



УКРАЇНА

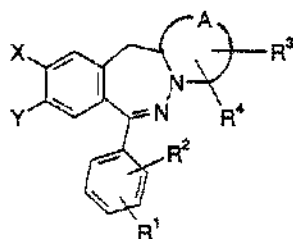
(19) UA (11) 56157 (13) C2

(51) 7 C07D491/14,498/14,487/04,
491/04,498/04,243/02,A61K31/55МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) ПОХІДНІ 2,3-БЕНЗОДІАЗЕПІНУ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ (ВАРІАНТИ), ПРОМІЖНІ СПОЛУКИ ТА
ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ

1

2

(21) 98084653
(22) 29 01 1997
(24) 15 05 2003
(86) PCT/DE97/00234, 29 01 1997
(31) 196 04 919 9
(32) 01 02 1996
(33) DE
(46) 15 05 2003, Бюл. № 5, 2003 р
(72) Чузді Ернеше, НУ, Хаморі Тамаш, НУ, Абра-
хам Гізепла, НУ, Шойом Шандор, НУ, Тарнава
Іштван, НУ, Бержені Пап, НУ, Андраші Ференц,
НУ, Лінг Іштван, НУ, Шимаі Антал, НУ, Гал
Мелінда, НУ, Хорват Каталін, НУ, Сенткуті Естер,
НУ, Селлоші Марта, НУ, Паллап Іштван, НУ
(73) ШЕРІНГ АКЦІОНГЕЗЕЛЛЬШАФТ, DE
(56) US 5807851, 1998
US 5891871, 1999
WO 9734878, 1997
EP 0492485, 1992
US 4322346, 1982
(57) 1 Производные 2,3-бензодиазепина формулы



где
R¹ и R², одинаковые или различные, обозначают водород, C₁₋₆-алкил, нитро, галоген, циано, группу -NR⁸R⁹, -O-C₁₋₄-алкил, -CF₃, OH или C₁₋₆-алканойлокси,
R³ и R⁴, одинаковые или различные, обозначают водород, галоген, C₁₋₆-алкокси, гидроксид, тиоцианато, C₁₋₆-алкилтио, циано, COOR¹², PO₃R¹³R¹⁴, C₁₋₆-алканойл, C₁₋₆-алканойлокси, C₂₋₆-алкинил, в случае необходимости замещенный C₁₋₄-алкокси или фенилом, C₂₋₆-алкинил в случае необходимости замещенный C₁₋₄-алкокси или фенилом, C₁₋₆-алкил, в случае необходимости замещенный галогеном, гидроксид, C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆-тисалкилом, группой NR¹⁰R¹¹, C₃₋₇-циклоалкил,

арильный остаток, представляющий собой моно- или бициклический остаток с 5-12 атомами в цикле и, в случае необходимости, моно-, ди- или тризамещенный галогеном, C₁₋₄-алкокси или C₁₋₄-алкилом, или гетероарильный остаток, представляющий собой моно- или бициклический остаток с 5-12 атомами в цикле и содержащий 1-3 N-, O- и/или S-атомов и, в случае необходимости, моно-, ди- или тризамещенный галогеном, C₁₋₄-алкокси или C₁₋₄-алкилом,
R⁸ и R⁹, одинаковые или различные, обозначают водород, C₁₋₆-алкил или группу -CO-C₁₋₆-алкил,
R¹⁰ и R¹¹, одинаковые или различные, обозначают водород, C₁₋₆-алкил или C₁₋₆-алканойл или вместе с атомом азота образуют 5-7-членный насыщенный гетероцикл, который может содержать дополнительно атом кислорода, серы или азота и быть замещенным,
R¹², R¹³, R¹⁴ одинаковы или различны и обозначают H или C₁₋₆-алкил,

X обозначает водород или галоген,
Y обозначает C₁₋₆-алкокси, или X и Y вместе обозначают -O-(CH₂)_n-O-, n равно 1, 2 или 3 и
A вместе с атомом образует насыщенный или ненасыщенный пятичленный гетероцикл, который может содержать 1-3 атома азота, и/или один атом кислорода, и/или одну или две карбонильные группы, или их изомеры или физиологически приемлемые соли

2 Соединения формулы 1 по п 1, представляющие собой

5-(4-аминофенил)-8-метил-11Н-1,3-диоксо[4,5-
h][1,2,4]триазоло[4,3-с][2,3]бензодиазепин,
5-(4-аминофенил)-8-циклопропил-11Н-1,3-
диоксо[4,5-
h][1,2,4]триазоло[4,3-
с][2,3]бензодиазепин,
6-(4-аминофенил)-8-метокси-3-пропил-11Н-
[1,2,4]триазоло[4,3-с][2,3]бензодиазепин,
6-(4-аминофенил)-8-метокси-3-этил-11Н-
[1,2,4]триазоло[4,3-с][2,3]бензодиазепин,
6-(4-аминофенил)-8-метокси-3-циклопропил-11Н-
[1,2,4]триазоло[4,3-с][2,3]бензодиазепин,
5-(4-аминофенил)-9-метил-11Н-1,3-диоксо[4,5-
h]имидазо[1,2-с][2,3]бензодиазепин,
5-(4-аминофенил)-8-циклопропил-11Н-1,3-
диоксо[4,5-
h]имидазо[1,2-с][2,3]бензодиазепин,
5-(4-аминофенил)-8-метил-11Н-1,3-диоксо[4,5-

(13) C2

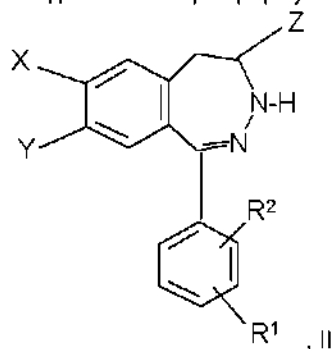
(11) 56157

(19) UA

h]имидазо[1,2-с][2,3]бензодиазепин,
8-циклопропил-5-(4-аминофенил)-11Н-1,3-
диоксо[4,5-н]имидазо[3,4-с][2,3]бензодиазепин,
5-(4-аминофенил)-9-этил-11Н-1,3-диоксо[4,5-
н]имидазо[1,2-с][2,3]бензодиазепин,
5-(4-аминофенил)-8,9-диметил-11Н-1,3-
диоксо[4,5-н]имидазо[1,2-с][2,3]бензодиазепин,
8-метокси-3-метил-6-фенил-11Н-имидазо[1,2-
с][2,3]бензодиазепин,
8-метокси-2-метил-6-фенил-11Н-имидазо[1,2-
с][2,3]бензодиазепин,
8-метокси-3-метил-6-фенил-11Н-имидазо[1,2-
с][2,3]бензодиазепин,
8-метокси-8-фенил-3-(4-пиридил)-11Н-
имидазо[1,2-с][2,3]бензодиазепин,
8-метокси-6-фенил-3-(2-пиридил)-11Н-
имидазо[1,2-с][2,3]бензодиазепин,
8-метокси-6-фенил-3-(3-пиридил)-11Н-
имидазо[1,2-с][2,3]бензодиазепин,
2,3-диметил-8-метокси-6-фенил-11Н-имидазо[1,2-
с][2,3]бензодиазепин,
6-(4-аминофенил)-2,3-диметил-8-метокси-11Н-
имидазо[1,2-с][2,3]бензодиазепин,
6-(4-аминофенил)-8-метокси-3-(2-пиридил)-11Н-
имидазо[1,2-с][2,3]бензодиазепин,
6-(4-аминофенил)-8-метокси-3-(4-пиридил)-11Н-
имидазо[1,2-с][2,3]бензодиазепин,
5-(4-аминофенил)-8-(4-пиридил)-11Н-1,3-
диоксо[4,5-н]имидазо[1,2-с][2,3]бензодиазепин,
5-(4-аминофенил)-9-этил-8-метил-11Н-1,3-
диоксо[4,5-н]имидазо[1,2-с][2,3]бензодиазепин,
8-метил-5-фенил-11Н-1,3-диоксо[4,5-
н]имидазо[1,2-с][2,3]бензодиазепин

3 Лекарственное средство, содержащее соедине-
ние формулы I по п 1 в эффективном количестве
4 Способ получения соединения формулы 1 по
п 1, в котором

соединение общей формулы II



где R^1 , R^2 , X и Y имеют указанное выше значение,
циклизуют путем взаимодействия

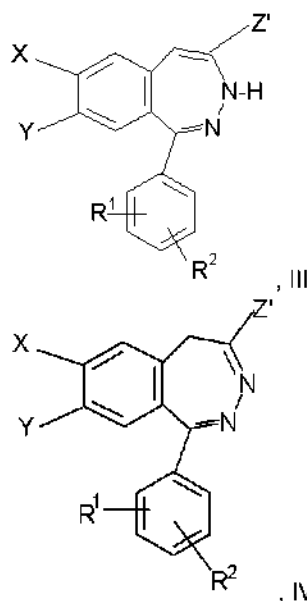
α) $Z = -COOC_{1-6}$ -алкил с $R^3-N=C=O$ до получения
соединений с A в значении $-CO-NR^3-CO-$,

β) $Z = -CH_2OH$ или $-CH_2NHR^3$ с фосгеном до полу-
чения соединений с A в значении $-CH_2-O-CO-$ или
 $-CH_2-NR^3-CO-$,

γ) $Z = -CH_2OH$ с R^3-CO-R^4 до получения соедине-
ний с A в значении $-CH_2O-CR^3R^4$, где R^3 и R^4 име-
ют указанное выше значение

5 Способ получения соединения формулы I по
п 1, в котором

соединение формулы III или IV



где R^1 , R^2 , X и Y имеют указанное выше значение,
циклизуют путем взаимодействия

α) $Z' = -CH=CH-COOC_{1-6}$ -алкил с борантримети-
ламиновым комплексом и бортрифторидэфира-
том до получения соединений с A в значении $-(CH_2)_3-$ и
 $-(CH_2)_2-CO-$,

β) $Z' = -CH=N-NH_2$ в присутствии сульфата меди
до получения соединений с A в значении $=CH-$
 $N=N-$,

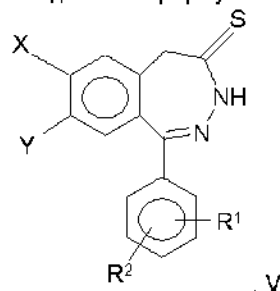
γ) $Z' = -S-C_{1-4}$ -алкил с гидразингидратом и ангид-
ридами кислот или гидразидами кислот до полу-
чения соединений с A в значении $=N-N=CR^3-$,

δ) $Z' = -S-C_{1-4}$ -алкил с α-аминоацетальными до полу-
чения соединений с A в значении $=N-CR^3=CR^4-$,

ε) $Z' = -CH_2OH$ переводят в $-CH_2NH_2$, ацилируют и
циклизуют в соединения с A в значении $=CH-$
 $N=CR^3-$

6 Способ получения соединения формулы I по
п 1, в котором

соединение формулы V

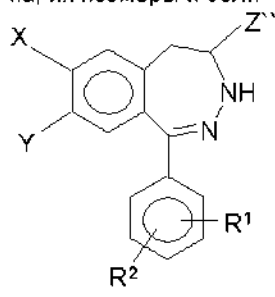


где R^1 , R^2 , X и Y имеют указанное выше значение,
подвергают взаимодействию с α-

аминоацетальными, α-аминокетальными, H_2N-CH_2-
 $C \equiv C-R^3$ или аммиаком и α-галогенкетонами и
затем, если необходимо, нитрогруппу R^1 и/или R^2
восстанавливают, аминогруппу ацилируют или
алкилируют, или переводят в галоген или гидро-
кислотную, или цианогруппу, или дезаминируют,
или X одновременно с восстановлением нитро-
группы или после этого дегалогенируют, или во-
дород замещают галогеном или галоген заменяют
другим галогеном, $-PO_3R^{13}R^{14}$, цианогруппой, C_{1-6} -
алканойлом, C_{1-6} -алканойлокси, гидрокси, в случае

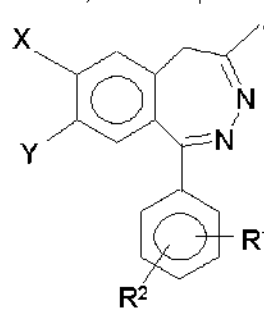
необходимости замещенным C_{2-6} -алкинилом, в случае необходимости замещенным C_{2-6} -алкенилом, в случае необходимости замещенным C_{1-6} -алкилом, C_{1-6} -алкокси, CF_3 , C_{1-6} -тиоалкилом, $COOR^{12}$, или Y перэтерифицируют, или изомеры разделяют или образуют соли

7 Производные 5H-2,3-бензодиазепина формулы IIa, их изомеры и соли



где R^1 , R^2 , X и Y имеют указанное выше значение и Z'' обозначает $-CH_2OH$, $-CHO$, $-COO-C_{1-6}$ -алкил, CH_2NHR^3 или CH_2NHR^3 или CH_2NHR^3 алкил, и R^3 имеет указанное выше значение,

в качестве промежуточных соединений
8 Производные 5H-[2,3]-бензодиазепина формулы IVa, их изомеры и соли



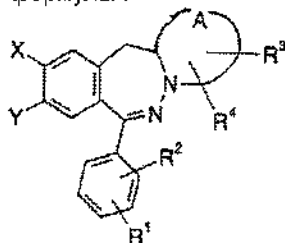
где R^1 , R^2 , X и Y имеют указанное выше значение и Z'' обозначает $-CH_2OH$, $-CHO$, $-COO-C_{1-6}$ -алкил, CH_2NHR^3 или CH_2NHR^3 алкил, и R^3 имеет указанное выше значение, в качестве промежуточных соединений

Данное изобретение относится к новым производным 2,3-бензодиазепина, их получению и применению в качестве лекарственных средств

Уже известно, что избранные производные 2,3-бензодиазепина обладают модуляторной активностью в отношении рецепторов хисквалата и благодаря этому свойству пригодны в качестве лекарственных средств для лечения заболеваний центральной нервной системы

Было обнаружено, что производные 2,3-бензодиазепина согласно данному изобретению пригодны для лечения заболеваний центральной нервной системы, причем эти соединения отличаются улучшенными свойствами по сравнению с указанным уровнем техники

Данное изобретение относится к соединениям формулы I



(I),

где R^1 и R^2 , одинаковые или различные, обозначают водород, C_{1-6} -алкил, нитро, галоген, циано, группу $-NR^8R^9$, $-O-C_{1-4}$ -алкил, $-CF_3$, OH или C_{1-6} -алканойлокси,

R^3 и R^4 , одинаковые или различные, обозначают водород, галоген, C_{1-6} -алкокси, гидрокси, тиоцианато, C_{1-6} -алкилтио, циано, $COOR^{12}$, $PO_3R^{13}R^{14}$, C_{1-6} -алканойл, C_{1-6} -алканойлокси, в случае необходимости замещенный C_{1-4} -алкокси или фенилом, C_{2-6} -алкинил, в случае необходимо-

сти замещенный C_{1-4} -алкокси или фенилом, C_{2-6} -алкенил, в случае необходимости замещенный галогеном, гидрокси, C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -тиоалкилом, $NR^{10}-R^{11}C_{1-6}$ -алкил, C_{3-7} -циклоалкил или в случае необходимости замещенный арильный или гетероарильный радикал,

R^8 и R^9 , одинаковые или различные, обозначают водород, C_{1-6} -алкил или группу $-CO-C_{1-6}$ -алкил,

R^{10} и R^{11} , одинаковые или различные, обозначают водород, C_{1-6} -алкил или C_{1-6} -алканойл или вместе с атомом азота образуют 5-7-членный насыщенный гетероцикл, который может содержать дополнительно атом кислорода, серы или азота и быть замещенным,

R^{12} , R^{13} , R^{14} одинаковы или различны и обозначают H или C_{1-6} -алкил,

X обозначает водород или галоген,

Y обозначает C_{1-6} -алкокси или X и Y вместе обозначают $-O-(CH_2)_n-O-$, n равно 1, 2 или 3 и

A вместе с азотом образует насыщенный или ненасыщенный пятичленный гетероцикл, который может содержать 1-3 атома азота и/или один атом кислорода, и/или одну или две карбонильные группы, или их изомерам или физиологически переносимым солям

Под алкилом следует понимать неразветвленный или разветвленный алкильный радикал, такой как, например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, пен-тил, изопентил или гексил

R^3 и R^4 в значении C_{2-6} -алкенила содержат, по меньшей мере, одну двойную связь и представляют собой, например, винил, пропенил, бутен-1-ил, изобутенил, пентен-1-ил, 2,2-диметилбутен-1-ил, 3-метилбутен-1-ил, гексен-1-ил Если R^3 или R^4 обозначает C_{2-6} -алкинил, то присутствует, по

меньшей мере, одна тройная связь, как, например, в радикалах этинил, пропинил, бутин-1-ил, пентин-1-ил, пентин-2-ил, 3-метилбутин-1-ил, гексин-1-ил. Алкенильный и алкинильный радикалы могут быть замещенными, например, C_{14} -алкокси или фенилом, который может быть замещен галогеном. При наличии галогенированного алкильного радикала он может один раз или несколько раз галогенированным или пергалогенированным, как, например, CF_3 .

