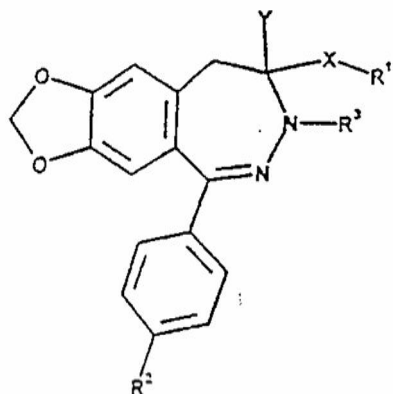


Винахід стосується нових похідних 8-заміщеного-9H-1,3-діоксол/4,5-h//2,3-бензодіазепіну, фармацевтичної композиції, яка містить ці похідні і способу одержання активного інгредієнта.

Більш конкретно, винахід стосується нових похідних 8-заміщеного-9H-1,3-діоксол/4,5-h//2,3-бензодіазепіну формули I



де

X є карбонільною або метиленою групою, і

R¹ є атомом водню, гідроксигрупою, C₁-₄ алкоксигрупою, C₁-₄ алканойлоксигрупою, (C₁-₄ алкіл)сульфонілоксигрупою або групою формули -NR⁴R⁵,

де

R⁴ і R⁵ означають, незалежно один від одного, атом водню, C₁-₄ алкоксигрупу, C₁-₆ алканойльну або C₁-₆ алکیلну групу, причому остання може бути заміщена насиченою або ненасиченою п'яти- або шестичленною гетероциклічною групою, яка містить 1 або 2 атоми азоту або атом азоту й атом кисню в якості гетероатома, або N/феніл-(C₁-₄ алкіл)/-N-(C₁-₄ алкіл)аміногрупою, в якій фенільна група може бути заміщена від 1 до 3 замісником (замісниками), який(і) представляє(ють) собою C₁-₄ алкоксигрупу, або

R⁴ і R⁵ утворюють з атомом азоту, що примикає, і, можливо, із ще одним атомом азоту або атомом кисню насичену або ненасичену п'яти - десятичлену гетероциклічну групу, або

X утворює з R¹ ціаногрупу, тетразолільну групу, групу формули -CHNOH або групу формули -COR⁶, де

R⁶ є гідроксигрупою, C₁-₄ алкоксигрупою, феноксигрупою, нафтоксигрупою або аміногрупою, причому аміногрупа може бути заміщена C₁-₄ алکیلною групою,

R² є нітрогрупою, аміногрупою або (C₁-₄ алканойл)аміногрупою,

R³ є атомом водню, C₁-₄ алکیلною групою або групою формули -COR⁷, де

R⁷ є атомом водню, C₁-₆ алکیلною групою, C₁-₆ алکیلною групою, заміщеною 1-3 атомами галогену, C₁-₄ алкоксигрупою, феноксигрупою, піридинною групою, фенільною групою або нафтильною групою, причому дві останні групи можуть бути заміщені 1-3 замісниками, або групою формули -(CH₂)ₙ-NR⁸R⁹, де

R⁸ і R⁹ означають, незалежно один від одного, атом водню, C₁-₄ алکیلну групу, яка може бути заміщена фенільною групою або насиченою п'яти- або шестичленною гетероциклічною групою, яка містить одну азотну групу або азотну і кисневу групу, причому фенільна група може бути заміщена від 1 до 3 замісником (замісниками), який(і) представляє(ють) собою C₁-₄ алкоксигрупу, або

R⁸ і R⁹ утворюють з атомом азоту, що примикає, і, можливо, із ще одним атомом азоту або атомом кисню насичену або ненасичену п'яти або шестичлену гетероциклічну групу, яка може бути заміщена фенільною групою, яка може бути заміщена 1-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з атома галогену або C₁-₄ алкоксигрупи,

n має значення 0,1 або 2,

Y є атомом водню або метильною групою, або

Y утворює з R³ валентний зв'язок між атомом вуглецю в положенні 8 і атомом азоту в положенні 7, за умови, що

1) якщо Y є атомом водню або утворює з R³ валентний зв'язок і X є метиленою групою, то R¹ не є атомом водню, і

2) якщо Y є атомом водню або метильною групою, а R³ є C₁-₄ алکیلною групою або групою формули -COR⁷, то X не є метиленою групою,

і їх фармацевтично прийнятним солям приєднання кислот або їх похідною четвертинного амонію.

Деякі похідні 2,3-бензодіазепіну, які мають біологічну активність, відомі.

Тофізопам, 1-(3,4-диметоксифеніл)-5-етил-7,8-диметокси-4-метил-5H-2,3-бензодіазепін, який має анксиолітичну дію, відомий з HU-P №155 572 і GB-P №1 202 579. Ця відома сполука не містить циклічної системи 1,3-діоксол-/4,5-h//2,3-бензодіазепіну.

З HU-P №186 760 відомі похідні 7,8-дигідро-8-метил-9H-1,3-діоксол-/4,5-h//2,3-бензодіазепіну, який має дію на центральну нервову систему. Ці відомі сполуки одержують відновленням відповідної похідної 8-метил-9H-1,3-діоксол-/4,5-h//2,3-бензодіазепіну.

Різні заміщені похідні 8-метил-9H-1,3-діоксол-/4,5-h//2,3-бензодіазепіну відомі з HU-P №191 698 і відповідної GB-P №2 162 184. Ці відомі сполуки мають антиагресивну і анксиолітичну дію.

Новий спосіб одержання почасти нових похідних 8-метил-9H-1,3-діоксол-/4,5-h//2,3-бензодіазепіну, що мають антиагресивну дію, відомий з HU-P №191702. Відповідно до цього способу придатним образом заміщений 2-ацетонил-4,5-метилендіоксифенофенон реагує з надлишком гідразингідату.

Інші похідні 7,8-дигідро-8-метил-9H-1,3-діоксол-/4,5-h//2,3-бензодіазепіну, що мають антидепресивну і антипаркінсоніальну дію, відомі з HU-P №206 719.

Фізична форма (R)-7-ацетил-5-(4-амінофеніл)-8,9-дигідро-8-метил-7H-1,3-діоксол-/4,5-h//2,3-

бензодіазепіну, корисна в якості AMPA антагоніста, описана в EP №699678.

Похідні 7-ацил-5-(4-амінофеніл)-8,9-дигідро-8-метил-9H-1,3-діоксол-/4,5-h//2,3-бензодіазепіну, які мають антиконвульсивну і міорелаксантну активність, відомі з EP №492485.

Енантіомери 7,8-дигідро-8-метил-5-(4-амінофеніл)-9H-1,3-діоксол-/4,5-h//2,3-бензодіазепіну описані в WO 95/01357. Ці відомі енантіомери корисні як проміжні продукти в синтезі терапевтично активних сполук.

В EP №699677 описаний стереоселективний спосіб одержання відомих похідних дигідро-2,3-бензодіазепіну.

Похідні 5-(4-заміщеного феніл)-8-метил-9H-1,3-діоксол-/4,5-h//2,3-бензодіазепіну описані в FR 2566774. Ці сполуки мають антиагресивну активність.

В J.Am.Chem. Soc. 117. 12358-9 (1995) описаний стереоселективний синтез для одержання відомих похідних 7-ацетил-5-(4-амінофеніл)-8-метил-8,9-дигідро-7H-1,3-діоксол-/4,5-h//2,3-бензодіазепіну.

Похідні 7-ацил-5-(4-амінофеніл)-8-алкіл-7H-1,3-діоксол-/4,5-h//2,3-бензодіазепіну описані в DE-P 4428835. Ці відомі сполуки інгібують AMPA рецептори.

Енантіоселективний синтез для одержання похідних 7-ацил-5-(4-амінофеніл)-8,9-дигідро-8-метил-7H-1,3-діоксол-/4,5-h//2,3-бензодіазепіну відомий з J.Chem. Soc. Perkin Trans I. 1995. 1423-1427.

Деякі похідні 2,3-бензодіазепіну виявляють свою дію завдяки неконкурентному інгібуванню AMPA/каїнатних рецепторів (Donevan, S.D. et.al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 271. 25-29(1994)).

З літератури відомо, що AMPA/каїнатні рецептори відіграють важливу роль у гострих і хронічних захворюваннях центральної нервової системи. Завдяки інгібуванню цих рецепторів може бути досягнута міорелаксанта, нейрозахисна й антиконвульсивна дія (Vizi, E.S. et.al., CNS Drug Reviews, 2, 91-126 (1996); Lees, G.L., CNS Drugs, 5, 51-74 (1996)).

Задача даного винаходу полягала в одержанні нових похідних 2,3-бензодіазепіну, які б були більш ефективними, ніж відомі похідні 2,3-бензодіазепіну.

Ця задача була вирішена завдяки одержанню нових похідних 8-заміщеного-9H-1,3-діоксол-/4,5-h//2,3-бензодіазепіну, які мають значну міорелаксантну, нейрозахисну і антиконвульсивну дію завдяки їх неконкурентній AMPA/каїнатній дії.

Таким чином, ці нові сполуки можуть застосовуватися для лікування будь-яких захворювань (таких, як епілепсія, захворювань, які приводять до м'язових спазмів, різних нейродегенеративних захворювань, удар), при яких бажано інгібування AMPA/каїнатних рецепторів.

В описі і формулі винаходу при визначенні замісників під C₁₋₄ алкоксигрупою варто розуміти в першу чергу метокси-, етокси-, н-пропокси-, ізопропокси- або н-бутоксигрупу, краще, метоксигрупу.

C₁₋₄ алкільна група є метильною, етильною, н-пропільною, ізопропільною, н-бутильною, втор-бутильною, трет-бутильною або ізобутильною групою. Краще, C₁₋₄ алкільна група є метильною або етильною групою.

C₁₋₆ алкільна група може бути, на додаток до перерахованих вище алкільних груп, наприклад, н-пентильною, 2-метилбутильною, н-гексильною, 2,2-диметилбутильною або 2,3-диметилбутильною групою і т.д.

C₁₋₄ алканойльна група є, у першу чергу, формільною, ацетильною або н-пропіонільною групою. Краще, C₁₋₄ алканойльна група є пропіонільною групою.

Аналогічно, C₁₋₄ алканойлоксильна група є, у першу чергу, формілоксильною, ацетиллоксильною або н-пропінілоксильною групою.

Насиченою або ненасиченою 5-ти або 6-ти-членною гетероциклічною групою, яка містить один або два атоми азоту або атом азоту й атом кисню в якості гетероатома, є, наприклад, піролідинільна, піперидинільна, піперазинільна, імідазолільна або морфолінільна група. Кращим є те, що інший атом азоту піперазинільної групи заміщений.

Якщо замісники R⁴ і R⁵ утворюють разом з атомом азоту, що примикає, насичену або ненасичену п'яти - десятичленну гетероциклічну групу, ця гетероциклічна група містить 1 або 2 атоми азоту або атом азоту й атом кисню в якості гетероатома, і складається з одного або двох з'єднаних кілець. Гетероциклічне кільце або кільця або не має(ють) подвійних зв'язків, або має(ють) одну або більше подвійних зв'язків. Така гетероциклічна група представлена, наприклад, піролідинільною, імідазолільною, піперидинільною, піридинільною, морфолінільною, піперазинільною або 1,5-діазабіцикло/4.3.0/нон-5-енільною групою. Кращим є те, що один з атомів азоту піперазинільної групи заміщений.

Під фармацевтично прийнятною сіллю приєднання кислоти мають на увазі сіль приєднання кислоти, утворену за допомогою фармацевтично придатної неорганічної кислоти, такої як соляна, бромистоводнева, сірчана, фосфорна і т.д., або фармацевтично придатної органічної кислоти, такої як мурашина, оцтова, фумарова, малеїнова, молочна, яблучна, винна, бурштинова, лимонна, метансульфо кислота і т.д.

Похідною четвертинного амонію є похідна, у якій один з атомів азоту сполуки формули I знаходиться в четвертинній формі.

Винахід включає будь-які ізомери сполук формули I і їх суміші. Під ізомерами сполук формули I мають на увазі обидва енантіомера, що існують завдяки наявності, принаймні, одного хірального центра, і ізомери E і Z, діастереомери, таутомерні форми, що існують завдяки наявності визначених замісників, і їх суміші, такі, як рацемати.

Краща підгрупа сполук формули I складається з похідних 8-заміщеного-9H-1,3-діоксол-/4,5-h//2,3-бензодіазепіну, їх фармацевтично прийнятних солей приєднання кислот і їх похідних четвертинного амонію, де у формулі I

X є карбонільною або метиленовою групою, і

R¹ є атомом водню, гідроксигрупою, метоксигрупою, ацетоксигрупою, метилсульфонілоксигрупою або групою формули -NR⁴R⁵, де

R⁴ і R⁵ означають, незалежно один від одного, атом водню, метоксигрупу, ацетильну групу або C₁₋₄ алкільну групу, причому остання може бути заміщена морфолінільною або диметоксифенілетил-N-(метил)аміногрупою, або

R^4 і R^5 утворюють з атомом азоту, що примикає, і, можливо, із ще одним атомом азоту або атомом кисню насичену або ненасичену п'яти- дев'ятичленну гетероциклічну групу, або

X утворює з R^1 ціаногрупу, тетразолільну групу або групу формули $-CHNOH$,

R^2 є нітрогрупою або аміногрупою,

R^3 є атомом водню або ацетильною групою,

Y є атомом водню, або

Y утворює з R^3 валентний зв'язок між атомом вуглецю в положенні 8 і атомом азоту в положенні 7, за умови, що

1) якщо Y є атомом водню або утворює з R^3 валентний зв'язок і X є метиленою групою, то R^1 не є атомом водню, і

2) якщо Y є атомом водню або метильною групою, а R^3 є C_{1-4} алкільною групою або групою формули $-COR^7$, то X не є метиленою групою.

