50мл насиченого розчину хлориду натрію, сушать над сульфатом магнію, фільтрують через вугільний шар і випарюють у вакуумі. Отриманий технічний продукт перекристалізують.

Метод С

6.8ммоль нітросполуки суспендують у суміші 130мл етанолу і 30мл води. До суспензії додають 1.5г каталізатора - 10% паладія на вугіллі, після чого протягом 10 хвилин додають 19.0г (383.0ммоль) 98% гідрозин-гідрату. Реакційна маса розігрівается до 36°C і вихідний матеріал розчиняється. Реакційну масу перемішують при кімнатній температурі протягом двох з половиною годин, при цьому реакційна суміш охолоджується до 25°C й осаджується продукт. Каталізатор відфільтровують і промивають двічі порціями по 100мл етанолу і двічі порціями по 200мл хлороформу. Фільтрат випарюють у вакуумі. До кристалічного залишку додають 300мл води, суміш перемішують протягом години. Кристали відфільтровують і промивають водою. Отриманий у такий спосіб технічний продукт перекристалізують.

Характеристики отриманих у такий спосіб сполук наведені у наступній Таблиці 1.

Таблиця 1

№. Прикладу	Номенклатура сполуки	Брутто-формула	Розчинник для кристалізації, т.пл., °C	Вихід (%)	
1	2	3	4	5	
26 Метод А	5-(4-аміно-3-метилфеніл)-9Н-7,8-дигідро-8-метил-1,3-діоксол[4,5- <i>h</i>][2,3]-бензодіазепін	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₂ (307.36)	диметил-формамід 262-264	64	
	Елементний аналіз:	C	H	N	
	обчислено:	70.34 (%)	5.58 (%)	13.67(%)	
	знайдено:	69.99 (%)	5.38 (%)	13.25 (%)	
27 Метод А	ЯМР ¹ H ((CD ₃) ₂ SO) δ 7.20 (1H, д, J=1.4Гц), 7.10 (1H, дд, J=8.2Гц і J=2.0Гц), 7.03 (1H, с), 6.69 (1H, с), 6.62 (1H, с), 6.11 (1H, д, J=0.7Гц), 6.05 (1H. с), 5.24 (2H, шир.с), 3.34 (1H, д, J=12.0Гц), 2.69 (1H, д, J=12.0Гц), 2.07 (3H, с), 2.01 (3H, с)	(±)-7-ацетил-5-(4-аміно-3-метилфеніл)-7,8-Дигідро-8-метил-9Н-1,3-діоксол[4,5- <i>h</i>][2,3]бензодіазепін	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₃ (351.41)	ацетонітрil 121-123	75
	Елементний аналіз:	C	H	N	
	обчислено	68.36 (%)	6.02 (%)	11.96 (%)	
	знайдено:	67.51 (%)	5.81 (%)	12.16 (%)	