Под галогеном следует понимать, смотря по обстоятельствам, фтор, хлор, бром или иод.

Арильный или гетероарильный остаток R^3 и R^4 может быть одинаково или различно моно-, ди- или тризамещенным галогеном, C_{14} -алкокси или C_{14} -алкилом.

Арильный и гетероарильный радикалы могут присутствовать в виде моно- или бицикла и содержать 5-12 атомов в цикле, предпочтительно 5-9 атомов в цикле, как, например, фенил, бифенил, нафтил, инденил в качестве арильного радикала и тиенил, фурил, пиранил, пирролил, пиазолил, пиридил, пиридинил, пиридазинил, оксазолил, изооксазолил, тиазолил, изотиазолил, 1,3,4-оксадиазол-2-ил, 1,2,4-оксадиазол-5-ил, 1,2,4-оксадиазол-3-ил, хинолил, изохинолил, бензо[1]тиенил, бензофуранил в качестве гетероарильного радикала с 1-3 гетероатомами, такими как сера, кислород и/или азот. В качестве предпочтительных можно было бы назвать 2-тиенил, 3-тиенил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил и фенил.

Под циклоалкилом имеют в виду, смотря по обстоятельствам, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил, в частности, C_{3-5} -циклоалкил.

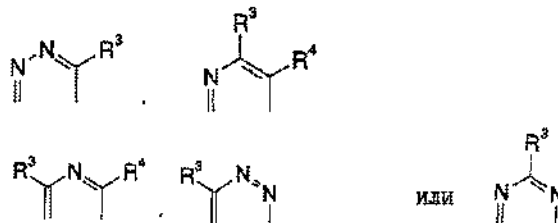
В качестве алканойльных радикалов пригодны, смотря по обстоятельствам, неразветвленные или разветвленные алифатические остатки карбоновых кислот, такие как формил, ацетил, пропионил, бутаноил, изопропилкарбонил, капроил, валериол, триметилацетил и др.

Если R^{10} и R^{11} вместе с атомом азота образуют гетероцикл, то в качестве примеров могут быть названы пиперидин, пирролидин, тиоморфолин, гексагидроазепин, морфолин, пиперазин, имидазолин, гексагидродиазепин. Если гетероцикл является замещенным, то может 1-2 раза присутствовать заместитель, например, как в случае N-метилпиперазина, N-фенилпиперазина, 2,6-диметилморфолина.

Если A образует вместе с атомом азота насыщенный гетероцикл, то он может быть замещен по атомам углерода или по дополнительному атому азота. В этом случае A обозначает, например, C_3 -алкилен, который может быть замещен R^3 и R^4 и у которого 1, 2 или 3 алкиленовых группы могут быть заменены кислородом, карбонилем или $-NR^3$, как например, $-(CH_2)_3-CH_2-NR^3-CH_2-$, CH_2-O-CH_2- , $CH_2-O-CO-$, $-CH_2NR^3-CO-$, $-CO-NR^3-CO-$ или $CH_2-O-CR^3R^4$, причем карбонильная группа связана с атомом азота бензодиазепина и R^3 и R^4 предпочтительно обозначают C_{14} -алкил. Эти соединения формулы I содержат хиральный центр в 4-положении 2,3-бензодиазепинового остатка и могут существовать в виде рацемата или оптических

изомеров.

Если A образует вместе с атомом азота ненасыщенный 5-членный гетероцикл, то в 4-положении 2,3-бензодиазепинового остатка нет хирального атома углерода, но присутствует экзоциклическая двойная связь. Ненасыщенный 5-членный гетероцикл может быть частично ненасыщенным или ароматическим. Предпочтительны гетероароматы с 1-3 атомами азота, где A имеет, например, следующее значение



Физиологически переносимые соли образуются из неорганических и органических кислот. Пригодны такие неорганические кислоты, как, например, галогеноводородные кислоты, такие как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота, или органические кислоты, такие как, например, алифатические или ароматические моно- или дикарбоновые кислоты, такие как муравьиная кислота, уксусная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, янтарная кислота, молочная кислота, винная кислота, лимонная кислота, щавелевая кислота, глиоксиловая кислота или сульфоновые кислоты, например, C_{14} -алкилсульфоновые кислоты, такие как метансульфоновая кислота, или необязательно замещенные галогеном или C_{14} -алкилом бензолсульфоновые кислоты, такие как п-толуолсульфокислота.

Соединения формулы I включают также все возможные стереоизомеры и их смеси, такие как диастереомеры, рацематы и энантиомеры.

Предпочтительны соединения общей формулы I, где R^2 обозначает водород.

Соединения общей формулы I, а также их физиологически переносимые соли благодаря их неконкурентному ингибированию AMPA-рецепторов применимы в качестве лекарственных средств. Благодаря своему действию соединения данного изобретения пригодны для лечения заболеваний, которые обусловлены гиперактивностью возбуждающих аминокислот, таких как, например, глутамат или аспартат. Поскольку новые соединения действуют как неконкурентные антагонисты возбуждающих аминокислот, они пригодны, в частности, для лечения таких заболеваний, которые опосредованы рецепторами возбуждающих аминокислот, в частности, AMPA-рецептором.

Фармакологическую эффективность соединений формулы I определяли при помощи описанных ниже тестов.

Самцов мышей NMRI с весом 18-22 г содержали при контролируемых условиях (6^{00} - 18^{00} часов свет/темнота, при свободном доступе к корму и воде) и распределение на группы рандомизировали. Группы состояли из 5-16 животных. Наблюдение животных проводили между 6^{00} и

13⁰⁰ч

АМРА вводили инъекцией в левый желудочек мозга свободно подвижных мышей. Аппликатор состоял из полой иглы с приспособлением из нержавеющей стали, которое ограничивало глубину инъекции до 3,2 мм. Аппликатор был подключен к инъекционному насосу. Инъекционную иглу вводили перпендикулярно поверхности черепа согласно координатам Montemurro и Dukelow. Животных наблюдали до возникновения клонических или тонических судорог до 180 секунд. Клонические движения, которые продолжались более 5 секунд, считались судорогами. Начало клонических судорог использовали в качестве конечной точки для определения порога судорог. Дозу, которая необходима для повышения или понижения порога судорог на 50% (THRD₅₀), определяли в 4-5 экспериментах THRD₅₀ и доверительную границу определяли регрессионным анализом.

Результаты этого опыта показывают, что соединение формулы I и его кислотно-аддитивные соли влияют на функциональные нарушения АМРА-рецепторов. Поэтому они пригодны для приготовления лекарственных средств для симптоматического и профилактического лечения заболеваний, которые обусловлены изменением функции комплексов АМРА-рецептор.

Лечение соединениями данного изобретения тормозит или замедляет возникающие вследствие заболевания клеточные повреждения и функциональные нарушения и уменьшает возникающие вследствие этого симптомы.

Согласно изобретению, эти соединения применяются для лечения неврологических и психиатрических расстройств, которые провоцируются избыточной стимуляцией АМРА-рецепторов. К неврологическим заболеваниям, которые можно лечить функционально и профилактически, относятся, например, нейродегенеративные нарушения, такие как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, Хорея Хантингтона, амиотрофический боковой склероз и оливоденто-мозжечковая дегенерация. Согласно изобретению, эти соединения могут применяться для предупреждения постишемической гибели клеток, гибели клеток после травмы мозга, при ударе (инсульте), гипоксии, кислородной недостаточности и гипогликемии и для лечения старческой деменции, деменции при СПИДе, неврологических симптомов, которые связаны с ВИЧ-инфекциями, мультиинфарктной деменции, а также эпилепсии и мышечных спазмов. К психиатрическим заболеваниям относятся фобии, шизофрения, мигрень, болевые состояния, а также нарушения сна и симптомы отмены после злоупотребления наркотическими веществами, например, при отмене алкоголя, кокаина, бензодиазепинов или опиатов. Кроме того, эти соединения могут найти применение в предупреждении развития привыкания во время долгосрочного лечения седативными лекарственными средствами, такими как, например, бензодиазепины, барбитураты и морфин. Кроме того, эти соединения могут использоваться в качестве анестезирующих средств (наркоза), обезболивающих средств и противорвотных средств.

Для применения соединений данного изобре-

тения в качестве лекарственных средств их готовят в форме фармацевтического препарата, который наряду с активным веществом в эффективном количестве содержит пригодные для энтерального или парентерального введения фармацевтические органические или неорганические носители, как например, воду, желатин, гуммиарабик, молочный сахар, крахмал, стеарат магния, тальк, растительные масла, полиалкиленгликоли и т.д. Фармацевтические препараты могут быть в твердой форме, например, в виде таблеток, драже, суппозиториях, капсул, или в жидкой форме, например, в виде растворов, суспензий или эмульсий. Кроме этого, они необязательно содержат вспомогательные вещества, такие как консерванты, стабилизаторы, смачивающие вещества или эмульгаторы, соли для изменения осмотического давления или буферы.

Для парентерального применения особенно пригодны инъекционные растворы или суспензии, в частности, водные растворы активных соединений в полигидроксиэтоксипированном касторовом масле.

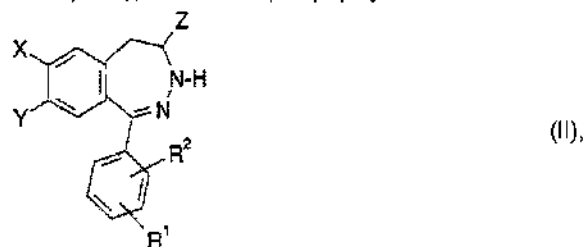
В качестве системы носителей могут также использоваться поверхностно-активные добавки, такие как соли желчных кислот или животные или растительные фосфолипиды, а также их смеси, а также липосомы или их компоненты.

Для перорального применения особенно пригодны таблетки, драже или капсулы с тальком и/или углеводородным носителем или связующим, таким, как например, лактоза, кукурузный или картофельный крахмал. Соединения могут применяться также в жидкой форме, например, в виде сока, к которому необязательно добавляют подслащающее вещество.

Дозирование активного вещества может варьироваться в зависимости от способа введения, возраста и веса пациента, типа и тяжести заболевания, подвергаемого лечению, и подобных факторов. Суточная доза составляет 0,5-1000 мг, предпочтительно 50-200 мг, причем эта доза может предоставляться в виде отдельной однократной дозы, или может быть разделена на две или несколько доз в день.

Получение соединений согласно данному изобретению осуществляется, например, таким образом, что

а) соединение общей формулы II



где

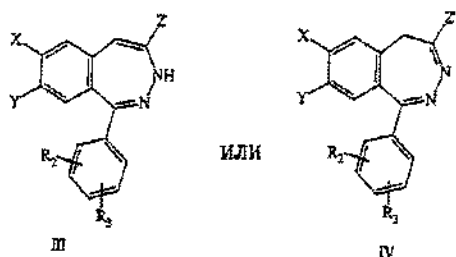
R¹, R², X и Y имеют указанное выше значение, циклизуют путем взаимодействия

α) Z – COOC₁₋₈-алкил с R³-N=C=O до получения соединений с A в значении –CO-NR³-CO-

β) Z – CH₂OH или –CH₂NHR³ с фосгеном до получения соединений с A в значении –CH₂-O-CO- или –CH₂-NR³-CO-

γ) Z - $-\text{CH}_2\text{OH}$ с $\text{R}^3\text{-CO-R}^4$ до получения соединений с A в значении $-\text{CH}_2\text{O-CR}^3\text{R}^4$, где R^3 и R^4 имеют указанное выше значение,

б) соединение формулы III или IV



где R^1 , R^2 , X и Y имеют указанное выше значение, циклизуют путем взаимодействия

α) $\text{Z}' = -\text{CH}=\text{CH}-\text{COOC}_{1-6}\text{-алкил}$ с борантриметиламиновым комплексом и бортрифторидэфиром до получения соединений с A в значении $-(\text{CH}_2)_3-$ и $(\text{CH}_2)_2\text{-CO-}$

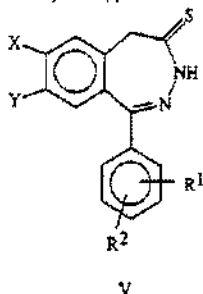
β) $\text{Z}' = -\text{CH}=\text{N-NH}_2$ в присутствии сульфата меди до получения соединений с A в значении $-\text{CH}=\text{N}-\text{N}-$

γ) $\text{Z}' = -\text{S-C}_{1-4}\text{-алкил}$ с гидразингидратом и ангидридами кислот или гидразидами кислот до получения соединений с A в значении $=\text{N-N}=\text{CR}^3-$

δ) $\text{Z}' = -\text{S-C}_{1-4}\text{-алкил}$ с α-аминоацетальдами до получения соединений с A в значении $=\text{N-CR}^3=\text{CR}^4-$

ε) $\text{Z}' = \text{CH}_2\text{OH}$ переводят в CH_2NH_2 , ацилируют и циклизуют до получения соединений с A в значении $=\text{CH-N}=\text{CR}^3-$,

с) соединение формулы V,



где R^1 , R^2 , X и Y имеют указанное выше значение, подвергают взаимодействию с α-аминокислотами, α-аминокетонами, $\text{H}_2\text{N-CH}_2\text{C(R}^3\text{)=C(R}^3\text{)-R}^4$ или аммиаком и α-галогенкетонами и затем, если желательно, нитрогруппу R^1 и/или R^2 восстанавливают, аминогруппу ацилируют или алкилируют или переводят в галоген или гидрокси или циано-группу или дезаминируют или X одновременно с восстановлением нитрогруппы или после этого дегалогенируют или водород замещают галогеном или галоген заменяют другим галогеном, $-\text{PO}_3\text{R}^{13}\text{R}^{14}$, цианогруппой, $\text{C}_{1-6}\text{-алканоилом}$, $\text{C}_{1-6}\text{-алканоилом}$, гидрокси, необязательно замещенным $\text{C}_{2-6}\text{-алкинилом}$, необязательно замещенным $\text{C}_{2-6}\text{-алкенилом}$, необязательно замещенным $\text{C}_{2-6}\text{-алкилом}$, $\text{C}_{1-6}\text{-алкокси}$, CF_3 , $\text{C}_{1-6}\text{-тиоалкилом}$, COOR^{12} или Y перэтерифицируют или изомеры разделяют или образуют соли

Присоединение конденсацией гетероцикла осуществляют целенаправленно в 4-положении подходящим образом замещенных 2,3-бензодиазепинов

Взаимодействие алкильных радикалов, где Z = $-\text{COO-C}_{1-6}\text{-алкил}$, с $\text{R}^3\text{-N}=\text{C}=\text{O}$ в апротонных растворителях, таких как галогенированные углеводороды, при комнатной температуре или при повышенной температуре приводит к соединениям формулы I с A в значении $-\text{CO-NR}^3\text{-CO-}$. Если соединения формулы II, где Z = $-\text{CH}_2\text{OH}$ или $-\text{CH}_2\text{-NHR}^3$, подвергают взаимодействию с фосгеном в присутствии третичных аминов в инертных растворителях, в случае необходимости таких, как галогенированные углеводороды, получают соединения формулы I с A в значении $-\text{CH}_2\text{O-CO-}$ или $-\text{CH}_2\text{-NR}^3\text{-CO-}$

Если соединения формулы II, где Z = $-\text{CH}_2\text{OH}$, подвергают взаимодействию с карбонильными соединениями в присутствии кислот, таких как соляная кислота, получают в качестве продукта циклизации соединения формулы I, где A обозначает $-\text{CH}_2\text{O-CR}^3\text{R}^4$

Если 2,3-бензодиазепин содержит в 4-положении формильную группу, то он может быть превращен, например, в реакции Виттига обычным путем в соединение формулы III, где Z' обозначает $\text{CH-CH-COO-C}_{1-6}\text{-алкил}$

При обработке полученного сложного эфира акриловой кислоты борантриметиламиновым комплексом и бортрифторидэфиром в галогенированном углеводороде, таком как дихлорметан, получают соединения формулы I с A = $-(\text{CH}_2)_3-$ и $(\text{CH}_2)_2\text{-CO-}$, которые могут быть разделены колонной хроматографией. При взаимодействии формилированного в 4-положении 2,3-бензодиазепина с гидразингидратом получают соответствующее производное гидразона, которое растворяют в полярном растворителе и смешивают с раствором сульфата меди в воде. Получают продукт циклизации соединений формулы I, где A обозначает $\text{CH-N}=\text{N}-$

При взаимодействии соединения формулы III или IV, где Z' обозначает $\text{C}_{1-4}\text{-алкил-S-}$, с гидразидами кислот в присутствии кислоты, например, сульфоновой кислоты, в органическом растворителе получают соединения формулы I, где A обозначает $-\text{N-N}=\text{CR}^3-$. Реакцию можно также проводить таким образом, что ажилтипроизводное нагревают в органическом растворителе с гидразингидратом и затем подвергают взаимодействию с ангидридом кислоты до получения желаемого продукта

При нагревании метилтиопроизводного бензодиазепина с α-аминоацетальдами $\text{H}_2\text{N-CR}^3\text{H-CH(O-алкил)}_2$, $\text{H}_2\text{N-CH}_2\text{CR}^4\text{-(O-алкил)}_2$ или $\text{H}_2\text{N-CR}^3\text{H-CR}^4\text{-(O-алкил)}_2$ в присутствии кислоты, такой как п-толуолсульфокислота, получают соединения формулы I с A в значении $=\text{N-CR}^3\text{CH-}$, $=\text{N-CH-CR}^4\text{-}$ или $=\text{N-CR}^3=\text{CR}^4-$

Те же самые соединения формулы I могут быть получены путем взаимодействия соединения формулы V с соответствующим α-аминоацетальдом $\text{NH}_2\text{CHR}^3\text{-CR}^4\text{(Oalk)}_2$ в случае необходимости в растворителях, таких как Cellosolv®, путем пропускания инертного газа, такого, как например, аргон или азот, для удаления сероводорода или в присутствии улавливателей серы, таких, как например, оксид ртути. Под радикалом (Oalk)₂ следует понимать открытые или - иногда более пред-

почтительно -также циклические ацетали или кетали. Соединения формулы I могут быть также получены согласно известному в литературе способу путем взаимодействия соединений формулы V с пропаргиламинами $H_2N-CH_2-C\equiv CR^3$ (Eur J Med Chem 30, 429 (1995) или Ann Chem 1987, (2), 103).