У зазначеній підгрупі сполук особливо кращими є такі похідні 8-заміщеного-9H-1,3-діоксол-/4,5-h//2,3-бензодіазепіну, їх фармацевтично прийнятні солі приєднання кислот і їх похідні четвертинного амонію:

5-(4-амінофеніл)-9H-1,3-діоксол-/4,5-h//2,3-бензодіазепін-8-карбоксиламід,

5-(4-амінофеніл)-8-ціано-9H-1,3-діоксол-/4,5-h//2,3-бензодіазепін,

5-(4-амінофеніл)-8-(5-тетразоліл)-9H-1,3-діоксол-/4,5-h//2,3-бензодіазепін.

Інша краща підгрупа сполук винаходу складається з похідних 8-заміщеного-9H-1,3-діоксол-/4,5-h//2,3-бензодіазепіну формули I, де

R^3 є атомом водню або групою формули $-COR^7$, де

R^7 є атомом водню, C_{1-4} алкільною групою, C_{1-4} алкільною групою, заміщеною 1-3 атомами галогену, або групою формули $-(CH_2)_n-NR^8R^9$, де

R^8 і R^9 означають, незалежно один від одного, атом водню, C_{1-4} алкільну групу, яка може бути заміщена фенільною групою або морфолінільною групою, причому фенільна група може бути заміщена однією або двома метоксигрупами, або

R^8 і R^9 утворюють разом з атомом азоту, що примикає, і, можливо, із ще одним атомом азоту або атомом кисню насичену або ненасичену п'яти- або шестичленну гетероциклічну групу, яка може бути заміщена фенільною групою, причому фенільна група може бути заміщена атомом галогену або метоксигрупою,

n має значення 0,1 або 2,

X утворює разом з R^1 ціаногрупу або групу формули $-COR^6$, де

R^6 є гідроксигрупою або аміногрупою,

Y є метильною групою,

R^2 є нітрогрупою, аміногрупою або $(C_{1-4}$ алканол)аміно групою,

і їх фармацевтично прийнятних солей приєднання кислот.

У зазначеній підгрупі сполук кращими є похідні 8-заміщеного-9H-1,3-діоксол-/4,5-h//2,3-бензодіазепіну формули I, де

R^3 є атомом водню або групою формули $-COR^7$, де

R^7 є атомом водню, C_{1-4} алкільною групою, C_{1-2} алкільною групою, заміщеною атомом хлору, трифторметильною групою, трихлорметильною групою або групою формули $-(CH_2)_n-NR^8R^9$, де

R^8 і R^9 означають, незалежно один від одного, атом водню, C_{1-2} алкільну групу, яка може бути заміщена фенільною групою або морфолінільною групою, причому фенільна група може бути заміщена двома метоксигрупами, або

R^8 і R^9 утворюють разом з атомом азоту, що примикає, і, можливо, із ще одним атомом азоту або атомом кисню піридинільну, піролідінільну, морфолінільну або піперазинільну групу, причому піперазинільна група заміщена фторфенільною або метоксифенільною групою,

n має значення 0,1 або 2,

X утворює разом з R^1 ціаногрупу,

R^2 є аміногрупою або $(C_{1-4}$ алканол)аміно групою,

Y є метильною групою,

і їх фармацевтично прийнятні солі приєднання кислот.

Особливо кращими сполуками винаходу є похідні 8-заміщеного-9H-1,3-діоксол-/4,5-h//2,3-бензодіазепіну формули I, де

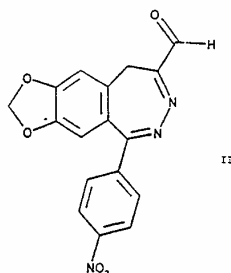
R^2 є ацетиламіногрупою або пропіонаміногрупою,

R^1 , R^3 , X і Y такі, як зазначено в п.5 формули винаходу,

і їх фармацевтично прийнятні солі приєднання кислот.

Похідні 8-заміщеного-9H-1,3-діоксол-/4,5-h//2,3-бензодіазепіну даного винаходу одержують такими способами:

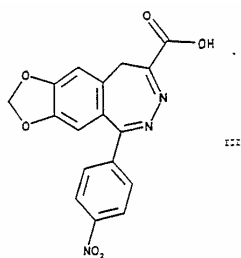
а) для одержання 3-форміл-5-нітрофеніл)-9H-1,3-діоксол-/4,5-h//2,3-бензодіазепіну формули II



який належить групі сполук формули I, 8-метил-5-(4-нітрофеніл)-9H-1,3-діоксол-/4,5-h//2,3-бензодіазепін

взаємодіє з агентом, що окислює; або

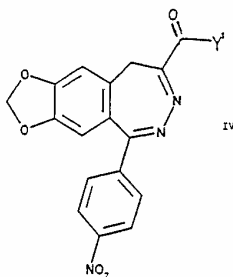
b) для одержання 5-(4-нітрофеніл)-9Н-1,3-діоксол-/4,5-н//2,3-бензодіазепін-8-карбонової кислоти формули III



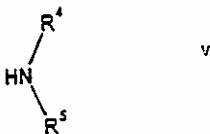
яка належить групі сполук формули I, 8-форміл-5-(4-нітрофеніл)-9Н-1,3-діоксол-/4,5-н//2,3-бензодіазепін формули II взаємодіє з агентом, що окислює; або

с) для одержання сполук формули I, де R^1 є імідазолільною групою, R^2 є нітрогрупою, Х є карбонільною групою, а Y утворює з R^3 валентний зв'язок, 5-(4-нітрофеніл)-9Н-1,3-діоксол-/4,5-н//2,3-бензодіазепін-8-карбонова кислота формули III взаємодіє з 1,1'-карбонілдіімідазолом; або

d) для одержання сполук формули I, де R^1 є групою формули $-NR^4R^5$, R^2 є нітрогрупою, Х є карбонільною групою, а Y утворює з R^3 валентний зв'язок, R^4 і R^5 , такі, як зазначено у формулі I, 5-(4-нітрофеніл)-9Н-1,3-діоксол-/4,5-н//2,3-бензодіазепін-8-карбонова кислота формули III або її реакційноздатна похідна формули IV



де Y^1 означає відщеплювану групу, взаємодіє з аміном формули V

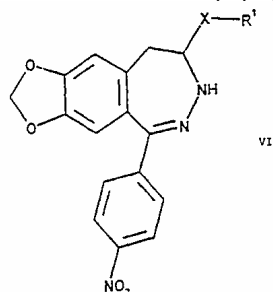


де R^4 і R^5 , такі, як зазначено вище; або

е) для одержання сполук формули I, де R^1 є C_{1-4} алкоксигрупою, R^2 є нітрогрупою, Х є карбонільною групою, а Y утворює з R^3 валентний зв'язок, 5-(4-нітрофеніл)-9Н-1,3-діоксол-/4,5-н//2,3-бензодіазепін-8-карбонову кислоту формули III етерифіціюють C_{1-4} алканолом; або

f) для одержання сполук формули I, де R^1 є (C_{1-4}) сульфонілоксигрупою, R^2 є нітрогрупою, Х є метиленовою групою, а Y утворює з R^3 валентний зв'язок, 8-форміл-5-(4-нітрофеніл)-9Н-1,3-діоксол-/4,5-н//2,3-бензодіазепін формули II взаємодіє з агентом, що відновлює, і одержаний 8-гідроксиметил-5-(4-нітрофеніл)-9Н-1,3-діоксол-/4,5-н//2,3-бензодіазепін взаємодіє з (C_{1-4}) алкілсульфоніл галогенідом; або

g) для одержання сполук формули I, де R^1 є C_{1-4} алкоксигрупою, C_{1-4} алканілоксигрупою або групою формули $-NR^4R^5$, R^2 є нітрогрупою, Y утворює з R^3 валентний зв'язок, R^4 і R^5 , такі, як зазначено у формулі I, 8-форміл-5-(4-нітрофеніл)-9Н-1,3-діоксол-/4,5-н//2,3-бензодіазепін формули II взаємодіє з агентом, що відновлює, і одержаний 8-гідроксиметил-5-(4-нітрофеніл)-9Н-1,3-діоксол-/4,5-н//2,3-бензодіазепін або його реакційноздатна алкілююча похідна формули VI



де Q означає відщеплювану групу, взаємодіє з C_{1-4} алканолом, C_{1-4} алканкарбоновою кислотою або реакційноздатною ацилюючою похідною цих сполук, або аміном формули V, де R^4 і R^5 , такі, як зазначено вище; або

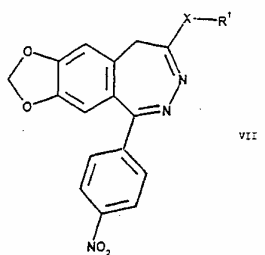
h) для одержання сполуки формули I, де X разом з R^1 утворює групу формули $-CHNOH$, R^2 є нітрогрупою, Y утворює з R^3 валентний зв'язок, 8-форміл-5-(4-нітрофеніл)-9Н-1,3-діоксол-/4,5-н//2,3-бензодіазепін формули II взаємодіє з гідроксиламіном; або

i) для одержання сполуки формули I, де X разом з R^1 утворює ціаногрупу, R^2 є нітрогрупою, Y утворює з R^3

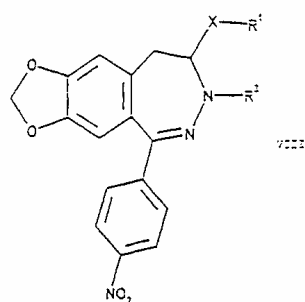
валентний зв'язок, 8-гідроксиімінометил-5-(4-нітрофеніл)-9Н-1,3-діоксол-4,5-г/2,3-бензодіазепін взаємодіє з дегідратуючим агентом; або

і) для одержання сполуки формули I, де X разом з R¹ утворює тетразолільну групу, R² є нітрогрупою, Y утворює з R³ валентний зв'язок, 8-ціано-5-(4-нітрофеніл)-9Н-1,3-діоксол-4,5-г/2,3-бензодіазепін взаємодіє з азидом лужного металу; або

к) для одержання 7,8-дигідросполук формули VI, що утворюють більш вузьку групу сполук формули I, де X є карбонільною або метиленою групою, R¹ такий, як зазначено у формулі I, сполука формули VII



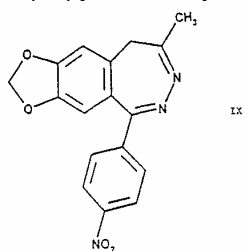
де X і R такі, як зазначено вище, взаємодіє з агентом, що відновлює; або л) для одержання 7,8-дигідро-7-ацил похідних формули VIII,



які утворюють більш вузьку групу сполук формули I, де X є карбонільною або метиленою групою, R¹ такий, як зазначено у формулі I, R³ є C₁₋₄ алканойльною групою, 7,8-дигідропохідна формули VI, де X і R¹ такі, як зазначено вище, взаємодіє з C₁₋₄ алканкарбоною кислотою або її реакційноздатною ацилюючою похідною; або

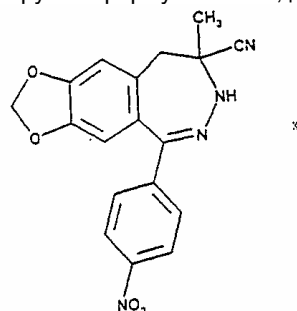
м) для одержання сполук формули I, де R¹ є групою формули -NR⁴R⁵, R² є нітрогрупою, X є карбонільною або метиленою групою, один з R⁴ і R⁵ є C₁₋₄ алканойльною групою, а інший є таким, як зазначено у формулі I, Y означає атом водню й у цьому випадку R³ є C₁₋₄ алканойльною групою, або Y утворює з R³ валентний зв'язок, сполука формули I, де R¹ є групою формули -NR⁴R⁵, де один з R⁴ і R⁵ є атомом водню, а інший як зазначено вище, X, R², Y і R³ такі, як зазначено вище, взаємодіє з C₁₋₄ алканкарбоною кислотою або її реакційноздатною ацилюючою похідною;

п) для одержання сполук формули I, де Y є метильною групою, X-R¹ є ціаногрупою, R³ є атомом водню, R² є нітрогрупою, сполука формули IX



взаємодіє з ціаністим воднем; або

о) для одержання сполук формули I, де Y є метильною групою, R³ є атомом водню, R² є нітрогрупою, X-R¹ є групою формули -COR⁶, де R⁶ такий, як зазначено у формулі I, сполука формули X

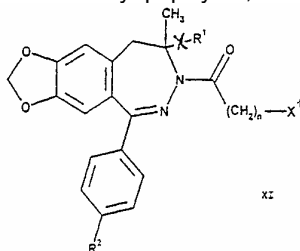


гідролізує неорганічною кислотою, і одержану карбонову кислоту перетворюють або не перетворюють у складний ефір або амід карбонової кислоти; або

р) для одержання сполук формули I, де Y є метильною групою, X-R¹ є ціаногрупою або групою формули -

COR⁶, R² є нітрогрупою, R³ є C₁₋₄ алкільною групою, R⁶ такий, як зазначено у формулі I, сполука формули I, де Y, X-R¹ і R² такі, як зазначено вище, R³ є атомом водню, взаємодіє з (C₁₋₄ алкіл) галогенідом; або

г) для одержання сполук формули I, де Y є метильною групою, X-R¹ є ціаногрупою або групою формули -COR⁶, R² є нітрогрупою, R³ є групою формули -COR⁷, R⁷ є групою формули -(CH₂)_n-NR⁸R⁹, R⁶, R⁸, R⁹ і n такі, як зазначено у формулі I, сполука формули XI



де X-R¹, R² і η такі, як зазначено вище, X¹ є відщеплюваною групою, краще, атомом хлору, взаємодіє з аміном формули HNR⁶R⁹;

і, якщо необхідно, одержана сполука формули I, де R² є нітрогрупою, R¹, R³, X і Y такі, як зазначено у формулі I, перетворюють у сполуку формули I, де R² є аміногрупою, шляхом відновлення;

і, якщо необхідно, одержана сполука формули I, де R² є аміногрупою, R¹, R³, X і Y такі, як зазначено у формулі I, взаємодіє з C₁₋₄ алканкарбоною кислотою або її реакційноздатною ацилюючою похідною;

і, якщо необхідно, одержану основу формули I перетворюють у фармацевтично прийнятну сіль приєднання кислоти або виділяють із солі приєднання кислоти;

і, якщо необхідно, одержана сполука формули I або її фармацевтично прийнятну сіль приєднання кислоти перетворюють у похідну четвертинного амонію.