28 Метод А	ЯМР ¹ H (CDCl ₃) δ 7.47 (1H, с), 7.31 (1H, д, J=8.4Гц), 6.76 (1H, с), 6.66 (1H, д, J=8.4Гц), 6.58 (1H, с), 5.99 (2H, м), 5.22 (1H, м), 4.08 (2H, шир. с), 2.66 (2H, м), 2.19 (3H, с), 2.01 (3H,с), 1.31 (3H,д, J=6.2Гц).	(±)-5-(3-метил-4-аміно-феніл)-7,8-дигідро-8-метил-7-пропіоніл-9Н-1,3-діоксол[4,5- <i>h</i>][2,3]-бензодіазепін	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₃ (365.44)	ацетонітрil 170-172	78
	Елементний аналіз:	C	H	N	
	обчислено	69.02 (%)	6.34 (%)	11.50 (%)	
	знайдено:	69.00 (%)	6.28 (%)	11.23 (%)	
29 Метод А	ЯМР ¹ H (CDCl ₃) δ 7.46 (1H, шир. с), 7.33 (1H, дд, J=8.2Гц і J=1.8Гц), 6.76 (1H, с), 6.66 (1H, д, J=8.3Гц), 6.57 (1H, с), 6.00 (1H, д, J=1.3Гц). 5.95 (1H. д, J=1.3Гц), 5.21 (1H, м), 4.05 (2H, шир. с), 2.65 (2H, м), 2.47 (1H, м), 2.19 (1H, м), 2.18 (3H, с), 1.30 (3H, д, J=6.4Гц), 1.03 (3H,т, J=7.5Гц).	(±)-5-(4-аміно-3-метил-феніл)-7-(N-циклопропіл-карбамоіл)-7,8-дигідро-8-метил-9Н-1,3-діоксол[4,5- <i>h</i>][2,3]бензодіазепін	C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₃ (392.46)	діетиловий ефир 179-181	60
	Елементний аналіз:	C	H	N	
	обчислено	67.33 (%)	6.16 (%)	14.28 (%)	
	знайдено:	67.29 (%)	6.13 (%)	14.10 (%)	
30 Метод А	ЯМР ¹ H (CDCl ₃) δ 7.29 (1H, с), 7.23 (1H, дд, J=8.2Гц і J= 1.6Гц), 6.72 (1H, с), 5.66 (1H, д, J=8.2Гц), 6.57 (1H, с), 6.08 (1H, шир. с), 5.98 (1H, с), 5.95 (1H, д, J= 0.8Гц), 3.95 (2H, шир.с), 2.81 (1H, дд, J=14.1Гц і J= 4.5Гц), 2.64 (2H, м), 2.18 (3H, с), 1.15 (3H, д, J=6.3Гц), 0.71 (2H,м), 0.51 (2H, м).	(±)-5-(4-аміно-3-метил-феніл)-7,8-дигідро-8-метил-7-(N-метокси-карбамоіл)-9Н-1,3-діоксол[4,5- <i>h</i>][2,3]-бензодіазепін	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₄ (382.42)	етанол 150-152	78
	Елементний аналіз:	C	H	N	
	обчислено	62.82 (%)	5.80 (%)	14.65 (%)	
	знайдено:	62.49 (%)	5.83 (%)	14.35 (%)	
31 Метод А	ЯМР ¹ H (CDCl ₃) δ 8.30 (1H, с), 7.26 (1H, шир. с), 7.25 (1H, дд, J=8.2Гц і J= 2.2Гц), 6.75 (1H, с), 6.67 (1H, д, J=8.4Гц), 6.59 (1H, с). 6.01 (1H, д, J= 1.5Гц), 5.98 (1H, д, J=1.5Гц), 5.18 (1H, м), 3.77 (3H, с), 2.70 (2H, м), 2.20 (3H, с), 1.23 (3H, д, J=6.2Гц).	(±)-5-(4-аміно-3-метил-феніл)-7,8-дигідро-8-метил-7-(N-метил-карбамоїл)-9Н-1,3-діоксол-[4,5- <i>h</i>][2,3]-бензодіазепін	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₃ (366.42)	ацетонітрil 177-180	72
	Елементний аналіз:	C	H	N	
	обчислено	65.56 (%)	6.05 (%)	15.29 (%)	
	знайдено:	64.91 (%)	6.03 (%)	14.98 (%)	