Соединения формулы I получают также взаимодействием соединения формулы V с аммиаком в растворителях, таких как метанол или Cellosolv®, в случае необходимости под давлением или при добавлении улавливателя серы, такого как трифлат серебра или оксид ртути, до получения соответствующего имина и затем подвергают взаимодействию с α -галогенкетонами.

Если Z' представляет собой группу CH_2OH , то можно перевести спирт известным способом путем взаимодействия, согласно Mitsunobu, в азид или фталимид. Азид может быть превращен согласно известным из литературы способам при помощи восстановителя или при помощи трифенилфосфина в амин. Фталимид может быть также превращен в амин обработкой гидразином. Ацилирование амина удается хлоридами или ангидридами кислот согласно известным способам. Последующая циклизация с оксихлоридом фосфора приводит к образованию соединений формулы I со значением $A = CH=N=CR^3$.

Восстановление в нитрогруппе проводят в полярных растворителях при комнатной температуре или при повышенной температуре. В качестве катализаторов для восстановления пригодны металлы, такие как никель Ренея, или благородные металлы, такие как палладий или платина или также гидроксид палладия, в случае необходимости на носителях. Вместо водорода могут известным образом использоваться также, например, формиат аммония, циклогексен или гидразин. В качестве восстановителя могут также применяться хлорид цинка-II или хлорид титана-III в виде комплексных гидридов металлов, необязательно в присутствии солей тяжелых металлов. В качестве восстановителя пригодны также железо. В этом случае реакцию проводят в присутствии кислоты, такой как уксусная кислота, или хлорида аммония, в случае необходимости при добавлении растворителя, такого, как например, вода или метанол.

Если желательно алкилирование аминокруппы, то ее можно алкилировать обычными способами, например, алкилгалогенидами, или по варианту Mitsunobu путем взаимодействия со спиртом в присутствии трифенилфосфина и эфира азodicарбоновой кислоты, или амин подвергают восстановительному аминированию альдегидами или кетонами, в случае необходимости друг за другом, с двумя различными карбонильными соединениями, причем получают смешанные производные [Литература, например, Verardo et al, Synthesis (1993), 121, Synthesis (1991), 447, Kawaguchi, Synthesis (1985), 701, Micovic et al, Synthesis (1991), 1043].

Ацилирование аминокруппы осуществляют обычным способом, например, галогенидом кислоты или ангидридом кислоты, в случае необходимости, в присутствии основания, такого как диметиламинопиридин, в растворителях, таких как

метилхлорид, тетрагидрофуран или пиридин, по варианту Шоттена-Баумана в водном растворе при слабощелочном pH или взаимодействием с ангидридом в уксусной кислоте.

Введение галогенов хлора, брома или йода через аминокруппу может осуществляться, например, по Сандмееру, взаимодействием солей диазония, образующихся промежуточно с нитритами, с хлоридом меди (I) или бромидом меди (I) в присутствии соответствующей кислоты, такой как соляная кислота или бромистоводородная кислота, или с йодидом калия. Вместо солей диазония могут иногда также использоваться триазены. При использовании органического эфира азотистой кислоты могут быть также введены галогены, например, добавлением метилениодида или тетрабромметана в растворителе, таком, как например, диметилформамид. Удаление аминокруппы может быть осуществлено либо взаимодействием с органическим эфиром азотистой кислоты в тетрагидрофуране, либо с фосфористой кислотой, в случае необходимости, при добавлении оксида меди (I).

Введение фтора удается, например, при помощи реакции Бальца-Шиманна тетрафторбората диазония или по J Fluor Chem 76, 1996, 59-62 посредством диазотирования в присутствии HF x пиридина и последующего выпаривания, в случае необходимости, в присутствии источника ионов фторида, такого, как например, фторид тетрабутиламмония.

Замену аминокруппы гидроксигруппой проводят согласно известным из литературы способам, предпочтительно, переводением в триазен и последующей обработкой сильноокислым ионообменником (согласно Tetr Letters 1990, 4409).

Введение галогенов в аннелированное кольцо проводят согласно известным из литературы способам, например, взаимодействием с N-бром- или N-йодсукцинимидом в полярных растворителях, таких как тетрагидрофуран, ацетонитрил или диметилформамид, или также взаимодействием с йодистой кислотой и йодом по Lieb Ann Chem 634, 84, (1960).

Обмен галогена в аннелированном кольце осуществляют согласно известным в литературе способам, в случае необходимости, при катализе тяжелыми металлами, например, соединениями палладия (II) или палладия (0) при помощи опово-органических или борорганических соединений, C_{2-6} -алкина, C_{2-6} -алкена, ди- или моноалкилфосфита, цианида в растворителях, таких как толуол, тетрагидрофуран или диметилформамид (M Kosugi et al, Chem Lett 7, 1225, 1984). Иногда необходимо добавлять основание, такое как триэтиламин или карбонат натрия, и иногда сокатализатор, такой, как например, йодид меди (I).

Галоген, такой как бром или йод, может также подвергаться взаимодействию с солями меди, такими как цианид меди (I) (введение нитрильной группы), ацетат меди (введение алканоилоксигруппы), алкоголят натрия в присутствии йодида меди (I) (введение алкоксигруппы) или смесь йодида меди (I) и трифторацетата натрия (введение трифторметильной группы).

Галоген можно также подвергать, например,

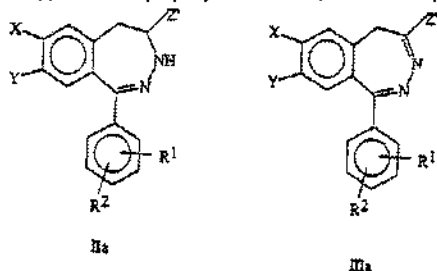
взаимодействию с бутиллитием при температурах от 0°C до -78°C в растворителях, таких как эфир или тетрагидрофуран, при добавлении, в случае необходимости, комплексообразующих агентов, таких как тетраметилэтилендиамин, а также обмену галогена на металл, и затем известным из литературы образом улавливать электрофильными соединениями, такими, как например, диметилформамид, алкилгалогениды, такие как иодиды или хлориды, или альдегиды

Смеси изомеров могут быть разделены на энантиомеры обычными способами, такими, как например, кристаллизация, хроматография или солеобразование

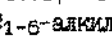
Получение солей осуществляют обычным образом путем смешивания раствора соединения формулы I с эквивалентным количеством или с избытком кислоты, которая, в случае необходимости, находится в растворе, и отделения осадка или обработки раствора обычным образом

Если получение исходных соединений не описано, они являются известными или аналогичными известным соединениям

Данное изобретение включает в себя также соединения формул IIa и IIIa, их изомеры и соли



где
R¹, R², X и Y имеют указанное выше значение

и
Z' обозначает -CH₂OH, -OH, -COO-C₁₋₆-алкил, CH₂NHR³, , и R³ имеет указанное выше значение, которые представляют собой ценные промежуточные продукты для получения фармакологически эффективных соединений. Превращение этих промежуточных соединений в активные вещества происходит согласно вышеописанным способам

Получение промежуточных продуктов осуществляют согласно известным и описанным здесь способам. Если 2,3-бензодиазепин содержит в положении 4 метильную группу, она может быть окислена до формила, например, при помощи SeO₂. Если желательна, формильная группа может быть восстановлена до -CH₂OH или окислена до карбоксильной группы, которая может быть затем этерифицирована, или формильная группа может быть превращена в CH₂NHR³ или подвергнута реакции Виттига

Нижеследующие примеры приведены для разъяснения способа данного изобретения

Получение исходных соединений

I)

8-гидроксиметил-7-метилкарбамоил-5-(4-нитрофенил)-8,9-дигидро-7Н-1,3-диоксо[4,5-г][2,3]бензодиазепин

А 8-формил-5-(4-нитрофенил)-9Н-1,3-

диоксо[4,5-г][2,3]бензодиазепин

1,0г (3,1ммоль) 8-метил-5-(4-нитрофенил)-9Н-1,3-диоксо[4,5-г][2,3]бензодиазепина (French Patent №2566774) растворяют при 90°C в 15мл ДМФ. Добавляют 0,38г (3,4ммоль) SeO₂ и перемешивают в течение 40 минут при 90°C. После отфильтровывания твердых веществ продукт осаждают 100мл воды, неочищенный продукт отфильтровывают, промывают водой и сушат. Получают 1,04г соединения. После очистки колоночной хроматографией (силикагель, элюент бензол/этилацетат 20/1) и последующего суспендирования кристаллического соединения в этаноле получают 0,52г (50%) продукта. Точка плавления 228-230°C (разложение)

В 8-гидроксиметил-5-(4-нитрофенил)-8,9-дигидро-7Н-1,3-диоксо[4,5-г][2,3]бензодиазепин

Суспензию 7,0г (20,7ммоль) полученного согласно стадии А альдегида в 420мл этанола охлаждают при перемешивании до 20°C и смешивают с 7,84г (0,21ммоль) NaBH₄. Реакционную смесь нагревают в течение 1 часа до кипения, затем смешивают с активированным углем и проводят фильтрование при нагревании. Растворитель удаляют, остаток помещают в дихлорметан, обрабатывают и получают 6,37г (90%) неочищенного продукта, который очищают колоночной хроматографией на силикагеле со смесью бензол/этилацетат 1/1 в качестве элюента. Получают 5,48г (77%) чистого продукта с точкой плавления 132-134°C

С 8-гидроксиметил-7-метилкарбамоил-5-(4-нитрофенил)-8,9-дигидро-7Н-1,3-диоксо[4,5-г][2,3]бензодиазепин

1,0г (2,9ммоль) полученного согласно стадии В спирта растворяют в 40мл дихлорметана и смешивают с 0,5мл (8,8ммоль) метилизоцианата. Раствор оставляют стоять в течение 3 дней при комнатной температуре и затем концентрируют. Кристаллический остаток суспендируют в 10мл этанола и нагревают до кипения. Получают 1,02г (87%) желтого продукта с точкой плавления 242-243°C (разложение)

II)

5-(4-аминофенил)-8-гидроксиметил-7-метилкарбамоил-8,9-дигидро-7Н-1,3-диоксо[4,5-г][2,3]бензодиазепин

Суспензию 1,02г (2,56ммоль) 8-гидроксиметил-7-метилкарбамоил-5-(4-нитрофенил)-8,9-дигидро-7Н-1,3-диоксо[4,5-г][2,3]бензодиазепина (Стадия С) в 40мл этанола смешивают при перемешивании с 0,45мл (9ммоль) 98% гидразингидрата и катализатором Ренея (RaNi). Спустя 30 минут катализатор отфильтровывают и раствор концентрируют. Остаток перекристаллизовывают в этаноле и получают 0,83г (88%) продукта с точкой плавления 136-138°C

III)

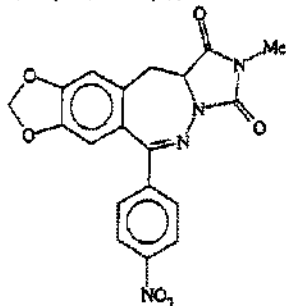
8-гидроксиметил-5-(4-нитрофенил)-9Н-1,3-диоксо[4,5-г][2,3]бензодиазепин

2,5г (7,41ммоль) 8-формил-5-(4-нитрофенил)-9Н-1,3-диоксо[4,5-г][2,3]бензодиазепина (I, Стадия А) суспендируют в смеси ТГФ/вода 1/1 и при перемешивании и охлаждении до 20°C смешивают с 0,14г (3,7ммоль) борната натрия. Спустя 45

минут раствор фильтруют и из фильтрата осаждают неочищенный продукт 130мл воды. Получают 2,35г продукта, который перекристаллизовывают из смеси 6,3мл диметилформамида и 1,3мл воды. Получают 1,97г (78%) соединения заголовка с точкой плавления 175°C (разложение).

Пример 1

9-метил-5-(4-нитрофенил)-11Н-1,3-диоксо[4,5-н]имидазо[3,4-с][2,3]бензодиазепин-8,10(9Н,10аН)-дион



A

5-(4-нитрофенил)-9Н-[1,3]-диоксо[4,5-н][2,3]бензодиазепин-8-карбоновая кислота

К раствору 3,0г AgNO_3 в воде (50мл) добавляют 42мл 4% раствора NaOH . К гетерогенной смеси медленно добавляют раствор 3,0г 8-формил-5-(4-нитрофенил)-9Н-1,3-диоксо[4,5-н][2,3]бензодиазепина в 120мл диоксана и реакционную смесь перемешивают в течение 30 минут при 25°C. После добавления активированного угля смесь фильтруют, фильтрат концентрируют в вакууме при 50-60°C, полученную суспензию разбавляют водой и охлаждают. После выдерживания в течение ночи ее отфильтровывают, осадок промывают 2 x 10мл ледяной воды и получают 1,94г натриевой соли, которую растворяют в горячей воде и после охлаждения подкисляют 1мл уксусной кислоты. После фильтрования и промывания водой получают 1,66г (53%) продукта с точкой плавления 196-198°C (разложение).

B

8-(метоксикарбонил)-5-(4-нитрофенил)-9Н-1,3-диоксо[4,5-н][2,3]бензодиазепин

8,0г (22,0ммоль) полученного согласно стадии А соединения суспендируют в 390мл метанола и после добавления 4,2мл (34,4ммоль) бортрифторидэфирата смесь нагревают в течение 3 часов с обратным холодильником. Растворитель сливают, остаток помещают в дихлорметан и 100мл 10% раствора Na_2CO_3 и перемешивают в течение 30 минут. Полученный после обработки (здесь и в последующих примерах "обработка" означает органическую фазу промывают водой, фильтруют и концентрируют) неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией (силикагель, элюент бензол/этилацетат 20/1) и получают 3,86г (46%) соединения, указанного в заголовке, с точкой плавления 235-238°C (разложение).

C

8-(метоксикарбонил)-5-(4-нитрофенил)-8,9-дигидро-7Н-1,3-диоксо[4,5-н][2,3]бензодиазепин

Суспензию 2,94г (8,0ммоль) полученного согласно стадии В соединения в 30мл дихлорметана соединяют при перемешивании с 15мл трифто-

руксусной кислоты. Добавляют 6,3мл (40ммоль) триэтилсилана и перемешивают в течение 24 часов при комнатной температуре. Затем смешивают с 30мл дихлорметана и при перемешивании и охлаждении ледяной водой добавляют раствор 12,3г Na_2CO_3 в 60мл воды. Полученный после обработки остаток обрабатывают 20мл метанола и получают 2,85г (96%) соединения, указанного в заголовке, с точкой плавления 161-164°C.

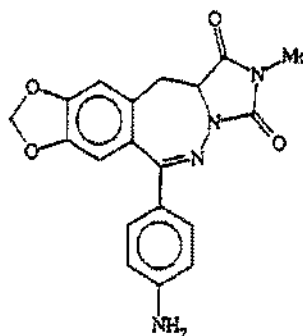
D

9-метил-5-(4-нитрофенил)-11Н-1,3-диоксо[4,5-н]имидазо[3,4-с][2,3]бензодиазепин-8,10(9Н,10аН)-дион

0,85г (2,3ммоль) полученного согласно стадии С соединения растворяют в 30мл дихлорметана и дают реагировать в течение 3 недель при комнатной температуре с 1,0мл (17,5ммоль) метилизотиоцианата. Растворитель сливают и остаток очищают кипячением с метанолом. После отсасывания получают 0,77г (84%) продукта с точкой плавления 242-244°C (разложение).