У способі а) реакцію проводять за методикою, відомою для одержання альдегідів (Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie, Aldehyde, Band E3, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1983).

Кращим агентом, що окисляє, є оксид селену (IV).

У способі b) реакцію проводять за методикою, відомою для одержання карбонових кислот з альдегідів (Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie, Carbonsaure-Derivate, Band E5, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1985; Saul Patai: The chemistry of acid derivatives, John Wiley and Sons, New York).

У способах c), d) і e) реакції проводять за методикою, відомою для перетворень карбонових кислот (Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie, Carbonsaure-Derivate, Band E5, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1985).

У способах f) і g) реакції проводять за методикою, відомою для перетворень оксосполук у спирти (Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie, Alkohole, Band VT, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1979). Також за відомою методикою одержана гідроксисполука реагує з алкілсульфонілгалогенідом, краще з алкілсульфонілхлоридом у способі f); у способі g) алкілсульфоніловий ефір гідроксисполуки реагує з аміном або гідроксисполуку ацилюють, наприклад, відповідним ангідридом алканкарбонової кислоти.

У способах h), i) і j) реакції проводять за методикою, відомою для перетворень оксосполук ((Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie, Carbonsaure-Derivate, Band E5, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1985; Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie, Heterane, Band III, part 4, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1994).

У способі k) відновлення проводять відомим способом (Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie, Band IV, Reduction Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1989).

У способах f), g) і k) агентом, що відновлює, краще є тетрагідроборат натрію.

Слід зазначити, що при відновленні сполуки формули I, де X означає карбонільну групу, Y утворює з R³ валентний зв'язок, R² є нітрогрупою, з використанням еквімолярної кількості тетрагідроборату натрію, відновлюється тільки карбонільна група. У присутності великого надлишку тетрагідроборату натрію на додаток до відновлення карбонільної групи, також насичується подвійний зв'язок між атомом азоту, що входить у цикл у положенні 7, і атомом вуглецю, що входить у цикл у положенні 8.

У способах l) і m) реакції ацилювання проводять, як правило, з використанням ацилюючої похідної C₁₋₄ алканкарбонової кислоти, такої, як галогенід кислоти, ангідрид кислоти або активний ефір, при температурі від -20°C до +150°C, краще, у присутності кислотного зв'язуючого агента і/або піридину в присутності або відсутності органічного розчинника (Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie, Carbonsaure-Derivate, Band E5, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1985; S. Patai: The chemistry of amides, Interscience Publishers, 1970).

У способі n) реакцію сполуки формули IX і ціаністого водню проводять способом, відомим з літератури (Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie, Band VIII, Georg Thieme Verlag, Stuttgart).

Похідні 8-метил-9H-1,3-діоксол-4,5-г/2,3-бензодіазепіну формули IX можна одержати способом, аналогічним способу, описаному в HU-P №191702.

У способі o) ціаногрупу сполуки формули X можна гідролізувати відомим способом, краще у присутності неорганічної кислоти (S. Patai: The chemistry of cyanogroup).

У способі p) атом азоту в положенні 8 сполуки формули I можна ацилювати відомим способом, як правило, хлоридом кислоти, ангідридом кислоти або ефіром хлорвугільної кислоти, можливо, у присутності кислотного зв'язуючого агента у присутності або відсутності органічного розчинника при температурі від -20°C до +150°C.

Для одержання карбамоїльних похідних ацилювану похідну одержують взаємодією реакційноздатного ефіру хлорвугільної кислоти з аміносполукою, або прямою реакцією сполуки формули I, де R є атомом водню, з відповідним ізоціанатом.

У способі r) сполука формули I, де атом вуглецю в положенні 8 заміщена групою формули -CO-(CH₂)_n-

NR⁴R⁵, можна одержати реакцією відповідної сполуки формули XI, де R¹, R² і n такі, як зазначено у формулі I, X є відщеплюваною групою, краще атомом хлору, з аміном формули HNR⁴R⁵, де R⁴ і R⁵ такі, як зазначено у формулі I. Сполуки формули XI можна одержати шляхом ацилювання сполуки формули I, де R є атомом водню. Зазначені реакції проводять відомими способами (Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie, Band XI, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1957; S. Patai: The chemistry of aminogroup, Interscience Publishers, 1968).

Нітрогрупу сполук формули I можна перевести в аміногрупу відомим способом. Відновлення можна, наприклад, проводити хлоридом олова(II) або в присутності каталізатора з гідруючою сполукою. Наприклад, як каталізатор можна використовувати нікель Ренея, оксид палладію або платини, в якості гідруючої сполуки можна використовувати, наприклад, газоподібний водень, гідазин, гідазин гідрат, мурашину кислоту, триалкіламоній форміат або форміат лужного металу.

У сполуках формули I, де R² є аміногрупою, цю аміногрупу можна ацилювати C₁₋₄ алканкарбонною кислотою відомим способом. Реакцію ацилювання можна проводити за методикою, описаною в способах I) і m).

Якщо необхідно, основа формули I взаємодіє з неорганічною або органічною кислотою для її перетворення у фармацевтично прийнятну сіль приєднання кислоти, або основу формули I виділяють із солі приєднання кислоти за допомогою сильної основи.

Фармакологічний ефект нових сполук формули I вивчали способами in vitro і in vivo. Як контрольну сполуку використовували 8-метил-5-(4-нітрофеніл)-9Н-1,3-діоксол-4,5-дигідродіазепін (сполука «А»), відому з HU-P No.191698 і GB-P No.2 162 184.

Визначення AMPA антагоністичної дії in vitro

Тест QNTI (інгібування нейротоксичності квіскулату)

Метод заснований на явищі, що полягає в тому, що нейротоксичний ефект квіскулату (S-альфа-аміно-3,5-діоксо-1,2,4-оксадіазолідин-2-пропанкарбонна кислота, AMPA/каїнатний антагоніст) на первинну культуру теляноцефальних кліток пацюка може бути інгібований AMPA/каїнатними антагоністами. Тест проводили, як описано в літературі (Kovacs, A.D., Egyed, A.: protection against non-NMDA receptor-mediated excitotoxicity by GYKI 52466 in mature telencephalic cultures of the rat, Neurobiology, 4, 59-72 (1996)). Одержані значення IC₅₀ представлені в Таблиці 1.

Тест PSI (інгібування сукупного спайка)

Потенціали поля (сукупний спайк), що виникли в результаті електричної стимуляції колатеральних комісурних провідних шляхів Шаффера, були обмірювані на CA1 нейронах гіпокампу пацюків. Сукупний спайк може бути інгібований AMPA/каїнатними антагоністами. Некумулятивні значення IC₅₀ представлені в Таблиці 1. /Tarnawa, I., Mohar, P., Gaal, L., Aiidrasi, F.: Inhibition of hippocampal field potentials by GYKI 52466 in vitro and in vivo, Acta Physiol. Hung., 79(2), 163-9 (1992)/.

Тест SD (депресія, що поширюється)

Цей спосіб заснований на явищі депресії, що поширюється, викликаній каїнатом на препараті ізольованої курячої сітківки. Виникнення депресії, що поширюється, інгібується (сповільнюється) AMPA/каїнатними антагоністами. /M.J. Sheardown, The triggering of spreading depression in the chicken retina: a pharmacological study. Brain Res., 607 (1-2), 189-194 (1993)/. Одержані значення IC₅₀ представлені в Таблиці 1.

Таблиця 1

Результати, одержані в результаті тестів,
що підходять для визначення AMPA антагоністичної дії in vitro

Сполука (№ прикладу)	QNTI ^a	PSI ^b IC ₅₀ у мкмоль	SD ^c
48		Немає даних	6,1
73	7,4	6,3	6,7
89	5,4	3,0	3,7
«А»	12,0	9,1	9,5

a - інгібування нейротоксичності квіскулату на первинній корковій культурі

b - інгібування сукупного спайка

c - тест на визначення депресії, що поширюється

Як показано в таблиці 1, інгібуюча дія нових сполук значно вища, ніж дія контрольної сполуки «А».

Іспити in vivo

Гостра токсичність

Іспити проводили на самцях і самках мишей NMRI вагою 20-25г по 6 тварин у кожній групі. Сполуки, що тестуються, вводили в кількості 20мг/кг, максимальні дози перорально і внутрішньочеревинно складали 500мг/кг і 300мг/кг відповідно. Сукупна летальність була зареєстрована на 7 день. Тварин містили в стандартних лабораторних умовах. Одержані значення LD₅₀ представлені в Таблиці 2.

Таблиця 2

Гостра токсичність

Сполука (№ прикладу)	Приблизно LD ₅₀ внутрішньочеревинно в мг/кг	Приблизно LD ₅₀ перорально
----------------------	--	---------------------------------------

73	Близько 300	Вище 500
89	Близько 300	Вище 500
«А»	392	500

Міорелаксанта дія

Іспити проводили за методом Хоппа (Hoppe) на самцях мишей NMRI вагою 20-25г по 10 тварин у кожній групі /Hoppe, J.O., J.Pharmacol. Exp. Ther., 100. 333 (1950)/. Після внутрішньочеревинного введення препарату реєстрували кількість мишей, у яких спостерігалася м'язова слабкість, протягом першої години через кожні 10 хвилин, потім через кожні 0,5 години. Тварин, що падали протягом 30 секунд на похилий під кутом 60° екран, вважали позитивними. Щораз визначали значення ED₅₀ для зазначених сполук. За величину тривалості дії приймали час останнього результату, коли спостерігався, принаймні, 30% ефект.

Одержані результати представлені в таблиці 3.

Таблиця 3

Міорелаксанта дія

Сполука (№ прикладу)	Міорелаксанта дія (мг/кг)	
	ED ₅₀ ^x (внутрішньочеревинно) (мг/кг)	Тривалість (год)
73	22,6	Більш 4
89	31,3	1
«А»	24,5	1

^x - визначено під час максимального ефекту

Хоча токсичність і міорелаксанта дія нових сполук приблизно така ж, як у контрольної сполуки «А», тривалість міорелаксанта дії сполуки прикладу 73 значно вище, що показано в таблиці 3.

Тест на максимальний електрошок (MES)

Для тесту за методом Свінґярда й ін. (Swinyard et. al.) /Swinyard, E.A., Brown, W.C. and Doodman, L.S.: Comparative assays of antiepileptic drugs in mice and rats, J. Pharmacol., 106. 319 (1952)/ використовували самців NMRI мишей вагою від 20 до 30г. Тваринам, по 10 у кожній групі, вводили внутрішньочеревинно або різні дози сполук, що тестуються, або «плацебо». Через 30 хвилин на них впливали електрошком (50Гц, 40мА) протягом 0,4 секунди за допомогою корнеальних електродів. Реєстрували кількість тварин, в яких розвивався тонічний спазм екстензора задніх кінцівок, розраховували відсоток інгібування і визначали значення ED₅₀ методом Litchfield і Wilcoxon / Litchfield, J.T., Wilcoxon, F.A.: A simplified method of evaluating dose-effect experiments, J. Pharmacol. Exp. Ther., 96, 99 (1949)/. Результати приведені в таблиці 4.

Тест на аудіогенний припадок (AS)

Випробування проводили з використанням дещо модифікованого методу De Sarro et. al. /De Sarro, G.B., Croucher, M.J. and Meldrum, B.S.: Anticonvulsant action of DS 103-282, Neuropharm., 23, 525 (1984)/. Групам з 8 самців мишей лінії DBA/2j вагою 7-14г вводили внутрішньочеревинно сполуку, що тестується, в кількості 10 мол/кг. Через 15 хвилин тварин поміщали в закритий скляний контейнер (діаметром 30 см) і впливали звуком (14Гц, 120 децибел) максимум протягом 60 секунд. Відповідь на вплив оцінювали за шкалою: 0 - нормальне поведіння, 1 - безладний рух, 2 - клонус, 3 - тонічний флексорний припадок, 4 - тонічний екстензорний припадок. Для кожної тварини була зареєстрована максимальна відповідь протягом 60 секунд впливу. Також спостерігалася летальність. Значення ED₅₀ визначали методом Litchfield і Wilcoxon, що відноситься до інгібування клонічних припадків і тонічного спазму екстензора. Результати приведені в таблиці 4.

Таблиця 4

Антиконвульсивна дія після внутрішньочеревинної ін'єкції

Сполука (№ прикладу)	ED ₅₀ у мг/кг		
	Інгібування максимального електрошока (MES)	Інгібування аудіогенного припадку (AS)	
		Тонічні спазми	Клонічні спазми
32	2,5	Немає даних	
73 (HCl)	<8,0	3,7	4,6
89	2,3	1,2	5,4
«А»	6,9	3,6	4,3

Як показано в таблиці 4, сполука Прикладу 89 була значно більше ефективною для інгібування максимального електрошока і тонічних спазмів, викликаних звуком, або контрольна сполука «А».

Загальна ішемія, викликана хлористим магнієм.