		ЯМР ^1H (CDCl_3) δ 7.34(1 H, c), 7.25 (1H, дд, J=8.2Гц і J=2.4Гц), 6.73 (1H, c), 6.66 (1H, д, J=8.2Гц), 6.58 (1H, c), 5.97(1H, д, J=1.1Гц), 5.95 (1H, д, J=1.1Гц), 5.87 (1H, м), 5.17 (1H, м), 3.98 (2H, шир. c), 2.84 (3H, д, J=4.8Гц), 2.81 (1H, дд, J=14.2Гц і J=4.7Гц), 2.64 (1H, дд, J=14.0Гц і J=10.2Гц), 2.18 (3H, c), 1.15 (3H, д, J=6.3Гц).		
32 Метод А	(\pm)-7-ацетил-5-(4-аміно-3-метилфеніл)-7,8-дигідро-9H-1,3-діоксол[4,5-h][2,3]бензодіазепін-8-карбонова кислота	$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4$ (380.41)	ацетонітрил 177-180	72
	Елементний аналіз:	C	H	N
	обчислено	63.15(%)	5.30 (%)	14.73 (%)
33 Метод В	знайдено:	62.30 (%)	5.05 (%)	14.29 (%)
	ЯМР ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 7.30 (1H, д, J=1.3Гц), 7.18 (1H, дд, J=8.3Гц і J=1.9Гц), 7.07 (2H, шир. c), 6.98 (1H, c), 6.64 (1H, д, J=8.4Гц), 6.60 (1H, c), 6.10 (1H, д, J=0.6Гц), 6.06 (1H, c), 5.51 (2H, шир. c), 5.24 (1H, дд, J=12.3Гц і J=5.0Гц), 3.03 (1H, дд, J=13.7Гц і J=5.0Гц), 2.74 (1H, д, J=13.0Гц), 2.08 (3H, c), 2.00 (3H, c).			
	5-(4-аміно-3-метилфеніл)-8-ціано-9H-1,3-діоксол[4,5-h][2,3]бензодіазепін	$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$ (318.34)	ацетонітрил 252-255	54
34 Метод А	Елементний аналіз:	C	H	N
	обчислено	67.92 (%)	4.43 (%)	17.60 (%)
	знайдено:	67.66 (%)	4.30 (%)	17.02 (%)
35 Метод В	ЯМР ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 7.27 (1H, д, J=1.4Гц), 7.19 (1H, c), 7.15 (1H, дд, J=8.0Гц і J=1.8Гц), 6.82 (1H, c), 6.65 (1H, д, J=8.4Гц), 6.18 (1H, д, J=0.7Гц), 6.12 (1H, д, J=0.7Гц), 5.58 (2H, шир. c), 3.75 (1H, д, J=13.6Гц), 3.10 (1H, д, J=13.6Гц), 2.08 (3H, c).			
	5-(4-аміно-3-метилфеніл)-8-(семикарбазонометил)-9H-1,3-діоксол[4,5-h][2,3]бензодіазепін	$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_3$ (378.39)	ацетонітрил 287-291	68
	Елементний аналіз:	C	H	N
36 Метод В	обчислено	60.31 (%)	4.79 (%)	22.21 (%)
	знайдено:	59.82 (%)	4.67 (%)	21.45 (%)
	ЯМР ^1H (CDCl_3) δ 10.54 (1H, c), 7.45 (1H, c), 7.20 (2H, м), 6.82 (2H, шир. c), 6.72 (1H, c), 6.64 (1H, д, J=8.7Гц), 6.13 (1H, c), 6.03 (1H, c), 5.38 (2H, шир. c), 4.42 (1H, д, J=12.5Гц), 2.56 (1H, д, J=12.5Гц), 2.09 (3H, c).			
37 Метод В	7-ацетил-5-(4-аміно-3-метилфеніл)-8-метил-7H-1,3-діоксол[4,5-h][2,3]-бензодіазепін	$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$ (349.39)	ацетонітрил 222-223	63
	Елементний аналіз:	C	H	N
	обчислено	68.75 (%)	5.48 (%)	12.03 (%)
38 Метод С	знайдено:	68.43 (%)	5.42 (%)	11.80 (%)