Пример 2

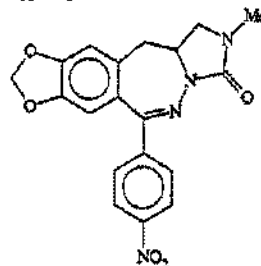
5-(4-аминофенил)-9-метил-11Н-1,3-диоксо[4,5-н]имидазо[3,4-с][2,3]бензодиазепин-8,10(9Н,10аН)-дион



0,61г (1,55ммоль) полученного согласно Примеру 1 нитросоединения восстанавливают смесью RaNi /гидразингидрат в смеси дихлорметан/метанол 2/1. Катализатор отфильтровывают, раствор концентрируют, кристаллический остаток промывают водой и получают 0,54г (54%) целевого соединения с точкой плавления > 270°C (разложение).

Пример 3

9-метил-5-(4-нитрофенил)-9,10,10а,11-тетрагидро-8Н-1,3-диоксо[4,5-н]имидазо[3,4-с][2,3]бензодиазепин-8-он



A

8-[(метилимино)метил]-5-(4-нитрофенил)-9Н-1,3-диоксо[4,5-н][2,3]бензодиазепин

2,0г (5,9ммоль) 8-формил-5-(4-нитрофенил)-9Н-1,3-диоксо[4,5-н][2,3]бензодиазепина растворяют в 100мл смеси дихлорметан-метанол 1/1, смешивают с 40мл 33% раствора метиламина в

этанол и выдерживают в течение 24 часов при комнатной температуре. Затем растворитель сливают и остаток кипятят с 25мл этанола. После фильтрования получают 1,95г (93%) целевого соединения с точкой плавления 245-247°C (разложение).

В

5,5г (15,7ммоль) полученного согласно стадии А имина суспендируют в 800мл этанола и соединяют порциями при перемешивании с 26мл концентрированной HCl. К полученному раствору добавляют 13,6г (0,36ммоль) NaBH₄ на протяжении 1 часа небольшими порциями. Смесь перемешивают в течение 30 минут, фильтруют, концентрируют фильтрат и очищают остаток колоночной хроматографией с метанолом в качестве элюента. Получают 3,67г (66%) 8-[(метилимино)метил]-5-(4-нитрофенил)-9Н-1,3-диоксо[4,5-г][2,3]бензодиазепина с точкой плавления 110-112°C.

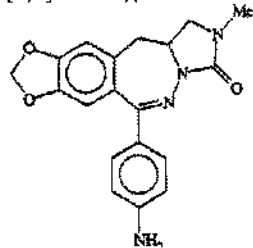
С

9-метил-5-(4-нитрофенил)-9,10,10а,11-тетрагидро-8Н-1,3-диоксо[4,5-г]имидазо[3,4-с][2,3]бензодиазепин-8-он

К охлаждаемому и перемешиваемому раствору 1,05г (3,0ммоль) метиламинометильного соединения, полученного на стадии В, и 0,99мл (7,2ммоль) триэтиламина в 15мл дихлорметана добавляют по каплям 2,26мл (3,6ммоль) 15,6% раствора фосгена в толуоле. Смесь перемешивают в течение 2 часов и концентрируют досуха. Остаток обрабатывают водой и получают 1,08г неочищенного продукта, который очищают кипячением в 10мл этанола. После отсасывания получают 0,96г (84%) целевого соединения с точкой плавления 252-255°C.

Пример 4

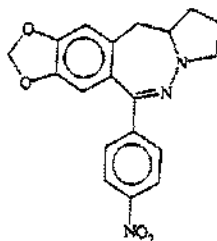
5-(4-аминофенил)-9-метил-9,10,10а,11-тетрагидро-8Н-1,3-диоксо[4,5-г]имидазо[3,4-с][2,3]бензодиазепин



0,38г (1,0ммоль) нитросоединения Примера 3 восстанавливают в 20мл метанола RanNi и гидразингидратом аналогично примеру 2. После кипячения с этанолом получают 0,25г (71%) целевого соединения с точкой плавления 280-289°C (разложение).

Пример 5

5-(4-нитрофенил)-9,10,10а,11-тетрагидро-8Н-1,3-диоксо[4,5-г]пирроло[1,2-с][2,3]бензодиазепин



А

Метил-3-[5-(4-нитрофенил)-9Н-1,3-диоксо[4,5-г][2,3]-бензодиазепин-8-ил]-пропенонат

К раствору 4,0г (11,8ммоль) 8-формил-5-(4-нитрофенил)-9Н-1,3-диоксо[4,5-г][2,3]бензодиазепина в 200мл смеси дихлорметана и метанола 1:1 добавляют последовательно при перемешивании 1,9мл (13,6ммоль) триэтиламина и 5,64г (13,6ммоль) бромид метоксикарбонилметилтрифенилфосфония. После 2 часов при комнатной температуре растворитель суспензии удаляют, остаток суспендируют в 70мл этанола и фильтруют. После трехкратного промывания 10мл этанола и трехкратного промывания 50мл воды и последующего высушивания отобранных твердых веществ получают 4,44г (95%) метил-3-[5-(4-нитрофенил)-9Н-1,3-диоксо[4,5-г][2,3]бензодиазепин-8-ил]-пропеноната с точкой плавления > 260°C.

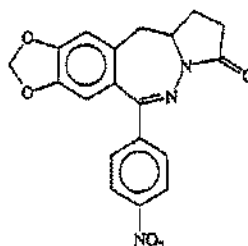
В

5-(4-нитрофенил)-9,10,10а,11-тетрагидро-8Н-1,3-диоксо[4,5-г]пирроло[1,2-с][2,3]бензодиазепин

К суспензии 9,0г (22,9ммоль) полученного согласно стадии А соединения в сухом дихлорметане (660мл) добавляют 2,22г (30,4ммоль) боран-триметиламинового комплекса и при сильном перемешивании добавляют по каплям 5,0мл (40,8ммоль) бортрифторидэфирата. После перемешивания в течение ночи смесь соединяют с 300мл 10% раствора Na₂CO₃, отделяют органическую фазу и обрабатывают обычным образом. Остаток очищают колоночной хроматографией (силикагель, элюент бензол/этилацетат 4/0,5). Получают 0,72г (9%) целевого соединения с точкой плавления 170-172°C (разложение).

Пример 6

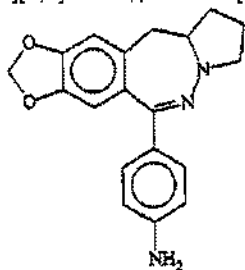
5-(4-нитрофенил)-9,10,10а,11-тетрагидро-8Н-1,3-диоксо[4,5-г]пирроло[1,2-с][2,3]бензодиазепин[4,5-г]8-он



При хроматографировании полученного согласно Примеру 5 неочищенного продукта на силикагеле с полярной смесью этилацетат/бензол 4/1 в качестве элюента получают 1,26г (15%) целевого соединения с точкой плавления 251-253°C (разложение).

Пример 7

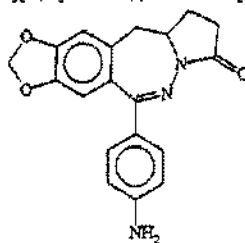
5-(4-аминофенил)-9, 10, 10а, 11-тетрагидро-8Н-1,3-диоксо[4,5-*h*]пирропо[1,2-*c*][2,3]бензодиазепин[4,5-*h*]8-он



0,68г (1,94ммоль) нитросоединения Примера 5 восстанавливают в метаноле смесью $RaNi$ /гидразингидрат аналогично Примеру 2. Получают после перекристаллизации из смеси 50% этанол/вода 0,48г (77%) целевого соединения с точкой плавления 153-155°C

Пример 8

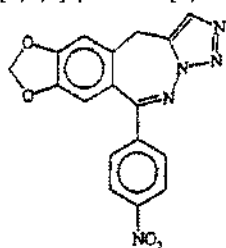
5-(4-нитрофенил)-9, 10, 10а, 11-тетрагидро-8Н-1,3-диоксо[4,5-*h*]пирропо[1,2-*c*][2,3]бензодиазепин[4,5-*h*]8-он



Полученное согласно примеру 6 соединение восстанавливают в смеси дихлорметан/метанол 1:1 при помощи смеси $RaNi$ /гидразингидрат аналогично примеру 2. После перекристаллизации из этанола получают 0,8г (80%) целевого соединения с точкой плавления 291-292°C (разложение)

Пример 9

5-(4-нитрофенил)-11Н-1,3-диоксо[4,5-*i*][1,2,3]триазоло[4,3-*c*][2,3]бензодиазепин



А

8-формил-5-(4-нитрофенил)-9Н-1,3-диоксо[4,5-*h*][2,3]бензодиазепин-гидразон

3,0г (8,9ммоль) 8-формил-4-(4-нитрофенил)-9Н-1,3-диоксо[4,5-*h*][2,3]бензодиазепина суспендируют в 18мл ДМФ и смешивают с 1,3мл (26,7ммоль) 98% гидразингидрата и нагревают в течение 1 часа до 110-120°C. После охлаждения до комнатной температуры смесь выливают в воду, отсасывают и остаток промывают водой и сушат. Этот неочищенный продукт перекристаллизовывают из смеси ДМФ-вода. Получают 2,51г (80%) целевого соединения с точкой плавления 221-223°C (разложение)

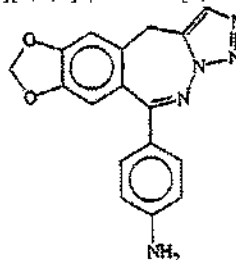
В

5-(4-нитрофенил)-11Н-1,3-диоксо[4,5-*i*][1,2,3]триазоло[4,3-*c*][2,3]бензодиазепин

2,0г (5,7ммоль) полученного согласно стадии А соединения растворяют при слабом нагревании в смеси ТГФ-метанол 1:1 и при перемешивании соединяют с раствором 7,0г $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ в 190мл воды. После 30 минут органический растворитель удаляют и остаток растворяют в хлороформе и воде. Органическую фазу отделяют, промывают водой, сушат и концентрируют. Получают после перекристаллизации из смеси ДМФ и воды 10:1 1,33г (67%) целевого соединения с точкой плавления 257-258°C (разложение)

Пример 10

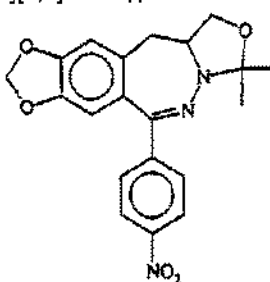
5-(4-аминофенил)-11Н-1,3-диоксо[4,5-*i*][1,2,3]триазоло[4,3-*c*][2,3]бензодиазепин



1,17г (3,35ммоль) нитросоединения примера 9 восстанавливают в 100мл смеси дихлорметан-метанол 1:1 смесью $RaNi$ /гидразингидрат аналогично примеру 2. Получают после кристаллизации из смеси ДМФ-вода (10:1) 0,8г (74%) целевого соединения с точкой плавления >260°C (разложение)

Пример 11

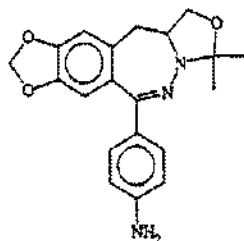
10а,11-дигидро-8,8-диметил-5-(4-нитрофенил)-10Н-1,3-диоксо[4,5-*h*]оксазо[3,4-*c*][2,3]бензодиазепин



1,87г (5,48ммоль) 8-гидроксиметил-5-(4-нитрофенил)-8,9-дигидро-7Н-1,3-диоксо[4,5-*h*][2,3]бензодиазепина растворяют в 25мл ацетона и смешивают с 0,54мл (6,67ммоль) 37% HCl . После 30 минут реакционную смесь охлаждают и гидрохлорид отфильтровывают. Суспензию в дихлорметане этой соли встряхивают с 20мл 8% раствора $NaHCO_3$ до растворения соли. Органическую фазу отделяют, промывают водой, сушат и концентрируют. Получают после перекристаллизации 1,7г (81%) целевого соединения с точкой плавления 171-173°C

Пример 12

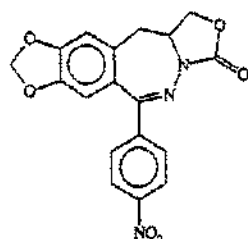
5-(4-аминофенил)-10а,11-дигидро-8,8-диметил-10Н-1,3-диоксо[4,5-*h*]оксазо[3,4-*c*][2,3]бензодиазепин



Аналогично примеру 2 получают из 1,7г (4,46ммоль) соединения примера 11 со смесью $RaNi$ /гидразингидрат в метаноле 1,2г (76%) целевого соединения с точкой плавления 133-135°C (этанол вода 1:1)

Пример 13

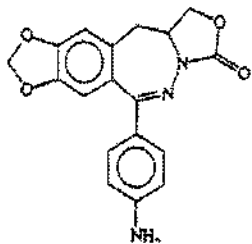
10а, 11-дигидро-5-(4-нитрофенил)-10Н-1,3-диоксо-по[4,5-*h*]оксазоло[3,4-*c*][2,3]бензодиазепин-8-он



При перемешивании и охлаждении раствор 1,0г (2,93ммоль) 8-гидроксиметил-5-(4-нитрофенил)-8,9-дигидро-7Н-1,3-диоксо[4,5-*h*][2,3]бензодиазепина соединяют последовательно с 0,98мл (7,03ммоль) триэтиламина и 2,23мл (3,5ммоль) 15,6% раствора фосгена в толуоле. Затем реакционную смесь нагревают в течение 3 часов при 25°C. Осадок неочищенного продукта отделяют, фильтрат концентрируют и остаток обрабатывают водой. Очищенные остатки кипятят с этанолом и получают после отсасывания 0,72г (67%) целевого соединения с точкой плавления >250°C (разложение).

Пример 14

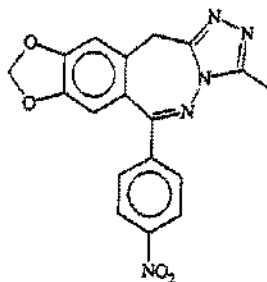
5-(4-аминофенил)-10а, 11-дигидро-10Н-1,3-диоксо[4,5-*h*]оксазоло[3,4-*c*][2,3]бензодиазепин-8-он



0,5г (1,36ммоль) полученного в Примере 13 нитросоединения восстанавливают в ДМФ со смесью $RaNi$ /гидразингидрат аналогично Примеру 2. Неочищенный продукт очищают в 4,5мл горячего этанола и получают 0,49г (85%) целевого соединения с точкой плавления 173-175°C.

Пример 15

5-(4-нитрофенил)-8-метил-11Н-1,3-диоксо[4,5-*h*][1,2,4]триазоло[4,3-*c*][2,3]бензодиазепин



А

5-(4-нитрофенил)-1,3-диоксо[4,5-*g*]-изохроман

36,0г (0,21ммоль) 2-(1,3-бензодиксо[5-ил]-этанол) подвергают взаимодействию с эквивалентным количеством 4-нитробензальдегида аналогично О А 105, 1986, 226357 и получают 50,7г (81%) целевого соединения с точкой плавления 149-150°C (этанол).

В

4,5-метилendioкси-2-(4-нитробензоил)-фенилуксусная кислота

10,0г (33,4ммоль) полученного согласно стадии А изохромана окисляют по Jones до целевого соединения (F. Gatta et al., Il Farmaco 40, 1985, 942-955). Выход 46%, точка плавления 237-239°C (Methylcellosolve®).

С

5-(4-нитрофенил)-7Н-1,3-диоксо[4,5-*h*][2,3]бензодиазепин-8(9Н)-он

5,0г (15,2ммоль) полученного согласно стадии В соединения в Methylcellosolve® при 110°C подвергают взаимодействию с 5,0мл 98% гидразингидрата в течение 2,5 часов. Растворитель удаляют в вакууме, остаток растворяют в дихлорметане (200мл) и 40% уксусной кислоте (20мл). Органическую фазу отделяют, промывают водой и сушат. Добавляют 4,0г (19,4ммоль) 1,3-дициклогексилкарбодиимида и выдерживают в течение ночи при комнатной температуре. Осадок отфильтровывают, фильтрат концентрируют. Оба твердые вещества нагревают с 60мл этанола и затем отсасывают. Получают 1,95г (39%) целевого соединения, точка плавления 292-294°C.

Д

5-(4-нитрофенил)-7Н-1,3-диоксо[4,5-*h*][2,3]бензодиазепин-8(9Н)-тион

6,5г (20,0ммоль) полученного согласно стадии С соединения и 7,6г (30,0ммоль) пентасульфида фосфора нагревают в 100мл пиридина до 80°C. Спустя 1,5 часа реакционную смесь выпаривают в 400мл воды и pH раствора доводят до 6,5 уксусной кислотой. Осадок отфильтровывают, промывают и сушат. Получают 4,36г (64%) продукта, точка плавления 257-258°C (ацетон).