Випробування проводили за методикою, описаною Берга й ін. /Berga, P., Beckett, P.R., Roberts, D.J., Llenas, J., Massingham, R.: Synergistic interactions between piracetam and dihydroergocristine in some animal models of cerebral hypoxia and ischemia, Arzneim.-Forsch., 16, 1314-1320 (1986)/. Групам по 10 самців мишей NMRI вагою 20-25г вводили внутрішньочеревинно сполуку, що тестується, в кількості 10мг/кг. Через 30 хвилин внутрішньовенно вводили насичений водний розчин хлористого магнію (5мол/кг), що приводило до швидкої зупинки серця. Вимірювали час між внутрішньовенною ін'єкцією й останньою конвульсією (час конвульсій).

Середні значення, одержані для дослідних груп, виражалися у відсотках від значень контрольних груп. Статистичний аналіз виконаний ANOVA, після чого проведений тест DUNCAN. Дози, після застосування яких спостерігалось 50%-ве зменшення часу конвульсій (IC_{50}), були розраховані методом лінійної регресії. Результати приведені в таблиці 5.

Таблиця 5

Збільшення часу конвульсій у тесті на мишах,
уражених загальною ішемією, викликану хлористим магнієм.

Сполука (№ прикладу)	Доза в мг/кг внутрішньочеревинно	Дія в %	IC_{50} в мг/кг внутрішньочеревинно
47	30	89	15
73 (HCl)	30	66	19
89	30	117	7
«А»	30	55	30

З таблиці 5 видно, що значення IC_{50} нових сполук формули I значно нижче, ніж значення контрольної сполуки. Це ясно показує, що при застосуванні більш низьких доз нових сполук у порівнянні з контрольною сполукою може бути досягнутий такий же ступінь нейрозахисту.

Таким чином, нові похідні 8-заміщеного-9H-1,3-діоксол-4,5-h//2,3-бензодіазепіну формули I можуть використовуватися як активні інгредієнти фармацевтичних композицій.

Результати тестів, описаних вище, показали, що нові сполуки винаходу, завдяки їх властивості конкурентного AMPA/каїнатного антагоніста, мають значну міорелаксантну, нейрозахисну і антиконвульсивну дію. Отже, ці нові сполуки можна використовувати для лікування будь-яких захворювань, таких, як епілепсія, захворювання, у результаті яких виникають спазми м'язів, нейродегенеративні захворювання, стани після удару, мігрень, блювота, при яких інгібування AMPA/каїнатних рецепторів може виявити сприятливий ефект.

Більш того, гостра токсичність сполук формули I значно нижче, ніж токсичність більшості відомих 2,3-бензодіазепінів, що є AMPA/каїнатними антагоністами. Ця властивість дає їм значну терапевтичну перевагу в порівнянні з відомими сполуками для лікування перерахованих вище захворювань.

Фармацевтичні композиції даного винаходу містять терапевтично активну кількість сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі приєднання кислоти, або її похідної четвертинного амонію, і один або більше традиційний носій.

Фармацевтичні композиції даного винаходу придатні для перорального, парентерального або ректального застосування, а також для місцевого лікування, і можуть застосовуватися у вигляді твердих або рідких препаратів.

Тверді фармацевтичні композиції, придатні для перорального застосування, можуть використовуватися у вигляді порошків, капсул, таблеток, таблеток в оболонці, мікрокапсул і т.д., і можуть містити зв'язувальні речовини, такі як желатин, сорбітол, полівінілпіролідон і т.д.; наповнювачі, такі як лактоза, глюкоза, крохмаль, фосфат кальцію і т.д.; допоміжні речовини для виготовлення таблеток, такі, як стеарат магнію, тальк, поліетиленгліколь, кремнезем і т.д.; зволожувачі, такі, як лаурилсульфат натрію і т.д., в якості носіїв.

Рідкі фармацевтичні композиції, придатні для перорального застосування, можуть використовуватися у вигляді розчинів, або суспензій емульсій і можуть містити, наприклад, суспендуючі агенти, такі як желатин, карбоксиметилцелюлоза і т.д.; емульгатори, такі, як сорбітанмоноолеат і т.д.; розчинники, такі, як вода, масло, гліцерин, пропіленгліколь, етанол і т.д.; консерванти, такі, як метил-п-гідроксibenзоат і т.д., в якості носіїв.

Фармацевтичні композиції, придатні для парентерального застосування, складаються, як правило, зі стерильних розчинів активного інгредієнта.

Перераховані вище лікарські форми, а також інші лікарські форми, відомі per se, див., наприклад, ReMington's Pharmaceutical Sciences, 18-й вид., Mack Publishing Co., Easton, USA (1990).

Фармацевтичні композиції даного винаходу містять, як правило, 0,1-95,0 мас.% сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі приєднання кислоти, або її похідної четвертинного амонію. Типова доза для дорослого пацієнта складає 0,1-20 мг сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі приєднання кислоти, або її похідної четвертинного амонію щодня. Зазначена доза може бути прийнята в один або кілька прийомів. Фактична доза залежить від багатьох факторів і визначається лікарем.

Фармацевтичні композиції даного винаходу одержують змішуванням сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі приєднання кислоти, або її похідної четвертинного амонію з одним або більше носієм (носіями) і перетворенням одержаної суміші у фармацевтичну композицію відомими способами. Ці способи відомі з літератури, наприклад, Remington's Pharmaceutical Sciences.

Краща підгрупа фармацевтичних композицій даного винаходу містить як активний інгредієнт похідну 8-заміщеного-9H-1,3-діоксол-4,5-h//2,3-бензодіазепіну, або її фармацевтично прийнятну сіль приєднання кислоти, або її похідну четвертинного амонію, де

X є карбонільною або метиленовою групою, і

R^1 є атомом водню, гідроксигрупою, метоксигрупою, ацетоксигрупою, метилсульфонілоксигрупою або групою формули -NR⁴R⁵, де

R^4 і R^5 означають, незалежно один від одного, атом водню, метоксигрупу, ацетильную групу або C₁₋₄ алکیلну групу, причому остання може бути заміщена морфолінільною або N-(диметоксифенілетил)-N-(метил)аміногрупою, або

R^4 і R^5 утворюють з атомом азоту, що примикає, і, можливо, із ще одним атомом азоту або атомом кисню насичену або ненасичену п'яти - дев'ятичленну гетероциклічну групу, або

X утворює з R^1 ціаногрупу, тетразолільну групу або групу формули -CHNOH,

R^2 є нітрогрупою або аміногрупою,
 R^3 є атомом водню або ацетильною групою,

Y є атомом водню, або

Y утворює з R^3 валентний зв'язок між атомом вуглецю в положенні 8 і атомом азоту в положенні 7.

У цій підгрупі більш кращі фармацевтичні композиції даного винаходу містять одну з таких сполук:

5-(4-амінофеніл)-9H-1,3-діоксол/4,5-h//2,3-бензодіазепін-8-карбоксиламід,

5-(4-амінофеніл)-8-ціано-9H-1,3-діоксол/4,5-h//2,3-бензодіазепін,

5-(4-амінофеніл)-8-(5-тетразоліл)-9H-1,3-діоксол/4,5-h//2,3-бензодіазепін

або їх фармацевтично прийнятну сіль приєднання кислоти, або їх похідну четвертинного амонію як активний інгредієнт.

Ще одна краща підгрупа фармацевтичних композицій даного винаходу містить як активний інгредієнт сполуку формули I, де

R^3 є атомом або водню групою формули $-COR^7$, де

R^7 є атомом водню, C_{1-4} алкільною групою, C_{1-4} алкільною групою, заміщеною 1-3 атомами галогену, або групою формули $-(CH_2)_n-NR^8R^9$, де

R^8 і R^9 означають, незалежно один від одного, атом водню, C_{1-4} алкільну групу, що може бути заміщена фенільною групою або морфолінільною групою, причому фенільна група може бути заміщена однією або двома метоксигрупами, або

R^8 і R^9 утворюють разом з атомом азоту, що примикає, і, можливо, із ще одним атомом азоту або атомом кисню насичену або ненасичену п'яти- або шестичленну гетероциклічну групу, яка може бути заміщена фенільною групою, причому фенільна група може бути заміщена атомом галогену або метоксигрупою,

n має значення 0, 1 або 2,

X утворює разом з R^1 ціаногрупу або групу формули $-COR^6$, де

R^6 є гідроксигрупою або аміногрупою,

Y є метильною групою,

R^2 є нітрогрупою, аміногрупою або $(C_{1-4}$ алканойл)аміно групою,

або його фармацевтично прийнятну сіль приєднання кислоти.

У зазначеній підгрупі особливо кращі фармацевтичні композиції містять як активний інгредієнт сполуку формули I, де R^3 є атомом водню або групою формули $-COR^7$, де

R^7 є атомом водню, C_{1-4} алкільною групою, C_{1-2} алкільною групою, заміщеною атомом хлору, трифторметильною групою, трихлорметильною групою або групою формули $-(CH_2)_n-NR^8R^9$, де

R^8 і R^9 означають, незалежно один від одного, атом водню, C_{1-2} алкільну групу, яка може бути заміщена фенільною або морфолінільною групою, причому фенільна група може бути заміщена двома метоксигрупами, або

R^8 і R^9 утворюють разом з атомом азоту, що примикає, і, можливо, із ще одним атомом азоту або атомом кисню піридинільну, піролідинільну, морфолінільну або піперазинільну групу, причому піперазинільна група заміщена фторфенільною або метоксифенільною групою,

n має значення 0, 1 або 2,

X утворює разом з R^1 ціаногрупу,

R^2 є аміногрупою або $(C_{1-4}$ алканойл)аміно групою,

Y є метильною групою,

або його фармацевтично прийнятну сіль приєднання кислоти.

Крім того, винахід стосується способу лікування фармацевтичними препаратами, який включає введення пацієнту, який страждає особливо від епілепсії або нейродегенеративного захворювання, або який знаходиться в стані після удару, терапевтично ефективної нетоксичної кількості похідної 8-заміщеного-9H-1,3-діоксол/4,5-h//2,3-бензодіазепіну формули I або її фармацевтично прийнятної солі приєднання кислоти, або її похідної четвертинного амонію.

Також винахід стосується способу приготування фармацевтичної композиції, придатної для лікування особливо епілепсії або нейродегенеративного захворювання, або стану після удару, згідно з яким похідну 8-заміщеного-9H-1,3-діоксол/4,5-h//2,3-бензодіазепіну формули I або її фармацевтично прийнятну сіль приєднання кислоти, або її похідну четвертинного амонію перетворюють у фармацевтичну композицію шляхом змішування з одним або більше носіями, традиційно використовуваними у виробництві ліків.

Далі винахід ілюструється детально прикладами.

Приклад 1

8-форміл-5-(4-нітрофеніл)-9H-1,3-діоксол/4,5-h//2,3-бензодіазепін

Суміш 3,23г (10,0ммоль) 8-метил-5-(4-нітрофеніл)-9H-1,3-діоксол/4,5-h//2,3-бензодіазепіну, і 1,66г (10,5ммоль) оксиду селен (IV) і 100см³ діоксану перемішують на масляній бані 3 години при 80°C. Одержаний гарячий розчин фільтрують через шар вугілля, промивають 50см³ гарячого діоксану, розчин випарюють при зниженому тиску. Одержаний грубий продукт перекристалізують з 100см³ ацетонітрилу.

У такий спосіб одержують 2,50г (74%) названої сполуки. Температура плавлення: 244-248°C.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 9.48 (1H, s), 8.33 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.90 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.04 (1H, s), 6.83 (1H, s), 6.15 (1H, s), 6.09 (1H, s), 4.03 (1H, d, J=13.1 Hz), 2.78 (1H, d, J=13.1 Hz).

Приклад 2

5-(4-нітрофеніл)-9H-1,3-діоксол/4,5-h//2,3-бензодіазепін-8-карбонова кислота

Розчин 1,60г (40,0ммоль) гідроокису натрію в 25см³ води додають при перемішуванні до розчину 3,40г (20,0ммоль) нітрату срібла (I) у 25см³ води. Реакційну суміш додатково перемішують 10 хвилин, потім розбавляють 50см³ тетрагідрофурану. До одержаного розчину додають 3,37г (10,0ммоль) альдегіду, одержаного в Прикладі 1, при охолодженні крижаною водою. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 5 годин, потім фільтрують через шар вугілля, який промивають холодною водою. pH одержаного розчину доводять до 2-6 N соляною кислотою. Після охолодження осад фільтрують і промивають 100см³

холодної води. Одержаний грубий продукт перекристалізовують з 30см³ диметилформаміду.

Таким чином, одержують 2,30г (65 %) названої сполуки. Температура плавлення: 198-203°C.

¹H ЯМР / (CD₃)₂SO: δ 8,33 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.89 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.07 (1H, s), 6.85 (1H, s), 6.18 (1H, s), 6.12 (1H, s), 4.10 (1H, d, J=12.8 Hz), 2.80 (1H, d, 12.8 Hz).

Приклад 3

5-(4-нітрофеніл)-9H-1,3-діоксол/4,5-h/2,3/-бензодіазепін-8-карбонова кислота-імідазолід

3,53г (10,0ммоль) карбонової кислоти, описаної в Прикладі 2, суспендують у 75см³ безводного диметилформаміду при кімнатній температурі і до суспензії додають 1,95г (12,0ммоль) 1,1-карбонілдіімідазолу однією порцією. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 5 годин, потім після охолодження крижаною водою, осаджений продукт фільтрують і промивають 50см³ діетилового ефіру.

Таким чином, одержують 3,15г (78 %) названої сполуки. Температура плавлення: 216-220°C.

¹H ЯМР / (CD₃)₂SO: δ 8.33 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.88 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.86 (1H, s), 7.11 (2H, s), 7.04 (1H, s), 6.82 (1H, s), 6.16 (1H, s), 6.10 (1H, s), 6.10 (1H, s), 4.10 (1H, d, J=12.6 Hz), 2.60 (1H, d, J=12.6 Hz).