	ЯМР ^1H (CDCl_3) δ 7.28 (1H, д, J=1.5Гц), 7.13 (1H, дд, J=8.2Гц і J=2.0Гц), 6.73 (1H, c), 6.72 (1H, c), 6.63 (1H, д, J=8.2Гц), 6.32 (1H, д, J=1.2Гц), 6.03 (1H, д, J=1.1Гц), 5.96 (1H, д, J=1.2Гц), 3.90 (2H, шир. c), 2.27 (3H, д, J=1.2Гц), 2.23 (3H, c), 12.17 (3H, c).			
	5-(4-аміно-3-метилфеніл)-7-(N-метилкарбамоїл)-8-метил-7H-1,3-діоксол[4,5-h][2,3]бензодіазепін	$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$ (364.41)	трет-бутил метиловий ефір 208-209	69
39 Метод С	Елементний аналіз:	C	H	N
	обчислено	65.92 (%)	5.53 (%)	15.37 (%)
	знайдено:	65.07 (%)	5.48 (%)	14.81 (%)
39 Метод С	ЯМР ^1H (CDCl_3) δ 7.20 (1H, д, J=1.1Гц), 7.10 (1H, дд, J=8.2Гц і J=1.9Гц), 6.66 (1H, c), 6.64 (1H, c), 6.63 (1H, д, J=8.2Гц), 6.13 (1H, c), 6.03 (1H, кв., J=4.8Гц), 6.00 (1H, шир. c), 5.94 (1H, шир. c), 3.90 (2H, шир. c), 2.93 (3H, д, J=4.9Гц), 2.21 (3H, c), 2.16 (3H, c).			
	5-(4-аміно-3-метилфеніл)-7-(N-циклопропіл-карбамоїл)-8-метил-7H-1,3-діоксол[4,5-h][2,3]бензодіазепін	$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$ (390.45)	етанол 208-209	65
	Елементний аналіз:	C	H	N
39 Метод С	обчислено	67.68 (%)	5.68 (%)	14.35 (%)
	знайдено:	67.39 (%)	5.69 (%)	13.97 (%)
	ЯМР ^1H (CDCl_3) δ 7.15 (1 H, c), 7.08 (1H, дд, J=8.4Гц і J=2.2Гц), 6.67 (1H, c), 6.66 (1H, д, J=8.4Гц), 6.64 (1H, c), 6.22 (1H, c), 6.13 (1H, c), 6.01 (1H, шир. c), 5.95 (1H, шир. c), 3.85 (2H, шир. c), 2.72 (1H, м), 2.22 (3H, д, J=1.1Гц), 2.17 (3H, c), 0.76 (2H, м), 0.60 (2H, м).			
39 Метод С	(\pm)-7-ацетил-5-(4-аміно-3-метилфеніл)-8-ціано-7,8-дигідро-8-метил-9H-1,3-діоксол[4,5-h][2,3]-бензодіазепін	$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$ (376.42)	етилацетат 156-158	62
	Елементний аналіз:	C	H	N
	обчислено	67.01 (%)	5.36 (%)	14.88 (%)
39 Метод С	знайдено:	64.39 (%)	5.55 (%)	14.42 (%)
	ЯМР ^1H (CDCl_3) δ 7.39 (1H, д, J=1.4Гц), 7.30 (1H, дд, J=2.0Гц і 8.3Гц), 6.96 (1H, c), 6.66 (1H, д, J=8.3Гц), 6.64 (1H, c), 6.07 (1H, д, J=1.3Гц), 6.01 (1H, д, J=1.3Гц), 4.06 (2H, шир. c), 3.03 (1H, д, J=14.0Гц), 2.93 (1H, д, J=14.0Гц), 2.18 (3H, c), 2.17 (3H, c), 1.81 (3H, c).			
	моногідрат (\pm)-5-(4-аміно-3-метил-феніл)-8-ціано-7,8-дигідро-8-метил-7-пропіоніл-9H-1,3-діоксол[4,5-h][2,3]-бензодіазепіна	$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$ (408.46)	діетиловий ефір 162-163	69
39 Метод С	Елементний аналіз:	C	H	N
	обчислено	64.69 (%)	5.92 (%)	13.72 (%)

	найденно:	62.63 (%)	5.62 (%)	13.26 (%)
	ЯМР ^1H (CDCl_3) δ 7.39 (1H, c), 7.31 (1H, д, J=8.2Гц), 6.97 (1H, c), 6.67 (1H, д, J=8.3Гц), 6.63 (1H, c), 6.07 (1H, c), 6.01 (1H, c), 4.06 (2H, шир. c), 3.03 (1H, д, J=13.9Гц), 2.92 (1H, д, J=13.6Гц), 2.60 (1H, м), 2.56 (1H, м), 2.19 (3H, c), 1.81 (3H, c), 1.10 (3H, т, J=7.4Гц).			