Аналогичным образом получают согласно стадиям А-Д

5-(4-хлорфенил)-7Н-1,3-диоксо[4,5-*h*][2,3]бензодиазепин-8(9Н)-тион,

5-(4-фторфенил)-7Н-1,3-диоксо[4,5-*h*][2,3]бензодиазепин-8(9Н)-тион,

5-(2-фторфенил)-7Н-1,3-диоксо[4,5-*h*][2,3]бензодиазепин-8(9Н)-тион,

5-(3-хлорфенил)-7Н-1,3-диоксо[4,5-*h*][2,3]бензодиазепин-8(9Н)-тион,

5-(2-хлорфенил)-7Н-1,3-диоксо[4,5-
h][2,3]бензодиазепин-8(9Н)-тион,
5-фенил-7Н-1,3-диоксо[4,5-
h][2,3]бензодиазепин-8(9Н)-тион

Е

8-(метилтио)-5-(4-нитрофенил)-9Н-1,3-
диоксо[4,5-*h*][2,3]бензодиазепин

2,2г (6,45ммоль) полученного согласно стадии D соединения растворяют в 500мл ацетона и смешивают с 2,22г K_2CO_3 и 2мл (32ммоль) метилиодида. Смесь перемешивают приблизительно в течение 2 дней, выливают в воду, отделяют осадок и промывают его водой. После высушивания получают 2,0г (87%) продукта, точка плавления 280-281°C

Аналогично получают

5-(2-фторфенил)-8-(метилтио)-9Н-1,3-
диоксо[4,5-*h*][2,3]бензодиазепин

5-(3-хлорфенил)-8-(метилтио)-9Н-1,3-
диоксо[4,5-*h*][2,3]бензодиазепин

5-(2-хлорфенил)-8-(метилтио)-9Н-1,3-
диоксо[4,5-*h*][2,3]бензодиазепин

8-(метилтио)-5-фенил-9Н-1,3-диоксо[4,5-
h][2,3]бензодиазепин

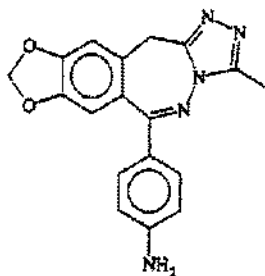
Е

5-(4-нитрофенил)-8-метил-11Н-1,3-
диоксо[4,5-*h*][1,2,4]триазоло[4,3-*c*]
[2,3]бензодиазепин

0,53г (1,50ммоль) полученного согласно стадии Е соединения, 0,22г (3,0ммоль) гидразида уксусной кислоты и 0,1г п-толуолсульфокислоты нагревают при перемешивании до 120°C. Спустя 45 минут реакционную смесь выливают в воду, осадок отделяют, промывают водой и сушат. Получают 0,45г (83%) продукта, точка плавления 292-294°C (разложение)

Пример 16

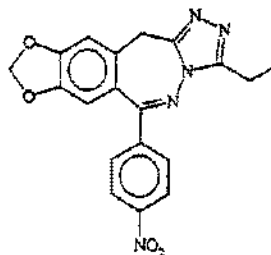
5-(4-аминофенил)-8-метил-11Н-1,3-
диоксо[4,5-*h*][1,2,4]триазоло[4,3-
c][2,3]бензодиазепин



0,45г полученного согласно Примеру 15 нитросоединения в метаноле восстанавливают аналогично примеру 2 со смесью $RaNi$ /гидразингидрат и получают 0,40г (97%) продукта, точка плавления 278-280°C (этанол)

Пример 17

5-(4-нитрофенил)-8-этил-11Н-1,3-
диоксо[4,5-*h*][1,2,4]триазоло[4,3-
c][2,3]бензодиазепин



Аналогично Примеру 15 получают продукт согласно стадии F с гидразидом пропионовой кислоты. Выход 71%, точка плавления 234-235°C

В основном аналогично получают

5-(4-нитрофенил)-8-пропил-11Н-1,3-
диоксо[4,5-*h*][1,2,4]триазоло[4,3-
c][2,3]бензодиазепин (Т пл 124-126°C),

5-(4-нитрофенил)-8-циклопропил-11Н-1,3-
диоксо[4,5-*h*][1,2,4]триазоло[4,3-
c][2,3]бензодиазепин (Т пл 154-156°C),

5-(4-нитрофенил)-8-н-бутил-11Н-1,3-
диоксо[4,5-*h*][1,2,4]триазоло[4,3-
c][2,3]бензодиазепин (Т пл 124-125°C),

5-(4-нитрофенил)-8-метоксиметил-11Н-1,3-
диоксо[4,5-*h*][1,2,4]триазоло[4,3-
c][2,3]бензодиазепин (Т пл 142-143°C),

5-(4-хлорфенил)-8-метил-11Н-1,3-
диоксо[4,5-*h*][1,2,4]триазоло[4,3-
c][2,3]бензодиазепин,

5-(3-хлорфенил)-8-метил-11Н-1,3-
диоксо[4,5-*h*][1,2,4]триазоло[4,3-
c][2,3]бензодиазепин,

5-(4-фторфенил)-8-метил-11Н-1,3-
диоксо[4,5-*h*][1,2,4]триазоло[4,3-
c][2,3]бензодиазепин,

8-метил-5-фенил-11Н-1,3-диоксо[4,5-
h][1,2,4]триазоло[4,3-*c*][2,3]бензодиазепин,

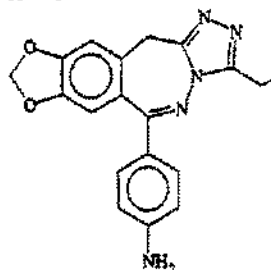
8-этил-5-фенил-11Н-1,3-диоксо[4,5-
h][1,2,4]триазоло[4,3-*c*][2,3]бензодиазепин,

8-циклопропил-5-фенил-11Н-1,3-диоксо[4,5-
h][1,2,4]триазоло[4,3-*c*][2,3]бензодиазепин,

8-(4-нитрофенил)-5-фенил-11Н-1,3-
диоксо[4,5-*h*][1,2,4]триазоло[4,3-
c][2,3]бензодиазепин

Пример 18

5-(4-аминофенил)-8-этил-11Н-1,3-
диоксо[4,5-*h*][1,2,4]триазоло[4,3-
c][2,3]бензодиазепин [4,3-
c][2,3]бензодиазепин



Полученное согласно Примеру 17 нитросоединение восстанавливают аналогично Примеру 16. Выход 84%, точка плавления 265-266°C (этанол)

Аналогично получают

5-(4-аминофенил)-8-пропил-11Н-1,3-
диоксо[4,5-*h*][1,2,4]триазоло[4,3-
c][2,3]бензодиазепин (Т пл 202-203°C, этилаце-

тат),

5-(4-аминофенил)-8-циклопропил-11Н-1,3-диоксо[4,5-*h*][1,2,4]триазоло[4,3-*c*][2,3]бензодиазепин (Т пл 191-192°C, этилацетат/диэтиловый эфир),

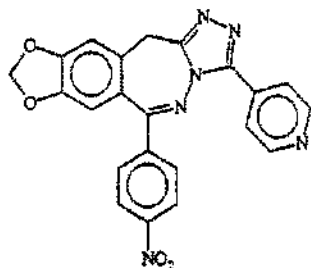
5-(4-аминофенил)-8-н-бутил-11Н-1,3-диоксо[4,5-*h*][1,2,4]триазоло[4,3-*c*][2,3]бензодиазепин (Т пл 186-187°C, этилацетат),

5-(4-аминофенил)-8-метоксиметил-11Н-1,3-диоксо[4,5-*h*][1,2,4]триазоло[4,3-*c*][2,3]бензодиазепин (Т пл 261-263°C, этанол),

8-(4-аминофенил)-5-фенил-11Н-1,3-диоксо[4,5-*h*][1,2,4]триазоло[4,3-*c*][2,3]бензодиазепин

Пример 19

5-(4-нитрофенил)-8-(4-пиридил)-11Н-1,3-диоксо[4,5-*h*][1,2,4]триазоло[4,3-*c*][2,3]бензодиазепин

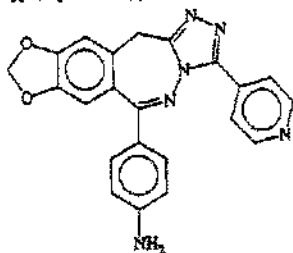


Описанное в Примере 15Е метилтиопроизводное аналогично Примеру 15F подвергают взаимодействию с гидразидом изоникотиновой кислоты в ДМФ и концентрированной соляной кислотой в качестве катализатора. Выход 76%, точка плавления 305-308°C (разложение)

Аналогично получают 5-фенил-8-(4-пиридил)-11Н-1,3-диоксо[4,5-*h*][1,2,4]триазоло[4,3-*c*][2,3]бензодиазепин

Пример 20

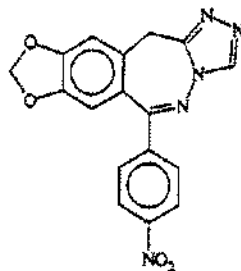
5-(4-аминофенил)-8-(4-пиридил)-11Н-1,3-диоксо[4,5-*h*][1,2,4]триазоло[4,3-*c*][2,3]бензодиазепин



Нитросоединение Примера 19 восстанавливают аналогично Примеру 2. Выход 46%, точка плавления 301-302°C (разложение)

Пример 21

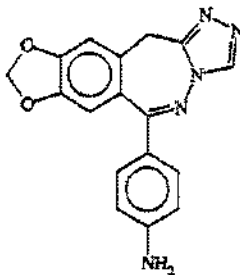
5-(4-нитрофенил)-11Н-1,3-диоксо[4,5-*h*][1,2,4]триазоло[4,3-*c*][2,3]бензодиазепин



0,53г полученного согласно Примеру 15Е метилтиосоединения аналогично Примеру 15F подвергают взаимодействию с 0,18г гидразида муравьиной кислоты в ДМФ и концентрированной HCl в качестве катализатора. После хроматографии на силикагеле со смесью хлороформ метанол 95/5 в качестве элюента получают 0,34г (71%) продукта. Точка плавления 182-183°C. Аналогично получают 5-фенил-11Н-1,3-диоксо[4,5-*h*][1,2,4]триазоло[4,3-*c*][2,3]бензодиазепин

Пример 22

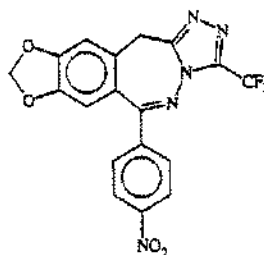
5-(4-аминофенил)-11Н-1,3-диоксо[4,5-*h*][1,2,4]триазоло[4,3-*c*][2,3]бензодиазепин



Полученное согласно Примеру 21 нитросоединение восстанавливают аналогично Примеру 2. Выход 70%. Точка плавления 280-281°C (этанол)

Пример 23

5-(4-аминофенил)-8-(трифторметил)-11Н-1,3-диоксо[4,5-*h*][1,2,4]триазоло[4,3-*c*][2,3]бензодиазепин



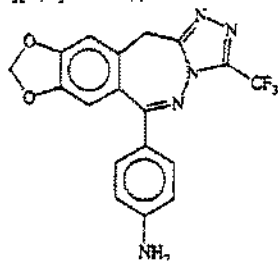
0,53г (1,50ммоль) полученного согласно Примеру 15Е метилтиосоединения нагревают до кипения с 1,5мл гидразин-гидрата в 25мл Methylcellosolve ®. После 1 часа растворитель удаляют, остаток помещают в воду и осадок отфильтровывают. После высушивания соединение растворяют в дихлорметане и при перемешивании и охлаждении ледяной водой по каплям соединяют с 0,40мл трифторуксусного ангидрида. Реакционную смесь нагревают в течение 1 часа до кипения и затем концентрируют досуха. Остаток помещают в толуол, нагревают 20 минут и затем растворитель удаляют. После хроматографии на силика-геле со смесью хлороформ метанол 95/5 в качестве элю-

ента получают 0,27г (43%) продукта Точка плавления 244-246°C (метанол)

Аналогично получают 5-фенил-8-(трифторметил)-11Н-1,3-диоксо[4,5-*h*][1,2,4]триазоло[4,3-*c*][2,3]бензодиазепин

Пример 24

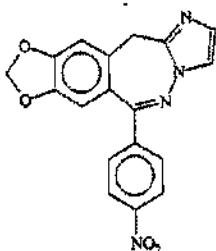
5-(4-аминофенил)-8-(трифторметил)-11Н-1,3-диоксо[4,5-*h*][1,2,4]триазоло[4,3-*c*][2,3]бензодиазепин



Полученное согласно Примеру 23 нитросоединение восстанавливают аналогично Примеру 2 Выход 68%, точка плавления 206-208°C (метанол)

Пример 25

5-(4-нитрофенил)-11Н-1,3-диоксо[4,5-*h*]имидазо[1,2-*c*]-[2,3]бензодиазепин

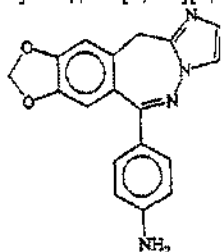


0,53г (1,50ммоль) полученного в Примере 15Е метилти-опроеизводного нагревают до 120°C с 0,10г *p*-толуолсульфокислоты и 0,32г (3,00ммоль) аминокетальдегиддиметилацетала. После 10 часов реакционную смесь выливают в воду и осадившееся промежуточное соединение отфильтровывают. Это соединение растворяют в 20мл смеси концентрированной НСд и этанола 1:1 и нагревают в течение 4 часов до кипения. После охлаждения получают гидрохлорид целевого соединения при помощи фильтрования. Выход 0,32г (55%), точка плавления 237-239°C

По существу аналогичным образом получают 5-фенил-11Н-1,3-диоксо[4,5-*h*]имидазо[1,2-*c*][2,3]бензодиазепин

Пример 26

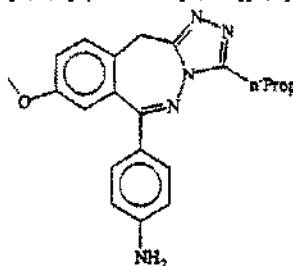
5-(4-аминофенил)-11Н-1,3-диоксо[4,5-*h*]имидазо[1,2-*c*][2,3]бензодиазепин



Полученное в Примере 25 нитросоединение восстанавливают аналогично Примеру 3 Выход 0,2г (76%), точка плавления 264-265°C (этанол)

Пример 27

6-(4-аминофенил)-8-метокси-3-пропил-11Н-[1,2,4]триазоло[4,3-*c*][2,3]бензодиазепин



А

3,90г (10,0ммоль) 7-бром-8-метокси-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепин-4-она растворяют в безводном пиридине и смешивают с пентасульфидом фосфора (5,70г 25,6ммоль). После 2 часов при 80°C смесь выливают на 450г льда и перемешивают в течение 1 часа. Выпавшие кристаллы фильтруют и промывают водой. После перекристаллизации из ацетонитрила получают 2,88 г (71%) 7-бром-8-метокси-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепин-4-тиона с точкой плавления 245-247°C

В

2,84г (7,0ммоль) соединения из стадии А растворяют в 10мл безводного ДМФ и 100мл ацетона и после добавления 1,93г (14,0ммоль) карбоната калия и 1,75мл (28,0ммоль) метилиодида смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 20 часов. Затем ацетон сливают и остаток помещают в 80мл воды. Выпавшие кристаллы отсасывают и промывают водой. Неочищенный продукт перекристаллизовывают дважды из ацетонитрила. Получают 1,68г (57%) 7-бром-8-метокси-4-метилтио-1-(4-нитрофенил)-5Н-2,3-бензодиазепина с точкой плавления 225-227°C

С

1,17г (2,78ммоль) соединения из стадии В растворяют в 40мл безводного ДМФ и смешивают с 0,73г (8,4ммоль) гидразида масляной кислоты, а также 3 каплями концентрированной НСл. Смесь перемешивают в течение 5 часов при 110-115°C. Затем смесь выливают на лед (160г) и перемешивают в течение 1 часа. Выпавшие кристаллы отсасывают и промывают водой. Получают 1,05г (83%) 9-бром-6-(4-нитрофенил)-8-метокси-3-пропил-11Н-[1,2,4]триазоло[4,3-*c*][2,3]бензодиазепина с точкой плавления 233-240°C

Аналогично получают

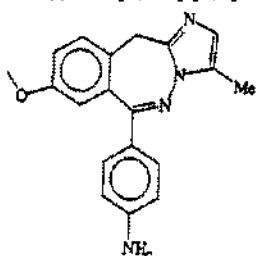
8-метокси-3-метил-6-(4-нитрофенил)-11Н-[1,2,4]триазоло-[4,3-*c*][2,3]бензодиазепин,
3-этил-8-метокси-6-(4-нитрофенил)-11Н-[1,2,4]триазоло-[4,3-*c*][2,3]бензодиазепин,
3-циклопропил-8-метокси-6-(4-нитрофенил)-11Н-[1,2,4]-триазоло[4,3-*c*][2,3]бензодиазепин