Приклад 4

5-(4-нітрофеніл)-9H-1,3-діоксол/4,5-h/2,3/-бензодіазепін-8-карбонової кислоти амід

4,03г (10,0ммоль) похідної імідазоліду, описаної в Прикладі 3, суспендують у 75см³ диметилформаміду, до одержаної суспензії додають при кімнатній температурі 25см³ 25% водного розчину аміаку і закрити реакційну суміш перемішують 6 годин. Розчинник випарюють під тиском 55Па, залишок суспендують у 100см³ води, перемішують годину, потім фільтрують і промивають 50см³ води. Грубий продукт сушать, потім годину кип'ятять у 100см³ ацетонітрилу, охолоджують, фільтрують і промивають 50см³ діетилового ефіру.

Таким чином, одержують 2,96г (84 %) названої сполуки. Температура плавлення: 287-290°C.

¹H ЯМР / (CD₃)₂SO+CDCl₃: δ 8.33 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.92 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.70 (1H, broad s), 7.50 (1H, broad s), 6.98 (1H, s), 6.75 (1H, s), 6.16 (1H, s), 6.11 (1H, s), 4.30 (1H, d, J=12,3 Hz), 2.67 (1H, d, J=12.3 Hz).

Приклад 5

5-(4-нітрофеніл)-9H-1,3-діоксол/4,5-h/2,3/-бензодіазепін-8-карбонова кислота-(Н-метиламід)

До 100см³ безводного диметилформаміду додають 1,63г (20,0ммоль) етиламіну гідрохлориду і 2,76г (20,0ммоль) карбонату натрію при кімнатній температурі і після 10 хвилин перемішування додають 4,03г (10,0ммоль) похідної імідазоліду, описаної в Прикладі 3. Реакційну суміш перемішують 6 годин, потім розчинник випарюють під тиском 55Па. Залишок суспендують у 100см³ води, півгодини перемішують, промивають 50см³ води і сушать. Грубий продукт кип'ятять у 75см³ ацетону, охолоджують і промивають 50см³ діетилового ефіру.

Таким чином, одержують 3,15г (86 %) названої сполуки. Температура плавлення: 284-287°C.

¹H ЯМР / (CO₂)₂SO: δ 8.36 (2H, d, J=8.9 Hz), 8.26 (1H, m), 7.93 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.03 (1H, s), 6.82 (1H, s), 6.19 (1H, s), 6.13 (1H, s), 4.30 (1H, d, J=12.5 Hz), 2.77 (3H, d, J=4.8 Hz), 2.76 (1H, d, J=12.5Hz).

Приклад 6

5-(4-нітрофеніл)-9H-1,3-діоксол/4,5-h/2,3/-бензодіазепін-8-карбонова кислота-(N-етиламід)

До 100см³ безводного диметилформаміду при кімнатній температурі додають 1,63г (20,0ммоль) етиламіну гідрохлориду і 2,76г (20,0ммоль) карбонату калію і після 10 хвилин перемішування додають 4,03г (10,0ммоль) похідної імідазоліду, описаної в Прикладі 3. Реакційну суміш перемішують 6 годин, потім розчинник випарюють під тиском 55Па. Залишок суспендують у 100см³ води, перемішують півгодини, фільтрують, промивають 50см³ води і сушать. Грубий продукт кип'ятять у 75см³ ацетону, охолоджують, фільтрують і промивають 50см³ діетилового ефіру.

Таким чином, одержують 2,74г (72 %) названої сполуки. Температура плавлення: 272-274°C.

¹H ЯМР / (CD₃)₂SO: δ 8.49 (1H, t, J=5.8 Hz), 8.33 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.86 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.01 (1H, s), 6.80 (1H, s), 6.15 (1H, s), 6.0 (1H, s), 4.22 (1H, d, J=12.8 Hz), 3.17 (2H, m), 2.69 (1H, d, J=12.8 Hz), 1.04 (3H, t, J=7: 2 Hz).

Приклад 7

5-(4-нітрофеніл)-9H-1,3-діоксол/4,5-h/2,3/-бензодіазепін-8-карбонова кислота-(N-бутиламід)

4,03г (10,0ммоль) похідної імідазоліду, описаної в Прикладі 3, суспендують у 100см³ дихлорметану. До суспензії додають при кімнатній температурі 1,47г (1,99см³, 20,0ммоль) бутиламіну. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 12 годин, потім двічі промивають по 30см³ води й один раз 30см³ насиченого сольового розчину, сушать над безводним сульфатом магнію і випарюють. Залишок кристалізують з 75см³ ацетонітрилу і кристали промивають 15см³ діетилового ефіру.

Таким чином, одержують 2,82г (69 %) названої сполуки. Температура плавлення: 241-245°C.

¹H ЯМР / (CD₃)₂SO: δ 8.35 (1H, t, J=5.8 Hz), 8.33 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.86 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.02 (1H, s), 6.81 (1H, s), 5.15 (1H, s), 6.10 (1H, s), 4.22 (1H, d, J=12.4 Hz), 3.10 (2H, m), 2.70 (1H, d, J=12.4 Hz), 1.30 (4H, m), 1.04 (3H, t, J=7.3 Hz).

Приклад 8

5-(4-нітрофеніл)-9H-1,3-діоксол/4,5-h/2,3/-бензодіазепін-8-карбонова кислота-(N,N-диметиламід)

4,03г (10,0ммоль) похідної імідазоліду, описаної в Прикладі 3, суспендують у 100см³ дихлорметану. До суспензії додають при кімнатній температурі 20см³ 33% водного розчину диметиламіну. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 5 годин, потім двічі промивають по 30см³ води й один раз 30см³ насиченого сольового розчину, сушать над безводним сульфатом магнію і випарюють. Залишок кристалізують з 85см³ ацетонітрилу і кристали промивають 30см³ діетилового ефіру.

Таким чином, одержують 2,85г (75 %) названої сполуки. Температура плавлення: 259-264°C.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8.29 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.89 (2H, d, J=9.0 Hz), 6.96 (1H, s), 6.64 (1H, s), 6.08 (1H, s), 6.00 (1H, s), 3.96 (1H, d, J=12.5 Hz), 3.24 (3H, s), 3.05 (3H, s), 2.89 (1H, d, J=12.5Hz).

Приклад 9

5-(4-нітрофеніл)-9H-1,3-діоксол/4,5-h/2,3/-бензодіазепін-8-карбонова кислота-N-(4-морфоліноетил)амід/

4,03г (10,0ммоль) похідної імідазоліду, описаної в Прикладі 3, суспендують у 75см³ безводного диметилформаміду. До суспензії додають при кімнатній температурі 2,86г (2,86см³, 22,0ммоль) 4-

морфоліноетиламіну.

Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 10 годин, потім охолоджують крижаною водою, осаджений продукт фільтрують і промивають 50см³ діетилового ефіру.

Таким чином, одержують 3,96г (85%) названої сполуки. Температура плавлення: 248-252°C.

Аналіз: для C₂₃H₂₃N₅O₆ (465,47)

Розрахункове співвідношення: С 59,35 %, Н 4,98 %, N 15,05 %

Одержане співвідношення: С 59,78 %, Н 5,05 %, N 14,92 %

¹Н ЯМР / (CD₃)₂SO: δ 8.29 (2H, d, J=9.0 Hz), 8.02 (1H, t, J=5.7 Hz), 7.87 (2H, d, J=9.0 Hz), 6.96 (1H, s), 6.75 (1H, s), 6.12 (1H, s), 6.06 (1H, s), 4.23 (1H, d, J=12.6 Hz), 3.55 (4H, m), 3.30 (2H, m), 2.70 (1H, d, J=12.6 Hz), 2.43 (2H, t, J=6.7 Hz), 2.38 (4H, m).

Приклад 10

5-(4-нітрофеніл)-9Н-1,3-діоксол/4,5-н/2,3/бензодіазепін-8-карбонова кислота-Н-Н¹-(3,4-диметоксифенілетил)-(N'-метил)амінопропіл/амід

4,03г (10,0ммоль) похідної імідазоліду, описаної в Прикладі 3, суспендують у 100см³ дихлорметану. До суспензії при кімнатній температурі додають 2,76г (11,0ммоль) N-(3,4-диметоксифенілетил)-(N'-метил)амінопропіл-аміну. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 24 години, потім двічі промивають по 30см³ води й один раз 30см³ насиченого сольового розчину, сушать над безводним сульфатом магнію і випарюють. Залишок кристалізують з 50см³ етанолу, кристали промивають 10см³ діетилового ефіру.

Таким чином, одержують 3,58г (61%) названої сполуки. Температура плавлення: 140-145,5°C.

Аналіз: для C₃₁H₃₃N₅O₇ (587,64)

Розрахункове співвідношення: С 63,36 %, Н 5,66 %, N 11,92 %

Одержане співвідношення: С 62,85 %, Н 5,68 %, N 12,17 %

¹Н ЯМР / (CD₃)₂SO: δ 8.58 (1H, t, J=5.7 Hz), 8.32 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.86 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.00 (1H, s), 6.70 (1H, s), 6.15 (1H, s), 6.07 (1H, s), 4.23 (1H, d, J=12.6 Hz), 3.71 (3H, s), 3.69 (3H, s), 3.17 (2H, m), 2.65 (1H, d, J=12.6 Hz), 2.55 (4H, m), 2.34 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.34 (2H, m).

Приклад 11

5-(4-нітрофеніл)-9Н-1,3-діоксол/4,5-н/2,3/бензодіазепін-8-карбонова кислота-морфолід

4,03г (10,0ммоль) похідної імідазоліду, описаної в Прикладі 3, суспендують у 100см³ дихлорметану. До суспензії при кімнатній температурі додають 1,74г (1,74см³, 20,0ммоль) морфоліну. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 10 годин, потім двічі промивають по 30см³ води й один раз 30см³ насиченого сольового розчину, сушать над безводним сульфатом магнію і випарюють. Залишок кристалізують з 80 см³ етанолу, кристали промивають 30см³ діетилового ефіру.

Таким чином, одержують 2,96г (70%) названої сполуки. Температура плавлення: 239-244°C.

¹Н ЯМР / (CD₃)₂SO: δ 8.31 (2H, d, J=8.0Hz), 7.87 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.12 (1H, s), 6.81 (1H, s), 6.15 (1H, s), 6.11 (1H, s), 3.82 (1H, d, J=12.8 Hz), 3.50 (8H, m), 2.97 (1H, d, J=12.8 Hz).

Приклад 12

5-(4-нітрофеніл)-9Н-1,3-діоксол/4,5-н/2,3/бензодіазепін-8-карбонова кислота-(N-метоксиамід)

1,67г (20,0ммоль) метоксиаміну гідрохлориду і 2,76г (20,0ммоль) карбонату калію додають при кімнатній температурі до 100см³ безводного диметилформаміду і реакційну суміш перемішують 10 хвилин. 4,03г (10,0ммоль) похідної імідазоліду, описаної в Прикладі 3, додають до вищеприписаної суміші й одержану реакційну суміш перемішують 6 годин. Потім розчинник відганяють під тиском 55Па. Залишок суспендують у 100см³ води, перемішують півгодини, фільтрують, промивають 50см³ води і сушать. Грубий продукт кристалізують з 85см³ ацетонітрилу і промивають 20см³ діетилового ефіру.

Таким чином, одержують 2,30г (60%) названої сполуки. Температура плавлення:

247-252°C.

¹Н ЯМР / (CD₃)₂SO: δ 11.89 (1H, s), 8.33 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.87 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.06 (1H, s), 6.82 (1H, s), 6.17 (1H, s), 6.12 (1H, s), 4.16 (1H, d, J=12.6 Hz), 3.63 (3H, s), 2.77 (1H, d, J=12.6Hz).

Приклад 13

(±)-7,8-дигідро-5-(4-нітрофеніл)-9Н-1,3-діоксол/4,5-н/2,3/бензодіазепін-8-карбонової кислоти амід

1,76г (5,0ммоль) похідної амиду карбонової кислоти, описаної в Прикладі 4, суспендують у суміші 75см³ етанолу і 75см³ дихлорметану і до суспензії, охолодженої крижаною водою, однією порцією додають 0,19г (5,0ммоль) тетрагідроборату натрію і по краплях 0,55г (5,0ммоль) хлориду кальцію в 25см³ етанолу. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 24 години, потім випарюють при зниженому тиску. Залишок півгодини кип'ятять у 100см³ води і фільтрують гарячим. Одержаний грубий продукт півгодини кип'ятять у 50см³ ацетонітрилу, охолоджують крижаною водою, фільтрують і промивають 20см³ діетилового ефіру.

Таким чином, одержують 1,40г (79%) названої сполуки. Температура плавлення: 269-272°C.

¹Н ЯМР / (CD₃)₂SO: δ 8.19 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.80 (1H, d, J=5.3 Hz), 7.64 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.20 (1H, s), 7.16 (1H, s), 6.82 (1H, s), 6.48 (1H, s), 6.03 (1H, s), 6.02 (1H, s), 4.30 (1H, m), 3.00 (2H, m).

Приклад 14

(±)-7,8-дигідро-5-(4-нітрофеніл)-9Н-1,3-діоксол/4,5-н/2,3/бензодіазепін-8-карбонова кислота-(N-метиламід)

1,83г (5,0ммоль) похідної амиду карбонової кислоти, описаної в Прикладі 5, суспендують у суміші 75см³ етанолу і 75см³ дихлорметану і до суспензії, охолодженої крижаною водою, однією порцією додають 0,19г (5,0ммоль) тетрагідроборату натрію і по краплях 0,55г (5,0ммоль) хлориду кальцію в 25см³ етанолу. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 24 години, потім випарюють при зниженому тиску. Залишок півгодини кип'ятять у 100см³ води і фільтрують гарячим. Одержаний грубий продукт кристалізують з 75см³ етанолу і кристали промивають 15см³ діетилового ефіру.

Таким чином, одержують 1,25г (68%) названої сполуки. Температура плавлення: 201-202°C.