Д

1,0г (2,2ммоль) соединения из стадии С растворяют в смеси 80мл метанола и 3мл воды и после добавления 0,8г 10% Pd/C в качестве катализатора и 0,30г (2,2ммоль) карбоната калия гидрируют в течение ~ 15 часов. Затем катализатор отсасывают и фильтрат концентрируют. Не-

очищенный продукт перекристаллизовывают из этилацетата (3мл) и получают 0,44г (58%) 6-(4-аминофенил)-8-метокси-3-пропил-11Н-[1,2,4]триазоло[4,3-с][2,3]бензодиазепина с точкой плавления 192-194°C

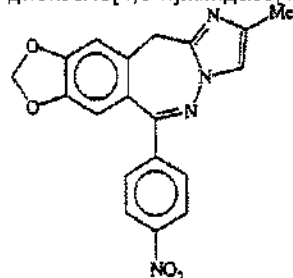
В основном аналогичным образом получают 6-(4-аминофенил)-8-метокси-3-метил-11Н-[1,2,4]триазоло[4,3-с][2,3]бензодиазепин, 6-(4-аминофенил)-8-метокси-3-этил-11Н-[1,2,4]триазоло[4,3-с][2,3]бензодиазепин, 6-(4-аминофенил)-8-метокси-3-циклопропил-11Н-[1,2,4]триазоло[4,3-с][2,3]бензодиазепин



Целевое соединение получают из 9-бром-8-метокси-3-метил-6-(4-нитрофенил)-11Н-имидазо[1,2-с][2,3]бензодиазепина аналогично Примеру 27D Т пл 190-193°C (этилацетат)

В основном аналогично получают 6-(4-аминофенил)-8-метокси-2-метил-11Н-имидазол[1,2-с][2,3]бензодиазепин, т пл 255-260°C (этанол) (Исходный материал Примера 39) 6-(4-аминофенил)-8-метокси-3-н-пропил-11Н-имидазол[1,2-с][2,3]бензодиазепин, т пл 183-185°C (Исходный материал Примера 41)

Пример 29
9-метил-5-(4-нитрофенил)-11Н-1,3-диоксо[4,5-г]имидазо[1,2-с][2,3]бензодиазепин

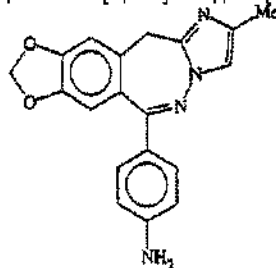


1,70г (4,99ммоль) 5-(4-нитрофенил)-8,9-дигидро-7Н-1,3-диоксо[4,5-г][2,3]бензодиазепин-8-тиона (Пример 15D) и 1,7г (10,0ммоль) 2-(1-аминоэтил)-1,3-диоксолана (Shinzo Kano и а Heterocycles 26, 1987, 2805) перемешивают с 1,08г красного оксида ртути в Methylcellosolve ® (50мл) и нагревают в течение 36 часов до 120°C Затем смесь фильтруют и концентрируют до объема 5мл Осаждающийся при охлаждении промежуточный продукт отсасывают и растворяют в смеси концентрированной соляной кислоты и этанола 1:1 (25мл) и нагревают до кипения в течение 1,5 часа После охлаждения выделяют гидрохлорид целевого соединения Выход 0,70г (35%), точка плавления 252-254°C

Пример 30

5-(4-аминофенил)-9-метил-11Н-1,3-

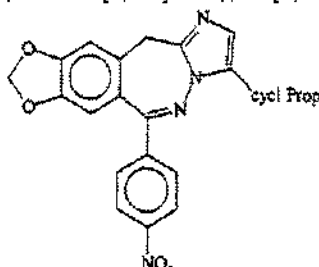
диоксо[4,5-г]имидазо[1,2-с][2,3]бензодиазепин



Восстановление соединения Примера 29 проводят согласно Примеру 2 Выход 0,37г (62%), точка плавления 165-166°C

Пример 31

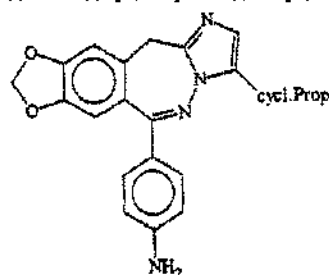
8-циклопропил-5-(4-нитрофенил)-11Н-1,3-диоксо[4,5-г]имидазо[1,2-с][2,3]бензодиазепин



Суспензию 0,50г (1,47ммоль) 5-(4-нитрофенил)-8,9-дигидро-7Н-1,3-диоксо[4,5-г][2,3]бензодиазепин-8-тиона (Пример 15D) и 0,42г (2,94ммоль) 2-аминометил-2-циклопропил-1,3-диоксолана в 12мл Methylcellosolve ® перемешивают с 0,32г (1,47ммоль) красного оксида ртути в течение 12 часов при 110°C После фильтрования смесь концентрируют до 1мл и выливают в воду Осадок отсасывают и растворяют в 10мл смеси 1:1 концентрированной соляной кислоты и ледяной уксусной кислоты и нагревают в течение 1,5 часа до кипения При охлаждении осаждается гидрохлоридная соль целевого соединения Выход 0,35г (56%), точка плавления 223-225°C

Пример 32

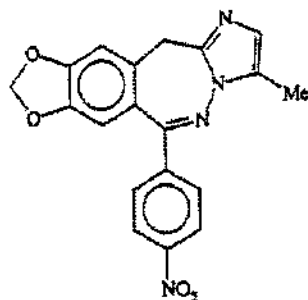
5-(4-аминофенил)-8-циклопропил-11Н-1,3-диоксо[4,5-г]имидазо[1,2-с][2,3]бензодиазепин



Полученное согласно Примеру 31 нитросоединение восстанавливают аналогично Примеру 2 Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией (силикагель, элюент хлороформ:метанол 95:5) Выход 0,25г (85%), точка плавления 227-229°C (этанол)

Пример 33

8-метил-5-(4-нитрофенил)-11Н-1,3-диоксо[4,5-г]имидазо[1,2-с][2,3]бензодиазепин

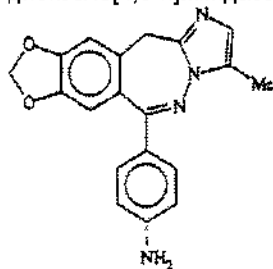


Из 2,0г (5,86ммоль) производного тиона из Примера 15D и 1,37г (11,71ммоль) 2-аминометил-2-метил-1,3-диоксолана (Jiro Adachi and Nobuhiro Sato J Org Chem 37, 1972, 221) с 1,27г (5,86ммоль) красного оксида ртути целевое соединение получают аналогично Примеру 31. Выделенное промежуточное соединение подвергают 5-часовому кипячению в 50мл ледяной уксусной кислоты до образования цикла. Затем раствор концентрируют досуха и остаток растворяют в 10% растворе карбоната натрия в этилацетате. После концентрирования органической фазы неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией (силикагель, элюент хлороформ метанол 95/5). Выход

0,80г (38%), точка плавления 220-222°C

Пример 34

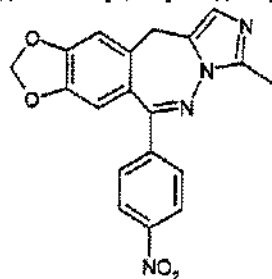
5-(4-аминофенил)-8-метил-11Н-1,3-диоксо[4,5-*h*]имидазо-[1,2-*c*][2,3]бензодиазепин



Полученное согласно Примеру 34 нитросоединение восстанавливают аналогично Примеру 2. Выход 0,51г (68%), точка плавления 283-285°C (этанол)

Пример 35

8-метил-5-(4-нитрофенил)-11Н-1,3-диоксо[4,5-*h*]имидазо[3,4-*c*][2,3]бензодиазепин



А

5-(4-нитрофенил)-8-(фталимидометил)-9Н-1,3-диоксо[4,5-*h*][2,3]бензодиазепин

К перемешиваемому раствору 2,60г (7,66ммоль) 8-гидроксиметил-5-(4-нитрофенил)-9Н-1,3-диоксо[4,5-*h*][2,3]бензодиазепина (исходное соединение II), 2,11г (8,05ммоль) трифенилфосфина и 1,18г (8,05ммоль) фталимида в

130мл сухого ТГФ при комнатной температуре добавляют по каплям раствор 1,25мл (8,05ммоль) диэтилпикарилаткарбоксилата в 7мл ТГФ. Смесь перемешивают в течение 24 часов при этой температуре. Затем осажженный продукт отсасывают и промывают этанолом. Получают 2,87г (80%) целевого соединения, которое можно обрабатывать далее без дополнительной очистки

В

8-аминометил-5-(4-нитрофенил)-9Н-1,3-диоксо[4,5-*h*][2,3]бензодиазепин

К суспензии 1,10г (2,35ммоль) производного фталимида из стадии А в 75мл метанола добавляют 0,60мл (11,7ммоль) 98% гидразингидрата и смесь нагревают в течение 3 часов до кипения. После выпаривания остаток растирают с 30мл метилхлорида и отфильтровывают. Фильтрат концентрируют в вакууме и остаток кристаллизуют добавлением воды. После отсасывания получают 0,72г (90%) продукта с точкой плавления 143-146°C, который пригоден для следующей стадии без дополнительной очистки

С

8-ацетаминометил-5-(4-нитрофенил)-9Н-1,3-диоксо[4,5-*h*][2,3]бензодиазепин

0,72г (2,13ммоль) аминометильного соединения из стадии В растворяют в 6мл уксусного ангидрида при 25°C и выдерживают в течение 1 часа. Раствор разбавляют ледяной водой (30мл) и перемешивают в течение 2 часов. Осажденное вещество фильтруют и после высушивания очищают колоночной хроматографией (силикагель, элюент этилацетат бензол 4/1). После упаривания фракций получают 0,65г кристаллического вещества, из которого после промывания этанолом получают 0,56г (70%) чистого целевого соединения с точкой плавления 205°C (разложение)

Д

8-метил-5-(4-нитрофенил)-11Н-1,3-диоксо[4,5-*h*]имидазо[3,4-*c*][2,3]бензодиазепин

0,40г (1,05ммоль) ацетамидного соединения из стадии С суспендируют в 20мл метилхлорида и смешивают с 0,48мл (5,3ммоль) оксихлорида фосфора. Затем смесь нагревают в течение 3 часов до кипения. После концентрирования остаток помещают в метилхлорид (30мл) и промывают раствором карбоната натрия и водой, сушат, фильтруют и концентрируют. Получают 0,38г твердого вещества, которое очищают колоночной хроматографией (силикагель, элюент хлороформ метанол 95/5). Получают 0,32г (84%) целевого соединения с точкой плавления 305-310°C (разложение)

Аналогичным образом получают согласно стадиям С-Д, причем используемый для ацилирования способ указан после названия соединения в скобках

5-(4-нитрофенил)-11Н-1,3-диоксо[4,5-*h*]имидазо[3,4-*c*][2,3]бензодиазепин (муравьиная кислота, DCC),

5-фенил-11Н-1,3-диоксо[4,5-*h*]имидазо[3,4-*c*][2,3]бензодиазепин (муравьиная кислота, DCC),

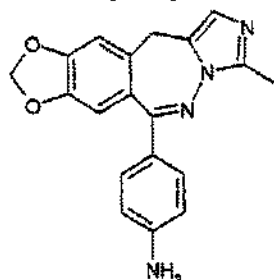
8-циклопропил-5-(4-нитрофенил)-11Н-1,3-диоксо[4,5-*h*]имидазо[3,4-*c*][2,3]бензодиазепин (хлорангидрид кислоты),

5-(4-нитрофенил)-8-н-пропил-11Н-1,3-

диоксо[4,5-*h*]имидазо[3,4-*c*][2,3]бензодиазепин (хлорангидрид кислоты)

Пример 36

5-(4-аминофенил)-8-метил-11Н-1,3-диоксо[4,5-*h*]имидазо[3,4-*c*][2,3]бензодиазепин

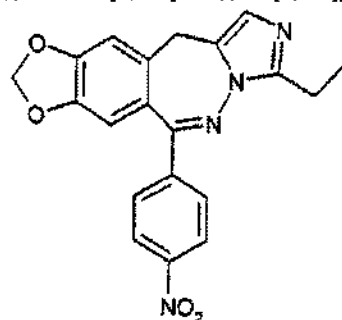


Полученное согласно Примеру 35 нитросоединение (0,30г, 0,83ммоль) восстанавливают аналогично Примеру 2. Получают 0,22г (81%) целевого соединения с точкой плавления 282-284°C (разложение).

Аналогичным образом получают 5-(4-аминофенил)-11Н-1,3-диоксо[4,5-*h*]имидазо[3,4-*c*][2,3]бензодиазепин, 8-циклопропил-5-(4-аминофенил)-11Н-1,3-диоксо[4,5-*h*]имидазо[3,4-*c*][2,3]бензодиазепин, 5-(4-аминофенил)-8-н-пропил-11Н-1,3-диоксо[4,5-*h*]имидазо[3,4-*c*][2,3]бензодиазепин.

Пример 37

8-этил-5-(4-нитрофенил)-11Н-1,3-диоксо[4,5-*h*]имидазо[3,4-*c*][2,3]бензодиазепин



А

8-азидометил-5-(4-нитрофенил)-9Н-1,3-диоксо[4,5-*h*][2,3]бензодиазепин

Раствор 3,06г (9,0ммоль) 8-гидроксиметил-5-(4-нитрофенил)-9Н-1,3-диоксо[4,5-*h*][2,3]бензодиазепина (исходное соединение III) и 2,58г (0,9ммоль) трифенилфосфина в 100мл сухого тетрагидрофурана смешивают с 13,5мл 1,2 н раствора азотоводородной кислоты в толуоле, затем добавляют раствор 1,74мл (9,9ммоль) диэтилового эфира азодикарбоновой кислоты и смесь перемешивают еще в течение 2 часов. Осадившийся продукт отсасывают и промывают тетрагидрофураном и н-гексаном. Получают 2,23г (68%) целевого соединения с точкой плавления 198-200°C.

В

8-этил-5-(4-нитрофенил)-11Н-1,3-диоксо[4,5-*h*]имидазо[3,4-*c*][2,3]бензодиазепин

1,98г (5,4ммоль) соединения из стадии А растворяют в 100мл сухого ТГФ и соединяют с 1,56г (5,94ммоль) трифенилфосфина и перемешивают в течение 4 часов. Затем раствор охлаждают до -50°C и добавляют раствор 0,78мл (6,0ммоль) про-

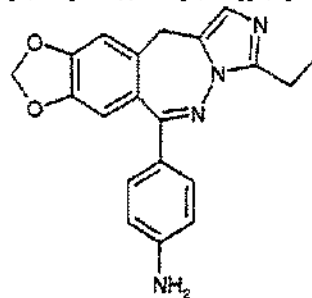
пионового ангидрида в 3мл ТГФ. После 1 часа при -50°C смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. После этого реакционную смесь разбавляют диэтиловым эфиром и промывают 10% раствором карбоната натрия и водой, сушат и выпаривают. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: сначала смесь н-гексан-этилацетат 1:1, затем с постоянно растущей долей этилацетата).

Получают 1,0г продукта, из которого после кипячения в 5мл этилацетата выделяют 0,75г смеси веществ, которая состоит из целевого соединения и промежуточного соединения 8-пропиониламинометил-5-(4-нитрофенил)-9Н-1,3-диоксо[4,5-*h*][2,3]бензодиазепина.

Для усиления циклизации указанную выше смесь растворяют в безводном дихлорэтаноле и после добавления 0,20мл (2,15ммоль) оксихлорида фосфора нагревают до кипения в течение 2 часов. Затем охлажденную реакционную смесь промывают раствором карбоната натрия и упаривают досуха. Получают 0,65г (33%) целевого соединения с точкой плавления 243-245°C.

Пример 38

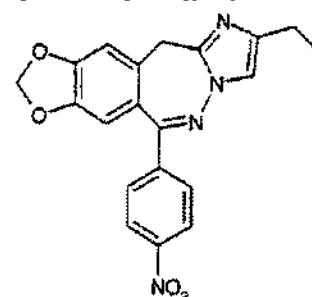
5-(4-аминофенил)-8-этил-11Н-1,3-диоксо[4,5-*h*]имидазо[3,4-*c*][2,3]бензодиазепин



0,38г (1,0ммоль) полученного согласно Примеру 37 нитросоединения восстанавливают в 10мл смеси 1:1 метиленхлорида и метанола согласно Примеру 2. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией (силикагель, элюент: хлороформ-метанол 95:5). Получают 0,28г (81%) целевого соединения с точкой плавления 135-138°C.