¹Н ЯМР (CDCl₃): δ 8.20 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.69 (2H, d, J=9.0 Hz), 6.76 (1H, s), 6.62 (1H, m), 6.43 (1H, s), 6.12 (1H, d, J=6.7 Hz), 6.00 (2H, s), 4.66 (1H, m), 3.17 (1H, dd, J=14.0 and 4.7 Hz), 3.05 (1H, dd, J=14.0 and 3.9 Hz), 2.68 (3H, d, J=5.0 Hz).

Приклад 15

(±)-7,8-дигідро-5-(4-нітрофеніл)-9Н-1,3-діоксол/4,5-н//2,3/бензодіазепін-8-карбонова кислота-/N-(4-морфоліноетил)амід/

3,64г (7,8ммоль) похідної амиду карбонової кислоти, описаної в Прикладі 9, суспендують у суміші 75см³ етанолу і 125см³ дихлорметану і до суспензії, охолодженої крижаною водою, однією порцією додають 0,30г (7,8ммоль) тетрагідроборату натрію і по краплях 0,87г (7,8ммоль) хлориду кальцію в 50см³ етанолу. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 24 години, потім випарюють при зниженому тиску. Залишок півгодини кип'ятять у 100см³ води і фільтрують гарячим. Одержаний грубий продукт кристалізують з 150см³ ацетонітрилу і кристали промивають 30см³ діетилового ефіру.

Таким чином, одержують 2,56г (70%) названої сполуки. Температура плавлення: 192-195°C.

¹H ЯМР / (CD₃)₂SO/: δ 8.19 (2H, d, J=9.0Hz), 7.94 (1H, d, J=6.0 Hz), 7.65 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.46 (1H, t, J=5.8 Hz), 6.74 (1H, s), 6.45 (1H, s), 6.00 (2H, s), 4.41 (1H, m), 3.50 (4H, m), 3.10 (2H, m), 2.94 (2H, m), 2.22 (4H, m), 2.07 (1H, m), 1.94 (1H, m).

Приклад 16

(±)-7-ацетил-7,8-дигідро-5-(4-нітрофеніл)-9Н-1,3-діоксол/4,5-н//2,3/бензодіазепін-8-карбонової кислоти амід 3,54г (10,0ммоль) похідної амиду дигідрокарбонової кислоти, описаної в Прикладі 13, суспендують у 50см³ ангідриду оцтової кислоти і суспензію перемішують при кімнатній температурі 48 годин. Реакційну суміш охолоджують крижаною водою, осаджений продукт фільтрують, перекристалізують з 100см³ ацетонітрилу і промивають 20см³ діетилового ефіру.

Таким чином, одержують 3,13г (79%) названої сполуки. Температура плавлення: 164-165°C.

¹H ЯМР / (CO₃)₂SO/: δ 8.35 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.82 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.35 (1H, s), 7.05 (1H, s), 6.92 (1H, s), 6.54 (1H, s), 6.12 (1H, s), 6.10 (1H, s), 5.53 (1H, dd, J=7.7 and 2.7 Hz), 3.31 (1H, dd, J=14.5 and 7.7 Hz), 3.16 (1H, dd, J=14.5 and 2.7 Hz), 2.39 (3H, s).

Приклад 17

(±)-7-ацетил-7,8-дигідро-5-(4-нітрофеніл)-9Н-1,3-діоксол/4,5-н//2,3/бензодіазепін-8-карбонова кислота-(N-метиламід)

3,68г (10,0ммоль) похідної амиду дигідрокарбонової кислоти, описаної в Прикладі 14, суспендують у суміші 25см³ ангідриду оцтової кислоти і перемішують при кімнатній температурі 48 годин. Реакційну суміш вливають у суміш 200см³ води і 100см³ дихлорметану, одержану суміш перемішують одну годину, потім рН доводять до 8, додаючи порціями карбонат натрію. Фази розділяють, водну фазу двічі екстрагують по 100см³ дихлорметану, об'єднані органічні фази промивають 50см³ насиченого сольового розчину, сушать над безводним сульфатом магнію і випарюють. Одержаний грубий продукт перекристалізують з 150см³ етанолу, кристали промивають 25см³ діетилового ефіру.

Таким чином, одержують 3,08г (75%) названої сполуки. Температура плавлення: 148-151°C.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8.27 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.79 (2H, d, J=8.9 Hz), 6.83 (1H, s), 6.45 (1H, s), 6.07 (1H, m), 6.03 (2H, s), 5.64 (1H, dd, J=9.2 and 3.9 Hz), 3.31 (1H, dd, J=14.4 and 9.2 Hz), 3.16 (1H, dd, J=14.5 and 3.9 Hz), 2.68 (3H, d, J=4.8 Hz), 2.35 (3H, s).

Приклад 18

(±)-7-ацетил-7,8-дигідро-5-(4-нітрофеніл)-9Н-1,3-діоксол/4,5-н//2,3/бензодіазепін-8-карбонова кислота-/N-морфоліноетил)амід/

2,60г (5,6ммоль) похідної амиду дигідрокарбонової кислоти, описаної в Прикладі 15, суспендують у 15см³ ангідриду оцтової кислоти і перемішують при кімнатній температурі 48 годин. Реакційну суміш вливають у суміш 150см³ води і 75см³ дихлорметану, одержану суміш перемішують одну годину, потім рН доводять до 8, додаючи порціями карбонат натрію. Фази розділяють, водну фазу двічі екстрагують по 75см³ дихлорметану, об'єднані органічні фази промивають 25см³ насиченого сольового розчину, сушать над безводним сульфатом магнію і випарюють. Одержаний грубий продукт перекристалізують з 100см³ ацетонітрилу, кристали промивають 20см³ діетилового ефіру.

Таким чином, одержують 1,73г (68%) названої сполуки. Температура плавлення: 212-217°C.

¹H ЯМР /CDCl₃+(CD₃)₂SO/: δ 8.19 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.74 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.06 (1H, m), 6.76 (1H, s), 6.39 (1H, s), 5.97 (1H, s), 5.95 (1H, s), 5.45 (1H, dd, J=7.9 and 3.1 Hz), 3.55 (4H, m), 3.23 (1H, dd, J=14.6 and 7.9 Hz), 3.06 (3H, m), 2.33 (3H, s), 2.28 (4H, m), 2.17 (1H, m), 2.12 (1H, m).

Приклад 19

8-гідроксімінометил-5-(4-нітрофеніл)-9Н-1,3-діоксол/4,5-н//2,3/бензодіазепін

3,37г (10,0ммоль) альдегіду, одержаного в Прикладі 1, 0,83г (12,0ммоль) гідроксиламіну гідрохлориду і 1,09г (13,0ммоль) безводного ацетату натрію кип'ятять у 100см³ етанолу 10 годин. Реакційну суміш випарюють при зниженому тиску, залишок суспендують у 150см³ води, перемішують при кімнатній температурі півгодини, фільтрують і промивають 25см³ води. Одержаний грубий продукт сушать, потім кип'ятять у 30см³ ацетону, охолоджують крижаною водою, фільтрують і промивають 30см³ діетилового ефіру.

Таким чином, одержують 2,85г (81%) названої сполуки. Температура плавлення: 262-265°C.

Приклад 20

8-ціано-5-(4-нітрофеніл)-9Н-1,3-діоксол/4,5-н//2,3/бензодіазепін

2,00г (5,7ммоль) оксиму, одержаного в Прикладі 19, суспендують у 100см³ дихлорметану. До одержаної суспензії по краплях додають 1,37г (1,90ммоль, 13,6ммоль) триетиламіну, потім по краплях 0,78г (0,53ммоль, 6,8ммоль) метансульфонілхлориду в 10см³ дихлорметану при охолодженні крижаною водою.

Реакційну суміш перемішують 4 години при кімнатній температурі, потім двічі промивають по 30см³ води, один раз 30см³ насиченого сольового розчину, сушать над безводним сульфатом магнію і випарюють при зниженому тиску. Одержаний грубий продукт перекристалізують з 75см³ ацетонітрилу, кристали промивають 20см³ діетилового ефіру.

Таким чином, одержують 1,27г (67%) названої сполуки. Температура плавлення: 230-234°C.

¹H ЯМР /CDCl₃+(CD₃)₂SO/: δ 8.30 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.89 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.92 (1H, s), 6.72 (1H, s), 6.15 (1H,

s), 6.13 (1H, s), 3.67 (1H, d, J=13.8 Hz), 3.17 (1H, d, J=13.8 Hz).

Приклад 21

8-(5-тетразоліл)-5-(4-нітрофеніл)-9H-1,3-діоксол/4,5-h//2,3/бензодіазепін

4,06г (12,2ммоль) нітрилу, одержаного в Прикладі 20, 0,65г (12,2ммоль) хлористого амонію і 7,90г (121,5ммоль) азиду натрію 6 годин перемішують у 100см³ безводного диметилформаміду на масляній бані при 80°C. Розчинник випарюють під тиском 50Па, залишок розчиняють у 75см³ води і рН розчину доводять до 3-6 N соляною кислотою. Осаджений продукт охолоджують крижаною водою, фільтрують і промивають 15см³ холодної води. Одержаний грубий продукт кип'ятять у 100см³ ацетону півгодини, охолоджують крижаною водою, фільтрують і промивають 20см³ діетилового ефіру.

Таким чином, одержують 3,25г (71%) названої сполуки. Температура плавлення: 228-232°C.

¹H ЯМР/(CD₃)₂SO: δ 8.32 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.92 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.04 (1H, s), 6.79 (1H, s), 6.11 (1H, s), 6.02 (1H, s), 4.52 (1H, d, J=12.4 Hz), 3.06 (1H, d, J=12.4 Hz).

Приклад 22

8-метансульфонілоксиметил-5-(4-нітрофеніл)-9H-1,3-діоксол/4,5-h//2,3/бензодіазепін

3,37г (10,0ммоль) альдегіду, одержаного в Прикладі 1, розчиняють у суміші 100см³ дихлорметану і 10см³ метанолу. До одержаного розчину однією порцією додають 0,10г (2,5ммоль) тетрагідроборату натрію при охолодженні крижаною водою. Реакційну суміш півгодини перемішують, фільтрують, двічі промивають по 30см³ води, один раз 30см³ насиченого сольового розчину, сушать над безводним сульфатом магнію і випарюють при зниженому тиску. Залишок розчиняють у 75см³ безводного дихлорметану і, до одержаного розчину по краплях додають 1,11г (11,0ммоль) триетиламіну, потім 1,26г (0,85см³, 11,0ммоль) метансульфонілхлориду в 5см³ безводного дихлорметану при охолодженні в крижаній воді. Реакційну суміш перемішують 1,5 години при 0°C, осаджений продукт фільтрують, промивають 25см³ діетилового ефіру.

Таким чином, одержують 2,67г (64%) названої сполуки. Температура плавлення: 190-192°C.

¹H ЯМР/(CD₃)₂SO: δ 8.28 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.86 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.07 (1H, s), 6.75 (1H, s), 6.13 (1H, s), 6.10 (1H, s), 4.98 (1H, d, J=13.8 Hz), 4.93 (1H, d, J=13.8 Hz), 3.63 (1H, d, J=13.1 Hz), 3.23 (3H, s), 2.88 (1H, d, J=1,3 Hz).

Приклад 23

8-(4-морфолінометил)-5-(4-нітрофеніл)-9H-1,3-діоксол/4,5-h//2,3/бензодіазепін

2,08г (5,0ммоль) мезилата, одержаного в Прикладі 22, суспендують у 75см³ дихлорметану, до одержаної суспензії додають 2,18г (2,18см³, 25,0ммоль) морфоліну і реакційну суміш перемішують протягом дня при кімнатній температурі. Одержаний прозорий розчин двічі промивають по 30см³ води, один раз 30см³ насиченого сольового розчину, сушать над безводним сульфатом магнію і випарюють при зниженому тиску. Одержаний грубий продукт перемішують півгодини в 35см³ ацетону, охолоджують крижаною водою, фільтрують і промивають 20см³ діетилового ефіру.

Таким чином, одержують 1,61г (79%) названої сполуки. Температура плавлення: 235-237°C.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8.27 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.87 (2H, d, J=9.0 Hz), 6.85 (1H, s), 6.65 (1H, s), 6.07 (1H, s), 6.02 (1H, s), 3.72 (1H, d, J=12.1 Hz), 3.67 (4H, m), 3.23 (2H, m), 2.86 (1H, d, J=12.1 Hz), 2.45 (2H, m), 2.32 (2H, m).

Приклад 24

8-метиламінометил-5-(4-нітрофеніл)-9H-1,3-діоксол/4,5-h//2,3/бензодіазепін

2,08г (5,0ммоль) мезилату, одержаного в Прикладі 22, суспендують у 75см³ дихлорметану. Додають 25см³ 25% водного розчину аміаку і реакційну суміш перемішують протягом дня при кімнатній температурі. Фази реакційної суміші розділяють, органічну фазу двічі промивають по 30см³ води, потім 30см³ насиченого сольового розчину, сушать над безводним сульфатом магнію і випарюють при зниженому тиску. Одержаний грубий продукт перемішують півгодини в 20см³ ацетону, охолоджують крижаною водою, фільтрують і промивають 15см³ діетилового ефіру.

Таким чином, одержують 1,32г (75%) названої сполуки. Температура плавлення: 214-215°C.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8.27 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.87 (2H, d, J=9.0 Hz), 6.79 (1H, s), 6.66 (1H, s), 6.09 (1H, d, J=1.3 Hz), 6.03 (1H, d, J=1.3 Hz), 3.61 (1H, d, J=15.9 Hz), 3.48 (1H, d, J=12.5 Hz), 3.47 (1H, d, J=15.9 Hz), 2.87 (1H, d, J=12.5 Hz), 2.39 (3H, s), 1.25 (1H, broad s).

Приклад 25

8-диметиламінометил-5-(4-нітрофеніл)-9H-1,3-діоксол/4,5-h//2,3/бензодіазепін

2,08г (5,0ммоль) мезилату, одержаного в Прикладі 22, суспендують у 75см³ дихлорметану, додають 25см³ 40% водного розчину диметиламіну і реакційну суміш перемішують протягом дня при кімнатній температурі. Фази розділяють, органічну фазу двічі промивають по 30см³ води, потім 30см³ насиченого сольового розчину, сушать над безводним сульфатом магнію і випарюють при зниженому тиску. Одержаний грубий продукт перемішують півгодини в 25см³ ацетону, потім охолоджують крижаною водою, фільтрують і промивають 15см³ діетилового ефіру.

Таким чином, одержують 1,17г (64%) названої сполуки. Температура плавлення: 182-185°C.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8.26 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.88 (2H, d, J=9.0 Hz), 6.84 (1H, s), 6.66 (1H, s), 6.08 (1H, d, J=1.3 Hz), 6.04 (1H, d, J=1.3 Hz), 3.74 (1H, d, J=12.3 Hz), 3.21 (1H, d, J=13.5 Hz), 3.07 (1H, d, J=13.5 Hz), 2.80 (1H, d, J=12.3 Hz), 2.25 (6H, s).

Приклад 26

8-(N-ацетил-N-метиламінометил)-5-(4-нітрофеніл)-9H-1,3-діоксол/4,5-h//2,3/бензодіазепін

3,52г (10,0ммоль) похідної бензодіазепіну, одержаної в Прикладі 24, перемішують 24 години при кімнатній температурі в 25см³ ангідриду оцтової кислоти. Реакційну суміш поміщають у суміш 150см³ води і 75см³ дихлорметану, одержану суміш перемішують одну годину і рН доводять до 8, додаючи порціями карбонат натрію. Фази розділяють, водну фазу двічі екстрагують по 75см³ дихлорметану, об'єднані органічні фази промивають 25см³ насиченого сольового розчину, сушать над безводним сульфатом магнію і випарюють. Одержаний грубий продукт перекристалізують з 75см³ ацетонітрилу, кристали промивають 20см³ діетилового ефіру.

Таким чином, одержують 3,11г (79%) названої сполуки. Температура плавлення: 224-228°C.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8.26 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.86 (2H, d, J=8.9 Hz), 6.80 (1H, s), 6.66 (1H, s), 6.07 (1H, d, J=1.2 Hz), 6.04 (1H, d, J=1.2 Hz), 4.42 (1H, d, J=14.4 Hz), 4.23 (1H, d, J=14.4 Hz), 3.52 (1H, d, J=12.5 Hz), 2.86 (3H, s), 2.79 (1H, d, J=12.5 Hz), 2.18 (3H, s).

Приклад 27

Метил-5-(4-нітрофеніл)-9H-1,3-діоксол/4,5-h//2,3/бензодіазепін-8-карбоксилат

3,53г (10,0ммоль) карбонової кислоти, описаної в Прикладі 2, суспендують у 150см³ метанолу, додають 0,2см³ концентрованої сірчаної кислоти і реакційну суміш кип'ятять 10 годин. Після охолодження рН доводять до 8 триетиламіном, суміш охолоджують крижаною водою і продукт фільтрують. Одержаний грубий продукт перекристалізують з 100см³ ацетонітрилу, кристали промивають 25см³ діетилового ефіру.

Таким чином, одержують 3,2г (85%) названої сполуки. Температура плавлення: 237-240°C.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8.29 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.90 (2H, d, J=9.0 Hz), 6.90 (1H, s), 6.63 (1H, s), 6.09 (1H, d, J=1.3 Hz), 4.19 (1H, d, J=12.8 Hz), 3.90 (3H, s), 2.83 (1H, d, J=12.8 Hz).

Приклад 28

(±)-7-ацетил-8-(ацетил-N-метиламінометил)-7,8-дигідро-5-(4-нітрофеніл)-9H-1,3-діоксол/4,5-h//2,3/бензодіазепін

1,76г (5,0ммоль) аміно похідної, описаної в Прикладі 24, розчиняють у суміші 100см³ танолу і 100см³ етилацетату, до одержаного розчину додають 7,3см³ концентрованої соляної кислоти і потім при кімнатній температурі маленькими порціями 2,20г (58,2ммоль) тетраборату натрію. Реакційну суміш півгодини перемішують, потім випарюють, залишок розчиняють у суміші 100см³ дихлорметану і 100см³ води. рН розчину доводять до 8, додаючи 10 N розчин гідроокису натрію. Шари розділяють, водну фазу двічі екстрагують по 50 см³ дихлорметану, об'єднані органічні фази промивають 30см³ насиченого сольового розчину, сушать над безводним сульфатом магнію і випарюють. Одержаний залишок 10 годин перемішують у 15см³ ангідриду оцтової кислоти, потім розбавляють сумішшю 100см³ води і 100см³ дихлорметану. Суміш годину перемішують і рН водної фази доводять до 8, додаючи карбонат натрію. Фази розділяють, водну фазу двічі екстрагують по 50см³ дихлорметану, об'єднані органічні фази промивають 30см³ насиченого сольового розчину, сушать над безводним сульфатом магнію і випарюють при зниженому тиску. Грубий продукт перекристалізують з 50см³ діетилового ефіру.

Таким чином, одержують 1,49г (68%) названої сполуки. Температура плавлення: 115-117°C.

¹H ЯМР (CD₃)₂SO, 140°C /: δ 8.38 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.94 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.12 (1H, s), 6.67 (1H, s), 6.17 (2H, s), 5.61 (1H, m), 3.39 (2H, m), 3.03 (3H, s), 3.01 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.04 (3H, s).

Приклад 29

8-ацетоксиметил-5-(4-нітрофеніл)-9H-1,3-діоксол/4,5-h//2,3/бензодіазепін

3,37г (10,0ммоль) альдегіду, одержаного в Прикладі 1, розчиняють у суміші 100см³ дихлорметану і 10см³ метанолу і до одержаного розчину додають одну порцію 0,10г (2,5ммоль) тетрагідроборату натрію при охолодженні крижаною водою. Реакційну суміш півгодини перемішують, фільтрують, двічі промивають по 30см³ води, потім 30см³ насиченого сольового розчину, сушать над безводним сульфатом магнію і випарюють при зниженому тиску. Залишок перемішують 10 годин у 25см³ ангідриду оцтової кислоти, потім розбавляють сумішшю 100см³ води і 100см³ дихлорметану, одержану суміш годину перемішують і рН водної фази доводять до 8, додаючи карбонат натрію. Фази розділяють, водну фазу двічі екстрагують по 50см³ дихлорметану, об'єднані органічні фази промивають 30см³ насиченого сольового розчину, сушать над безводним сульфатом магнію і випарюють при зниженому тиску. Одержаний грубий продукт перекристалізують з 50см³ ацетонітрилу.

Таким чином, одержують 2,74г (72%) названої сполуки. Температура плавлення: 183-193°C.

¹H ЯМР/CDCl₃+(CD₃)₂SO/: δ 8.18 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.82 (2H, d, J=9.0 Hz), 6.81 (1H, S), 6.60 (1H, s), 6.02 (1H, s), 5.98 (1H, s), 4.81 (1H, d, J=13.9 Hz), 4.69 (1H, d, J=13.9 Hz), 3.47 (1H, d, J=12.9 Hz), 2.81 (1H, d, J=12.9 Hz), 2.07 (3H, s).

Приклад 30

(±)-7-ацетил-8-ацетоксиметил-7,8-дигідро-5-(4-нітрофеніл)-9H-1,3-діоксол/4,5-h//2,3/бензодіазепін

3,37г (10,0ммоль) альдегіду, одержаного в Прикладі 1, розчиняють у суміші 100см³ дихлорметану і 10см³ метанолу, до одержаного розчину додають одну порцію 0,38г (10,0ммоль) тетрагідроборату натрію при охолодженні крижаною водою. Реакційну суміш півгодини перемішують, фільтрують, двічі промивають по 30см³ води, потім 30см³ насиченого сольового розчину, сушать над безводним сульфатом магнію і випарюють при зниженому тиску. Залишок перемішують 24 години в 25см³ ангідриду оцтової кислоти, потім розбавляють сумішшю 100см³ води і 100см³ дихлорметану. Одержану суміш годину перемішують і рН водної фази доводять до 8, додаючи карбонат натрію. Фази розділяють, водну фазу двічі екстрагують по 50см³ дихлорметану, об'єднані органічні фази промивають 30см³ насиченого сольового розчину, сушать над безводним сульфатом магнію і випарюють при зниженому тиску. Одержаний грубий продукт годину кип'ятять у 50см³ діетилового ефіру, потім охолоджують крижаною водою і фільтрують.

Таким чином, одержують 3,19г (75%) названої сполуки. Температура плавлення: 114-115°C.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8.28 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.72 (2H, d, J=9.0 Hz), 6.75 (1H, s), 6.48 (1H, s), 6.03 (2H, s), 5.60 (1H, m), 3.88 (2H, m), 3.05 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.03 (3H, s).

Приклад 31

8-(1,5-діазобіцикло/4,3,0-нон-5-еніум-5-іл-метил)-5-(4-нітрофеніл)-9H-1,3-діоксол/4,5-h//2,3/бензодіазепіну метансульфонат

2,08г (5,0ммоль) мезилату, одержаного в Прикладі 22 і 0,68г (0,66см³, 5,5ммоль) 1,5-діазобіцикло/4,3,0-нон-5-ену 4 години кип'ятять у 50см³ безводного тетрагідрофурану, потім охолоджують крижаною водою, осаджений продукт фільтрують і промивають 25см³ діетилового ефіру.

Таким чином, одержують 2,33г (86%) названої сполуки. Температура плавлення: 205-207°C.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8.27 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.85 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.01 (1. s), 6.66 (1H, s), 6.11 (1H, s), 6.09

(1H, s), 4.84 (1H, d, J=19.2 Hz), 4.53 (1H, d, J=19.2 Hz), 3.81 (2H, m), 3.57 (1H, d, J=13.0 Hz), 3.53 (2H, m), 3.35 (2H, m), 3.12 (2H, m), 2.94 (1H, d, J=13.0 Hz), 2.85 (2H, m), 2.75 (3H, s), 2.18 (4H, m).

Приклади з 32 по 56

Загальний спосіб відновлення нітрогрупи в сполуках, описаних у Прикладах з 1 по 31 шляхом каталітичного гідрування.

5,0ммоль нітросполуки розчиняють у суміші 100см³ дихлорметану і 100см³ метанолу, і цей розчин гідрують у присутності 0,10г 10% каталізатора паладій/вуглець при кімнатній температурі і тиску 5,065х10⁵Па. Після гідрування, каталізатор фільтрують, розчинник випарюють при зниженому тиску і грубий продукт перекристалізують.

Приклад 32

5-(4-амінофеніл)-9Н-1,3-діоксол/4,5-н//2,3/бензодіазепін-8-карбонової кислоти амід

Розчинник для кристалізації: диметилформамід і етанол.

Температура плавлення: 276-280°C.

Вихід: 68%

Аналіз: для C₁₇H₁₄N₄O₃ (322,33)

Розрахункове співвідношення: С 63,35 %, Н 4,38 %, N 17,38 %

Одержане співвідношення: С 63,93 %, Н4,31 %, N 17,24 %

¹Н ЯМР/(CD₃)₂SO: δ 7.80 (1H, s), 7.50 (1H, s), 7.38 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.97 (1H, s), 6.80 (1H, s), 6.66 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.17 (1H, s), 6.11 (1H, s), 5.73 (2H, s), 4.18 (1H, d, J=12.3 Hz), 2.65 (1H, d, J=12.3Hz).

Приклад 33

5-(4-амінофеніл)-9Н-1,3-діоксол/4,5-н//2,3/бензодіазепін-8-карбонова кислота-CN-метиламід

Розчинник для кристалізації: етанол

Температура плавлення: 149-152°C.

Вихід: 72%

Аналіз: для C₁₈H₁₆N₄O₃ (336,35)

Розрахункове співвідношення: С 64,28%, Н 4,79%, N 16,66%

Одержане співвідношення: С 64,88%, Н 4,85%, N 16,33%

¹Н ЯМР/(CD₃)₂SO: δ 7.95 (1H, m), 7.39 (2H, d, J=8.7 Hz), 6.82 (1H, s), 6.73 (1H, s), 6.66 (2H, d, J=8.7 Hz), 6.04 (1H, d, J=1.0 Hz), 5.98 (1H, d, J=1.0 Hz), 5.05 (2H, s), 4.22 (1H, d, J=12.4 Hz), 2.78 (3H, d, J=5.0 Hz), 2.67 (1H, d, J=12.4 Hz).

Приклад 34

5-(4-амінофеніл)-9Н-1,3-діоксол/4,5-н//2,3/бензодіазепін-8-карбонова кислота-(N-етиламід)

Розчинник для кристалізації: етанол

Температура плавлення: 137-140°C.

Вихід: 76%

Аналіз: для C₁₉H₁₈N₄O₃ (350,38)

Розрахункове співвідношення: С 65,13%, Н 5,18%, N 15,99%

Одержане співвідношення: С 64,92%, Н 5,18%, N 15,44%

¹Н ЯМР / (CD₃)₂SO: δ 8.40 (1H, t, J=5.9 Hz), 7.32 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.92 (1H, s), 6.75 (1H, s), 6.62 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.12 (1H, d, J=1.0 Hz), 6.07 (1H, d, J=0.7 Hz), 5.65 (2H, broad s), 4.14 (1H, d, J=12.5 Hz), 3.16 (2H, m), 2.63 (1H, d, J=12.5 Hz), 1.03 (3H, t, J=7.1 Hz).