Пример 39

9-этил-5-(4-нитрофенил)-11Н-1,3-диоксо[4,5-*h*]имидазо[3,4-*c*][2,3]бензодиазепин



Смесь 1,0г (2,82ммоль) 8-метилтио-5-(4-нитрофенил)-9Н-1,3-диоксо[4,5-*h*][2,3]бензодиазепина (Пример 15, стадия Е) и 0,74г (5,64 ммоль) 2-(1-аминопропил)-1,3-диоксопана (J. Org. Chem., 21, 1956, 115) в 60мл Methylcellosolve® перемешивают после добавления каталитического количества п-

толуолсульфокислоты в течение 48 часов при 120°C. После охлаждения непрореагировавшее метилтиосоединение отфильтровывают и фильтрат концентрируют до объема 10 мл. После добавления 50 мл воды осаждается промежуточное соединение. Стадии конденсации и его отсасывают. Фильтровальный осадок растворяют в 10 мл смеси этанол-концентрированная соляная кислота и нагревают в течение 1,5 часа до кипения. Затем раствор выпаривают и остаток помещают в 50 мл воды. Раствор нейтрализуют карбонатом натрия и экстрагируют этилацетатом, сушат, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией (силикагель, элюент: хлороформ-метанол 95:5). Получают 0,38 г (36%) целевого соединения с точкой плавления 188-190°C.

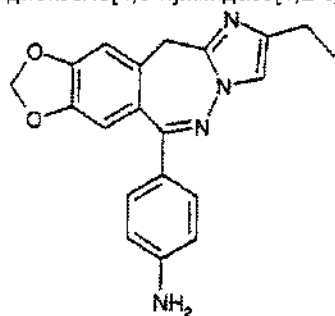
Аналогичным образом получают 9-бром-8-метокси-3-метил-6-(4-нитрофенил)-11Н-имидазо[1,2-с][2,3]бензодиазепин, т.пл. 196-200°C.

9-бром-8-метокси-2-метил-6-(4-нитрофенил)-11Н-имидазо[1,2-с][2,3]бензодиазепин, т.пл. 265-268°C (этанол).

(Исходным материалом является соединение из примера 27В).

Пример 40

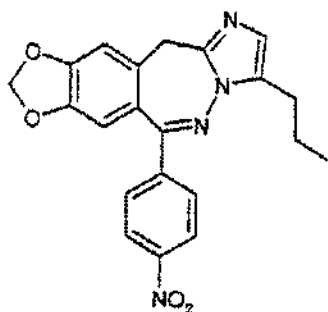
5-(4-аминофенил)-9-этил-11Н-1,3-диоксо[4,5-г]имидазо[1,2-с][2,3]бензодиазепин



Нитросоединение примера 39 восстанавливают аналогично примеру 2 в смеси метилхлорид-метанол 1:1. После перекристаллизации из этилацетата получают 0,14 г (41%) целевого соединения с точкой плавления 192-194°C.

Пример 41

Хлорид 5-(4-нитрофенил)-8-пропил-11Н-1,3-диоксо[4,5-г]имидазо[1,2-с][2,3]бензодиазепина



Целевое соединение получают из 0,68 г (2,0 ммоль) тионового соединения (пример 15, стадия D) и 0,58 г (4,0 ммоль) 2-аминометил-2-пропил-1,3-диоксолана (полученного аналогично J Org Chem, 37 1972, 221) и 0,43 г (2,0 ммоль) красного оксида ртути согласно примеру 29. После 10

часов при 110°C промежуточное соединение стадии конденсации очищают колоночной хроматографией (силикагель, элюент: хлороформ-метанол 95:5). Реакцию циклизации осуществляют нагреванием промежуточного продукта в смеси 1:1 уксусной кислоты и концентрированной соляной кислоты.

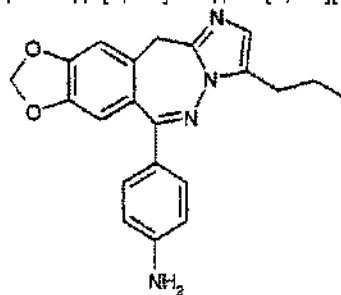
После выпаривания получают 0,36 г целевого соединения в виде гидрохлоридной соли. Выход 42%, точка плавления 200-201°C.

Аналогично получают

9-бром-8-метокси-6-(4-нитрофенил)-3-н-пропил-11Н-имидазо[1,2-с][2,3]бензодиазепин, точка плавления 150-162°C.

Пример 42

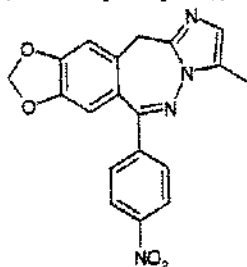
5-(4-аминофенил)-8-пропил-11Н-1,3-диоксо[4,5-г]имидазо[1,2-с][2,3]бензодиазепин



Нитросоединение примера 41 восстанавливают аналогично примеру 2. После перекристаллизации из этанола получают 0,27 г (89%) целевого соединения с точкой плавления 175-176°C (из этанола).

Пример 43

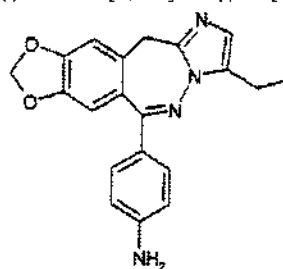
Хлорид 8-этил-5-(4-нитрофенил)-11Н-1,3-диоксо[4,5-г]имидазо[1,2-с][2,3]бензодиазепина



получают аналогично примеру 41 из 0,68 г (2,0 ммоль) тиосоединения (пример 15, стадия D) и 0,53 г (4,0 ммоль) 2-аминометил-2-этил-1,3-диоксолана (полученного аналогично J Org Chem, 37 1972, 221). Целевое соединение выделяют в виде гидрохлорида (0,32 г). Выход 39%, точка плавления 217-218°C.

Пример 44

5-(4-аминометил)-8-этил-11Н-1,3-диоксо[4,5-г]имидазо[1,2-с][2,3]бензодиазепин

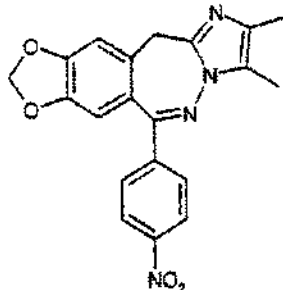


получают из нитросоединения примера 43 согласно примеру 2

Получают 0,18г целевого соединения. Выход 67%, точка плавления 258-260°C (этанол)

Пример 45

Гидрохлорид 8,9-диметил-5-(4-нитрофенил)-11Н-1,3-диоксо[4,5-*h*]имидазо[1,2-*c*][2,3]бензодиазепина



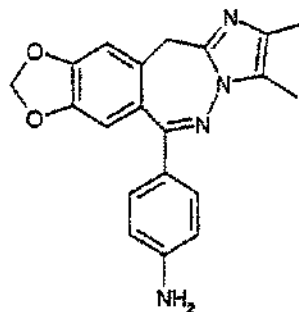
Целевое соединение получают аналогично примеру 29 из 2,0г (5,86ммоль) тиоксосоединения примера 15, стадии D и 1,54г (11,72ммоль) 2-(1-аминоэтил)-2-метил-1,3-диоксолана (J Org Chem, 37 1972, 221) с 1,279г (5,86ммоль) красного оксида ртути. Стадия конденсации продолжается при 110°C в течение ~ 30 часов. Промежуточный продукт очищают хроматографически, как в примере 41, и затем выполняют циклизацию посредством кипячения в 10мл смеси этанол-концентрированная соляная кислота. Целевое соединение выделяют в виде гидрохлорида 0,52г (22%), точка плавления 240-243°C

Аналогично получают

9-бром-2,3-диметил-8-метокси-6-(4-нитрофенил)-11Н-имидазо[1,2-*c*][2,3]бензодиазепин, точка плавления 190-193°C

Пример 46

5-аминофенил) -8,9- диметил-11Н-1,3-диоксо[4,5-*h*]имидазо[1,2-*c*][2,3]бензодиазепин



Нитросоединение примера 45 восстанавливают согласно примеру 2. Получают 0,33г (75%) целевого соединения с точкой плавления 226-227°C (этанол)

Пример 47

А

4-нитробензоилгидразоны 2-гидрокси-4-метоксибензальдегида

63,4г 4-нитробензоилгидразида помещают в 2,5л 1-пропанола и смешивают с 53,3г 2-гидрокси-4-метоксибензальдегида и кипятят с обратным холодильником в течение 1 часа. После охлаждения на бане со льдом отсасывают. Получают 104г 4-нитробензоилгидразона 2-гидрокси-4-метоксибензальдегида

Аналогично получают

Бензоилгидразон 2-гидрокси-4-метоксибензальдегида 4-бромбензоилгидразон 2-гидрокси-4-метоксибензальдегида

В

2-(4-нитробензоил)-4-метоксибензальдегид

50г 4-нитробензоилгидразона 2-гидрокси-4-метоксибензальдегида помещают в 1,51мл тетрагидрофурана (высушенного с молекулярными ситами) при 8°C и порциями соединяют с 99,4г ацетата свинца(IV) (85% раствор). По завершении добавления перемешивают в течение 30 минут, отсасывают и фильтрат концентрируют. Остаток помещают в этилацетат, последовательно промывают водой и раствором хлорида натрия, сушат, фильтруют и концентрируют. После перекристаллизации из этилацетата получают 22,8г 2-(4-нитробензоил)-4-метоксибензальдегида

Аналогичным образом получают

2-бензоил-4-метоксибензальдегид

2-(4-бромбензоил)-4-метоксибензальдегид

С

1-метокси-2-(4-метокси-2-(4-нитробензоил)фенил)этилен

10г

2-(4-нитробензоил)-4-метоксибензальдегида готовят вместе с 18г хлорида метоксиметилтрифенилфосфония в 400мл толуола и порциями соединяют при охлаждении льдом с 5,9г трет-бутилата калия. После перемешивания в течение 1 часа при охлаждении льдом и последующего перемешивания в течение 3,5 часов при комнатной температуре к смеси добавляют 200мл воды, слегка подкисляют 1 н соляной кислотой и трижды экстрагируют этилацетатом. Фазы этилацетата промывают раствором хлорида натрия, сушат, фильтруют и концентрируют. Остаток хроматографируют через силикагель со смесью гексан-этилацетат 1:1 в качестве элюента. Получают 6,9г 1-метокси-2-(4-метокси-2-(4-нитробензоил)фенил)этилена в виде смеси Е- и Z-форм

Аналогичным образом получают

1-метокси-2-(4-метокси-Е-бензоилфенил)этилен

1-метокси-Е-(4-метокси-Е-(4-бромбензоил)фенил)этилен

Д

2-(4-метокси-2-(4-нитробензоил)фенил)уксусная кислота 6,9г 1-метокси-Е-(4-метокси-Е-(4-нитробензоил)этилена в виде смеси Е- и Z-форм готовят в 310мл тетрагидрофурана и смешивают с 100мл 1 н соляной кислоты. После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре разбавляют 300мл воды и тетрагидрофуран отгоняют при 30°C. Водную фазу трижды экстрагируют этилацетатом. Объединенную органическую фазу промывают водой, сушат, фильтруют и концентрируют. Остаток помещают в 300мл ацетона и при 4°C по каплям соединяют с 11,8мл 8N-реагента Jones. После завершения добавления перемешивают в течение 2 часов при этой температуре, смешивают с 6мл изопропанола и перемешивают еще в течение 15 минут. Затем смесь разбавляют водой и ацетон удаляют на ротационном испарителе. Водную фазу трижды экстрагируют этилацетатом и объединен-

ную органическую фазу промывают водой, сушат и концентрируют. После перекристаллизации из смеси этилацетат/гексан получают 6,3г 2-(4-метокси-2-(4-нитробензоил)фенил)уксусной кислоты.

Аналогичным образом получают

2-(4-метокси-2-бензоилфенил)уксусную кислоту

2-(4-метокси-2-(4-

бромбензоил)фенил)уксусную кислоту

Е

8-метокси-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепин-4-он

7,8г

2-(4-метокси-2-(4-нитробензоил)фенил)уксусной кислоты смешивают в 200мл тетрагидрофурана с 2,3мл 80% гидразингидрата и перемешивают в течение 6 часов при комнатной температуре. После выдерживания в течение ночи смешивают с 50мл воды и тетрагидрофуран удаляют на роторном испарителе. Осаждающийся гидразид 2-(4-метокси-2-(4-нитробензоил)фенил)уксусной кислоты (4,9г) отсасывают и перемешивают в 37мл ледяной уксусной кислоты при комнатной температуре. Его разбавляют 37мл воды и отсасывают. Получают 4,37г 8-метокси-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепин-4-она с точкой плавления 282°C.

По существу аналогичным образом, но через смешанный ангидрид кислоты с изобутиловым эфиром хлормуравьиной кислоты получают

8-метокси-1-фенил-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепин-4-он

8-метокси-1-(4-бромфенил)-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепин-4-он

Ф

8-метокси-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепин-4-тион

4,3г 8-метокси-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепин-4-она смешивают в 48мл пиридина с 2,46г дифосфорпентасульфида и перемешивают в атмосфере аргона и при исключении влажности в течение 2 часов при температуре бани 100°C. Смесь разбавляют водой и выпавший в осадок продукт отсасывают. После хроматографии на силикагеле сначала с элюцией смесью этилацетат/гексан 1/1 и затем этилацетатом получают всего 3,13г 8-метокси-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепин-4-тиона.

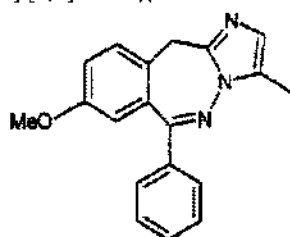
Аналогичным образом получают

8-метокси-1-фенил-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепин-4-тион,

8-метокси-1-(4-бромфенил)-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепин-4-тион

Г

8-метокси-3-метил-6-фенил-11Н-имидазо[1,2-с][2,3]бензодиазепин



500мг 8-метокси-1-фенил-4,5-дигидро-3Н-2,3-

бензодиазепин-4-тиона перемешивают в 1,5мл монометилового эфира этиленгликоля (Cellosolve®) и 548мг 2-аминометил-2-метил-1,3-диоксолана при пропускании аргона в течение 10 часов при 60°C. После фильтрования и промывания холодным этанолом и диизопропиловым эфиром получают 550мг иминосоединения, которое растворяют в 10мл этанола, смешивают с 10мл концентрированной соляной кислоты и кипятят с обратным холодильником в течение 3 часов. Его помещают в воду, доводят до pH 11 и экстрагируют этилацетатом. Фазу этилацетата промывают водой, сушат, фильтруют и концентрируют. После перекристаллизации из смеси этилацетат/диизопропиловый эфир получают 240мг 8-метокси-3-метил-6-фенил-11Н-имидазо[1,2-с][2,3]бензодиазепина с точкой плавления 140°C.

Аналогичным образом из соответствующих тионов получают

8-метокси-2-метил-6-фенил-11Н-имидазо[1,2-с][2,3]бензодиазепин,

8-метокси-3-метил-6-фенил-11Н-имидазо[1,2-с][2,3]бензодиазепин,

8-метокси-3-этил-6-фенил-11Н-имидазо[1,2-с][2,3]бензодиазепин,

8-метокси-6-фенил-3-(4-пиридил)-11Н-имидазо[1,2-с]-[2,3]бензодиазепин²,

8-метокси-6-фенил-3-(3-пиридил)-11Н-имидазо[1,2-с]-[2,3]бензодиазепин²,

8-метокси-6-фенил-3-(3-пиридил)-11Н-имидазо[1,2-с]-[2,3]бензодиазепин²,

3,6-дифенил-8-метокси-2-метил-11Н-имидазо[1,2-с][2,3]бензодиазепин,

8-метокси-6-(4-нитрофенил)-3-(2-пиридил)-11Н-имидазо-[1,2-с][2,3]бензодиазепин,

8-метокси-6-(4-нитрофенил)-3-(4-пиридил)-11Н-имидазо-[1,2-с][2,3]бензодиазепин,

5-(4-хлорфенил)-8,9-диметил-11Н-имидазо[1,2-с][2,3]бензодиазепин,

9-этил-8-метил-5-(4-нитрофенил)-11Н-1,3-диоксо[4,5-н]имидазо[1,2-с][2,3]бензодиазепин,

8-этил-9-метил-5-(4-нитрофенил)-11Н-1,3-диоксо[4,5-н]-имидазо[1,2-с][2,3]бензодиазепин,

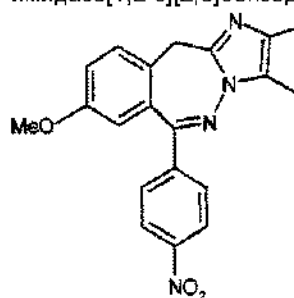
5-(4-нитрофенил)-8-(4-пиридил)-11Н-1,3-диоксо[4,5-н]-имидазо[1,2-с][2,3]бензодиазепин²,

8,9-диметил-5-фенил-11Н-1,3-диоксо[4,5-н]имидазо[1,2-с][2,3]бензодиазепин².

Соответствующие кетали получают согласно Org Synth 64, 19, (1986)

Пример 48

2,3-диметил-6-(4-нитрофенил)-8-метокси-11Н-имидазо[1,2-с][2,3]бензодиазепин



2,3г 8-метокси-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепин-4-тиона перемешивают с 3мл 2-амино-3,3-диметоксибутана (полученного

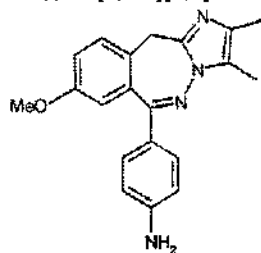
восстановительным аминированием согласно J Org Chem 52, (12), 2616 из 3,3-диметоксибутан-2-она) при пропускании аргона в течение 4 часов при температуре бани 110°C. Исходную смесь смешивают с 50мл 1 н соляной кислоты, разбавляют водой до 100мл и трижды экстрагируют 150мл этилацетата. Водную фазу подщелачивают 1 н гидроксидом натрия и трижды экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические фазы сушат, фильтруют и концентрируют и остаток хроматографируют через силикагель со смесью метиле нхлорид этанол 10:1 в качестве элюента. Получают 1,5г 2,3-диметил-6-(4-нитрофенил)-8-метокси-11Н-имидазо[1,2-с]-[2,3]бензодиазеина.

Аналогичным образом получают 6-(4-бромфенил)-2,3-диметил-8-метокси-11Н-имидазо[1,2-с]-[2,3]бензодиазепин, 2,3-диметил-8-метокси-6-фенил-11Н-имидазо[1,2-с]-[2,3]бензодиазепин, 8,9-диметил-5-(4-фторфенил)-11Н-1,3-диоксо[4,5-г]имидазо[1,2-с]-[2,3]бензодиазепин.

Пример 49

А

6-(4-аминофенил)-2,3-диметил-8-метокси-11Н-имидазо[1,2-с]-[2,3]бензодиазепин



834мг

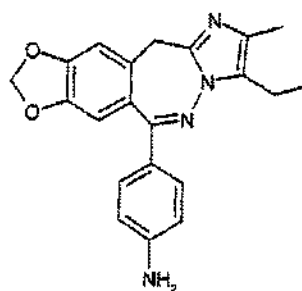
2,3-диметил-8-метокси-6-(4-нитрофенил)-11Н-имидазо[1,2-с]-[2,3]бензодиазеина в 33мл ледяной уксусной кислоты вместе с 2,25г порошка железа нагревают в нагретой до 90°C масляной бани в течение 20 минут. Смесь отсасывают в горячем виде и затем промывают ледяной уксусной кислотой. Фильтрат концентрируют и остаток распределяют в этилацетате и 1 н растворе едкого натра. Водную фазу еще раз встряхивают с этилацетатом и объединенную органическую фазу промывают водой, сушат, фильтруют и концентрируют. Этот остаток хроматографируют через силикагель со смесью метиле нхлорид этанол 10:1. После размешивания соответствующих сконцентрированных фракций со смесью этилацетат/гексан получают 331мг 6-(4-аминофенил)-2,3-диметил-8-метокси-11Н-имидазо[1,2-с]-[2,3]бензодиазеина с точкой плавления 280°C.

Аналогичным образом получают

6-(4-аминофенил)-8-метокси-3-(2-пиридил)-11Н-имидазо[1,2-с]-[2,3]бензодиазепин, 6-(4-аминофенил)-8-метокси-3-(4-пиридил)-11Н-имидазо[1,2-с]-[2,3]бензодиазепин, 5-(4-аминофенил)-9-бром-8-метил-11Н-1,3-диоксо[4,5-г]имидазо[1,2-с]-[2,3]бензодиазепин, 5-(4-аминофенил)-8-бром-9-метил-11Н-1,3-диоксо[4,5-г]имидазо[1,2-с]-[2,3]бензодиазепин.

В

5-(4-аминофенил)-8-этил-9-метил-11Н-1,3-диоксо[4,5-г]имидазо[1,2-с]-[2,3]бензодиазепин



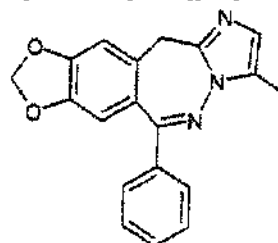
527мг 8-этил-9-метил-5-(4-нитрофенил)-11Н-1,3-диоксо[4,5-г]имидазо[1,2-с]-[2,3]бензодиазеина смешивают в 11мл этанола с 5,4мл циклогексена и 106мг гидроксида палладия на угле (Pearlman's катализатор) и перемешивают в течение 3 часов при температуре бани 110°C. После отфильтровывания катализатора раствор концентрируют и остаток хроматографируют на силикагеле с этилацетатом в качестве элюента. После объединения соответствующих фракций и перекристаллизации из этанола получают 348мг 5-(4-аминофенил)-8-этил-9-метил-11Н-1,3-диоксо[4,5-г]имидазо[1,2-с]-[2,3]бензодиазеина с точкой плавления 227-228°C.

Аналогичным образом получают

5-(4-аминофенил)-8-(4-пиридил)-11Н-1,3-диоксо[4,5-г]имидазо[1,2-с]-[2,3]бензодиазепин, 5-(4-аминофенил)-9-этил-8-метил-11Н-1,3-диоксо[4,5-г]имидазо[1,2-с]-[2,3]бензодиазепин.

Пример 50

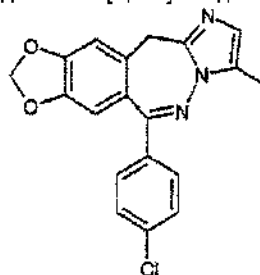
8-метил-5-фенил-11Н-1,3-диоксо[4,5-г]имидазо[1,2-с]-[2,3]бензодиазепин



200мг 5-(4-аминофенил)-8-метил-11Н-1,3-диоксо[4,5-г]имидазо[1,2-с]-[2,3]бензодиазеина смешивают в 30мл тетра-гидрофурана с 1,32мл пентилнитрита и в атмосфере аргона нагревают в течение 2 часов с обратным холодильником. После концентрирования продукт хроматографируют через силикагель со смесью метиле нхлорид этанол 10:1 в качестве элюента. Получают 136мг 8-метил-5-фенил-11Н-1,3-диоксо[4,5-г]имидазо[1,2-с]-[2,3]бензодиазеина.

Пример 51

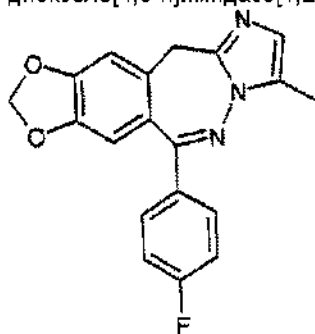
5-(4-хлорфенил)-8-метил-11Н-1,3-диоксо[4,5-г]имидазо[1,2-с]-[2,3]бензодиазепин



160мг 5-(4-аминофенил)-8-метил-11Н-1,3-диоксо[4,5-*h*]имидазо[1,2-*c*][2,3]бензодиазепина растворяют в 2мл воды и 3мл концентрированной соляной кислоты и диазотируют при 0°C раствором 36мг нитрита натрия в 0,5мл воды. Перемешивание продолжают еще в течение 45 минут при 0°C. К этому раствору при комнатной температуре добавляют по каплям раствор, который готовят следующим образом: 258мг пентагидрата сульфата меди смешивают в 1мл воды с 87мг хлорида натрия и по каплям смешивают с раствором 68мг сульфата натрия в 0,6мл воды. Белый осадок отделяют от над осадочной жидкости декантированием, дважды промывают водой и растворяют в концентрированной соляной кислоте. После добавления этого раствора нагревают в течение 10 минут на паровой бане и перемешивают 1 час при комнатной температуре. Смесь разбавляют водой, подщелачивают раствором аммиака и экстрагируют этилацетатом. Фазу этилацетата промывают раствором хлорида натрия, сушат, фильтруют и концентрируют. После хроматографии на силикагеле со смесью метиленхлорид-этанол 10:1 получают 87мг 5-(4-хлорфенил)-8-метил-11Н-1,3-диоксо[4,5-*h*]имидазо[1,2-*c*][2,3]бензодиазепина.

Пример 52

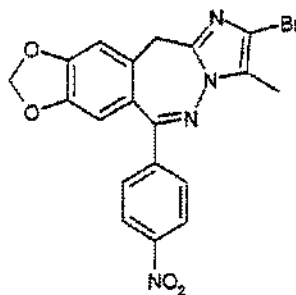
5-(4-фторфенил)-8-метил-11Н-1,3-диоксо[4,5-*h*]имидазо[1,2-*c*][2,3]бензодиазепин



К раствору 6мл комплекса фтористый водород-пиридин (1:1) добавляют сначала в атмосфере аргона 200мг 5-(4-аминофенил)-8-метил-11Н-1,3-диоксо[4,5-*h*]имидазо[1,2-*c*][2,3]бензодиазепина и затем 51мг нитрита натрия при 0-5°C. После перемешивания при 5-10°C в течение 40 минут к исходной смеси добавляют 117мг хлорида цинка (II) и 190мг тетрабутиламмонийдигидротрифторида. Затем температуру бани повышают до 100°C. После охлаждения смесь выливают в ледяную воду и трижды экстрагируют этилацетатом и трижды метиленхлоридом. Объединенную органическую фазу сушат, фильтруют, концентрируют и хроматографируют через силикагель сначала со смесью метиленхлорид-этанол 10:1, затем второй раз со смесью ацетон-этилацетат 3:1 и затем третий раз со смесью метиленхлорид-этанол 95:5. Получают 106мг 5-(4-фторфенил)-8-метил-11Н-1,3-диоксо[4,5-*h*]имидазо[1,2-*c*][2,3]бензодиазепина с точкой плавления 190°C.

Пример 53

9-бром-8-метил-5-(4-нитрофенил)-11Н-1,3-диоксо[4,5-*h*]имидазо[1,2-*c*][2,3]бензодиазепин



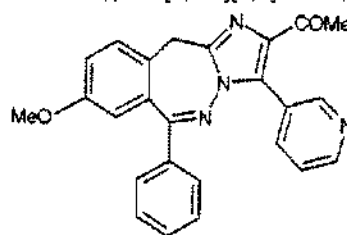
900мг 8-метил-5-(4-нитрофенил)-11Н-1,3-диоксо[4,5-*h*]имидазо[1,2-*c*][2,3]бензодиазепина смешивают в 10мл диметилформамида с 441мг N-бромсукцинимидом и перемешивают в течение 1,5 часа при комнатной температуре. После разбавления 40мл воды осажженный продукт отсасывают и получают 900мг 9-бром-8-метил-5-(4-нитрофенил)-11Н-1,3-диоксо[4,5-*h*]имидазо[1,2-*c*][2,3]бензодиазепина.

Аналогичным образом получают

8-бром-9-метил-5-(4-нитрофенил)-11Н-1,3-диоксо[4,5-*h*]имидазо[1,2-*c*][2,3]бензодиазепин, 2-бром-8-метокси-3-метил-6-фенил-11Н-имидазо[1,2-*c*][2,3]бензодиазепин, 2-бром-8-метокси-6-фенил-3-(3-пиридил)-11Н-имидазо[1,2-*c*][2,3]бензодиазепин, 8,9-дибром-5-(4-нитрофенил)-11Н-1,3-диоксо[4,5-*h*]имидазо[1,2-*c*][2,3]бензодиазепин (при избытке N-бромсукцинимидом), 3-бром-8-метокси-2-метил-6-фенил-11Н-имидазо[1,2-*c*][2,3]бензодиазепин, 8-иод-5-(4-нитрофенил)-11Н-1,3-диоксо[4,5-*h*]имидазо[1,2-*c*][2,3]бензодиазепин с N-иодсукцинимидом.

Пример 54

2-ацетил-3-(3-пиридил)-8-метокси-6-фенил-11Н-имидазо[1,2-*c*][2,3]бензодиазепин

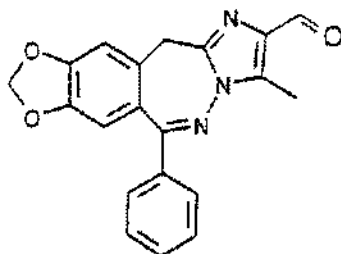


82мг 2-бром-3-(3-пиридил)-8-метокси-6-фенил-11Н-имидазо[1,2-*c*][2,3]бензодиазепина смешивают в 3мл толуола и 0,5мл диметилформамида с 650мг (1-этоксивинил)трибутилстаннана и 10мг палладий(0)-тетракистрифенилфосфина и нагревают в течение 4 часов до температуры бани 120°C. После этого еще раз добавляют (1-этоксивинил)трибутилстаннан и 10мг палладий(0)-тетракистрифенилфосфина и нагревают до температуры водяной бани 120°C в течение 10 часов. После охлаждения смешивают с 2мл 1Н соляной кислоты, перемешивают в течение 10 минут, подщелачивают аммиаком и встряхивают с этилацетатом. Фазу этилацетата промывают водой и насыщенным раствором хлорида натрия, сушат, фильтруют и концентрируют. После хроматографии остатка на силикагеле с этилацетатом в качестве элюента получают 20мг 2-ацетил-3-(3-пиридил)-8-метокси-6-фенил-11Н-имидазо[1,2-*c*][2,3]бензодиазепина.

[2,3]бензодиазепина

Аналогично получают

2-винил-3-(3-пиридил)-8-метокси-6-фенил-11Н-имидазо-[1,2-с][2,3]бензодиазепин,
 9-пропинил-5-фенил-11Н-1,3-диоксо[4,5-
 h]имидазо [1,2-с][2,3]бензодиазепин при добавле-
 нии Cu(I) в качестве сокатализатора
 Пример 55



120мг 9-бром-8-метил-5-фенил-11Н-1,3-диоксо[4,5-*h*]-имидазо[1,2-*с*][2,3]бензодиазепина соединяют в 15мл тетра-гидрофурана при -78°С с 0,36мл бутиллития (1 М гексан) и перемешивают в течение 15 минут. Затем соединяют при этой температуре с 0,6мл диметилформамида и перемешивают в течение 15 минут. После перемешивания при комнатной температуре соединяют с водой, тетрагидрофуран отгоняют и экстрагируют этилацетатом. После отгонки растворителя продукт хроматографируют через силикагель со смесью дихлорметан-этанол 95/5 в качестве элюента. Получают 46мг 9-формил-8-метил-5-фенил-11Н-1,3-диоксо[4,5-*h*]-имидазо[1,2-*с*][2,3] бензодиазепина.

По существу аналогичным образом получают 9-(1-гидроксипроп-1-ил)-8-метил-5-фенил-11Н-1,3-диоксо [4,5-*h*] имидазо [1,2-*с*] [2,3] бензодиазепин,

9-этил-8-метил-5-фенил-11Н-1,3-диоксо [4,5-*h*]-имидазо[1,2-*с*][2,3]бензодиазепин,
 9-метоксиметил-8-метил-5-фенил-11Н-1,3-диоксо[4,5-*h*]-имидазо[1,2-*с*][2,3]бензодиазепин
 Пример 56

100мг 9-иод-8-метил-5-фенил-11Н-1,3-диоксо[4,5-*h*]-имидазо[1,2-*с*][2,3]бензодиазепина растворяют в 4мл толуола и 1,5мл этанола заранее. Добавляют 54мг диэтил-3-пиридил-борана, 20мг тетракис(трифенилфосфин)-палладий(0) и 0,8мл 2 М раствора Na₂CO₂ и перемешивают при 110°С в течение 3 часов. После добавления воды экстрагируют этилацетатом и органическую фазу концентрируют. Этот остаток хроматографируют через силикагель со смесью дихлорметан-этанол 95/5 в качестве элюента. Получают 13мг 8-метил-5-фенил-9-(3-пиридил)-11Н-1,3-диоксо[4,5-*h*]-имидазо[1,2-*с*][2,3]бензодиазепина.

Аналогичным образом из 9-иод-5-фенил-11Н-1,3-диоксо-по[4,5-*h*]имидазо[1,2-*с*][2,3]бензодиазепина получают 9-(3-пиридил)-5-фенил-11Н-1,3-диоксо[4,5-*h*]имидазо[1,2-*с*][2,3] бензодиазепин.

Пример 57

100мг 9-иод-8-метил-5-фенил-11Н-1,3-диоксо[4,5-*h*]имидазо[1,2-*с*][2,3]бензодиазепина перемешивают в 2мл диметилформамида, 0,03мл триэтиламина, 0,032мл (30мг) диэтилфосфита и 15мг тетракис(трифенилфосфин)-палладий(0) при 100°С в течение 2 часов. Затем разбавляют 10мл воды и экстрагируют этилацетатом. Концентрированную органическую фазу хроматографируют через силикагель со смесью дихлорметан-этанол 95/5 в качестве элюента. Получают 10мг диэтилового эфира 8-метил-5-фенил-11Н-1,3-диоксо[4,5-*h*]имидазо[1,2-*с*]-[2,3]бензодиазепин-9-фосфоновой кислоты.