Приклад 35

5-(4-амінофеніл)-9Н-1,3-діоксол/4,5-н//2,3/бензодіазепін-8-карбонова кислота-(N-1-бутиламід)

Розчинник для кристалізації: ацетонітрил

Температура плавлення: 215-216°C.

Вихід: 70%

Аналіз: для C₂₁H₂₂N₄O₃ (378,43)

Розрахункове співвідношення: С 66,65%, Н 5,86%, N 14,80%

Одержане співвідношення: С 66,44%, Н 5,97%, N 14,45%

¹Н ЯМР / (CD₃)₂SO: δ 8.37 (1H, t, J=6.0 Hz), 7.33 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.91 (1H, s), 6.75 (1H, s), 6.61 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.12 (1H, s), 6.07 (1H, s), 5.67 (2H, broad s), 4.13 (1H, d, J=12.4 Hz), 3.09 (2H, m), 2.63 (1H, d, J=12.4 Hz), 1.40 (2H, m), 1.25 (2H, m), 1.03 (3H, t, J=7.1 Hz).

Приклад 36

5-(4-амінофеніл)-9Н-1,3-діоксол/4,5-н//2,3/бензодіазепін-8-карбонова кислота-(N,N-диметиламід)

Розчинник для кристалізації: етанол

Температура плавлення: 257-262°C.

Вихід: 69%

Аналіз: для C₁₉H₁₈N₄O₃ (350,38)

Розрахункове співвідношення: С 65,13%, Н 5,18%, N 15,99%

Одержане співвідношення: С 65,54%, Н 5,22%, N 15,53%

¹Н ЯМР / (CD₃)₂SO: δ 7.31 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.01 (1H, s), 6.76 (1H, s), 6.60 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.12 (1H, s), 6.09 (1H, s), 5.63 (2H, broad s), 3.68 (1H, d, J=12.8 Hz), 2.90 (3H, s), 2.88 (3H, s), 2.87 (1H, d, J=12.8 Hz).

Приклад 37

5-(4-амінофеніл)-9Н-1,3-діоксол/4,5-н//2,3/бензодіазепін-8-карбонова кислота-/N-(4-морфоліноетил)амід/

Розчинник для кристалізації: етанол

Температура плавлення: 254-255°C.

Вихід: 70%

Аналіз: для C₂₁H₂₀N₄O₃ (392,42)

Розрахункове співвідношення: С 63,44%, Н 5,79%, N 16,08%

Одержане співвідношення: С 63,85%, Н 5,76%, N 15,91%

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7.52 (2H, d, J=8.7 Hz), 6.87 (1H, s), 6.70 (1H, s), 6.69 (2H, d, J=6.7 Hz), 6.02 (1H, d, J=1.2 Hz), 5.95 (1H, s), 4.53 (1H, d, J=12.4 Hz), 4.02 (2H, broad s), 3.69 (4H, m), 3.48 (1H, m), 3.36 (1H, m), 2.75 (1H, d, J=12.4 Hz), 2.48 (2H, m), 2.42 (4H, m).

Приклад 38

5-(4-амінофеніл)-9H-1,3-діоксол/4,5-h//2,3/бензодіазепін-8-карбонова кислота-[N'-(3,4-диметоксифенілетил)-N'-метил]амінопропіл/амід]

Розчинник для кристалізації: толуол

Температура плавлення: 123-126°C.

Вихід: 63%

Аналіз: для C₃₁H₃₅N₅O₅ (557,66)

Розрахункове співвідношення: C 66,77%, H 6,33%, N 12,56%

Одержане співвідношення: C 65,61%, H 6,31%, N 12,25%

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7.67 (1H, t, J=8.6 Hz), 7.58 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.98 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.85 (1H, s), 6.75 (3H, m), 6.70 (1H, s), 5.99 (1H, d, J=0.8 Hz), 5.91 (1H, d, J=1.0 Hz), 4.28 (1H, d, J=12.6 Hz), 3.83 (6H, s), 3.35 (2H, m), 2.65 (1H, d, J=12.6 Hz), 2.60 (6H, m), 2.29 (3H, s), 1.74 (2H, t, 6.6 Hz).

Приклад 39

5-(4-амінофеніл)-9H-1,3-діоксол/4,5-h//2,3/бензодіазепін-8-карбонова кислота-морфолід

Розчинник для кристалізації: етанол

Температура плавлення: 254-255°C.

Вихід: 83%

Аналіз: для C₂₁H₂₀N₄O₄ (392,42)

Розрахункове співвідношення: C 64,28%, H 5,14%, N 14,28%

Одержане співвідношення: C 63,48%, H 5,18%, N 14,08%

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7.50 (2H, d, J=8.7 Hz), 6.90 (1H, s), 6.76 (1H, s), 7.50 (2H, d, J=8.7 Hz), 6.02 (1H, d, J=1.2 Hz), 5.95 (1H, d, J=1.2 Hz), 3.95 (2H, m), 3.85 (1H, d, J=12.4 Hz), 3.66 (8H, m), 2.95 (1H, d, J=12.4 Hz).

Приклад 40

5-(4-амінофеніл)-9H-1,3-діоксол/4,5-h//2,3/бензодіазепін-8-карбонова кислота-(N-метоксиамід)

Розчинник для кристалізації: ацетонітрил

Температура плавлення: 159-162°C.

Вихід: 74%

Аналіз: для C₁₈H₁₆N₄O₄ (352,35)

Розрахункове співвідношення: C 61,36%, H 4,58%, N 15,90%

Одержане співвідношення: C 59,26%, H 4,51%, N 15,50%

¹H ЯМР/(CD₃)₂SO: δ 11.76 (1H, s), 7.32 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.95 (1H, s), 6.76 (1H, s), 6.61 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.13 (1H, s), 6.08 (1H, s), 5.68 (2H, broad s), 4.05 (1H, d, J=12.6 Hz), 3.60 (3H, s), 2.69 (1H, d, J=12.6 Hz).

Приклад 41

(±)-5-(4-амінофеніл)-7,8-дигідро-9H-1,3-діоксол/4,5-h//2,3/бензодіазепін-8-карбонової кислоти амід

Розчинник для кристалізації: ацетонітрил

Температура плавлення: 256-258°C.

Вихід: 69%

Аналіз: для C₁₇H₁₆O₃ (324,34)

Розрахункове співвідношення: C 62,95%, H 4,97%, N 17,27%

Одержане співвідношення: C 62,74%, H 4,87%, N 17,38%

¹H ЯМР / (CD₃)₂SO: δ 7.20 (1H, broad s), 7.15 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.00 (1H, broad s), 6.81 (1H, s), 6.31 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.50 (1H, broad s), 6.48 (1H, s), 6.04 (1H, s), 6.03 (1H, s), 5.37 (2H, broad s), 4.15 (1H, q, J=10.5 and 5.9 Hz), 2.78 (2H, m).

Приклад 42

(±)-5-(4-амінофеніл)-7,8-дигідро-9H-1,3-діоксол/4,5-h//2,3/бензодіазепін-8-карбонова кислота-(N-метиламід)

Розчинник для кристалізації: ацетонітрил

Температура плавлення: 231-234°C.

Вихід: 71%

Аналіз: для C₁₈H₁₈N₄O₃ (338,37)

Розрахункове співвідношення: C 63,89%, H 5,36%, N 16,56%

Одержане співвідношення: C 63,90%, H 5,48%, N 16,30%

¹H ЯМР / (CD₃)₂SO: δ 7.47 (1H, m), 7.17 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.77 (1H, s), 6.53 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.49 (1H, s), 6.04 (1H, s), 6.02 (1H, s), 5.37 (2H, broad s), 4.22 (1H, m), 2.79 (2H, d, J=5.4 Hz), 2.54 (3H, d, J=4.6 Hz).

Приклад 43

Розчинник для кристалізації: ацетонітрил

Температура плавлення: 231-234°C.

Вихід: 71%

Аналіз: для C₁₈H₁₈N₄O₃ (338,37)

Розрахункове співвідношення: C 63,89%, H 5,36%, N 16,56%

Одержане співвідношення: C 63,90%, H 5,48%, N 16,30%

¹H ЯМР/(CD₃)₂SO: δ 7.47 (1H, m), 7.17 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.77 (1H, s), 6.53 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.49 (1H, s), 6.04 (1H, s), 6.02 (1H, s), 5.37 (2H, broad s), 4.22 (1H, m), 2.79 (2H, d, J=5.4 Hz), 2.54 (3H, d, J=4.6 Hz).

Приклад 43

(±)-5-(4-амінофеніл)-7,8-дигідро-9H-1,3-діоксол/4,5-h//2,3/бензодіазепін-8-карбонова кислота-/N-(4-морфоліноетил)амід/

Розчинник для кристалізації: етанол

Температура плавлення: 184-186°C.

Вихід: 50%

Аналіз: для $C_{23}H_{27}N_5O_4$ (437,50)

Розрахункове співвідношення: C 63,14%, H 6,22%, N 16,01%

Одержане співвідношення: C 62,44%, H 6,18%, N 15,81%

1H ЯМР/ $CDCl_3$ +(CO_3) $_2$ SO/: δ 7.31 (2H, d, J=3.7 Hz), 7.30 (1H, broad s), 6.70 (1H, s), 6.62 (2H, d, J=8.7 Hz), 6.58 (1H, s), 5.97 (2H, s), 5.83 (1H, broad s), 4.50 (2H, broad s), 4.45 (1H, m), 3.55 (4H, m), 3.32 (1H, m), 3.13 (1H, m), 2.96 (1H, dd, J=13.8 and 6.0 Hz), 2.88 (1H, dd, J=13.8 and 3.87 Hz), 2.25 (6H, m).

Приклад 44

(\pm)-7-ацетил-5-(4-амінофеніл)-7,8-дигідро-9H-1,3-діоксол/4,5-h//2,3/бензодіазепін-8-карбонової кислоти амід

Розчинник для кристалізації: етанол

Температура плавлення: 214-242°C.

Вихід: 74%

Аналіз: для $C_{19}H_{18}N_4O_4$ (366,38)

Розрахункове співвідношення: C 62,29%, H 4,95%, N 15,29%

Одержане співвідношення: C 61,78%, H 4,88%, N 15,38%

1H ЯМР / (CD_3) $_2$ SO/: δ 7.34 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.11 (2H, broad s), 6.99 (1H, s), 6.61 (1H, s), 6.60 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.10 (1H, s), 6.07 (1H, s), 5.76 (2H, broad s), 5.23 (1H, dd, J=12.2 and 4.8 Hz), 3.04 (1H, dd, J=13.6 and 4.8 Hz), 2.75 (1H, t, J=12.6 Hz), 2.00 (3H, s).

Приклад 45

(\pm)-7-ацетил-5-(4-амінофеніл)-7,8-дигідро-9H-1,3-діоксол/4,5-h//2,3/бензодіазепін-8-карбонова кислота-(N-метиламід)

Розчинник для кристалізації: ацетонітрил

Температура плавлення: 164-167°C.

Вихід: 63%

Аналіз: для $C_{20}H_{20}N_4O_4$ (380,41)

Розрахункове співвідношення: C 63,15%, H 5,30%, N 14,73%

Одержане співвідношення: C 63,04%, H 5,30%, N 14,46%

1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 7.53 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.81 (1H, s), 6.69 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.61 (1H, m), 6.60 (1H, s), 6.03 (1H, s), 6.02 (1H, s), 5.56 (1H, dd, J=11.8 and 7.0 Hz), 4.16 (2H, broad s), 3.05 (2H, m), 2.79 (3H, d, J=4.8 Hz), 2.05 (3H, s).

Приклад 46

(\pm)-7-ацетил-5-(4-амінофеніл)-7,8-дигідро-9H-1,3-діоксол/4,5-h//2,3/бензодіазепін-8-карбонова кислота-/N-(4-морфоліноетил)амід/

Розчинник для кристалізації: ацетонітрил

Температура плавлення: 200-202°C.

Вихід: 75%

Аналіз: для $C_{25}H_{29}N_5O_5$ (479,54)

Розрахункове співвідношення: C 62,62%, H 6,10%, N 14,60%

Одержане співвідношення: C 61,27%, H 6,22%, N 14,32%

1H ЯМР / (CD_3) $_2$ SO/: δ 7.50 (1H, t, J=5.2 Hz), 7.35 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.00 (1H, s), 6.62 (1H, s), 6.61 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.09 (1H, s), 6.06 (1H, s), 5.76 (2H, broad s), 5.24 (1H, dd, J=12.0 and 4.8 Hz), 3.56 (4H, m), 3.15 (2H, m), 3.02 (1H, dd, J=8.8 and 6.4 Hz), 2.75 (1H, t, J=12.8 Hz), 2.35 (4H, m), 2.01 (3H, s).

Приклад 47

5-(4-амінофеніл)-8-ціано-9H-1,3-діоксол/4,5-h//2,3/бензодіазепін

Розчинник для кристалізації: ацетонітрил

Температура плавлення: 245-248°C.

Вихід: 59%

Аналіз: для $C_{17}H_{12}N_4O_2$ (304,31)

Розрахункове співвідношення: C 67,10%, H 3,97%, N 18,41%

Одержане співвідношення: C 65,65%, H 4,07%, N 18,06%

1H ЯМР/(CD_3) $_2$ SO/: δ 7.32 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.19 (1H, s), 6.82 (1H, s), 6.60 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.17 (1H, s), 6.12 (1H, s), 5.82 (2H, broad s), 3.75 (1H, d, J=13.9 Hz), 3.12 (1H, d, J=13.9 Hz).

Приклад 48

5-(4-амінофеніл)-8-(5-тетразоліл)-9H-1,3-діоксол/4,5-h//2,3/бензодіазепін

Розчинник для кристалізації: ацетонітрил

Температура плавлення: 244-246°C.

Вихід: 67%

Аналіз: для $C_{17}H_{13}N_7O_2$ (347,34)

Розрахункове співвідношення: C 58,79%, H 3,77%, N 28,23%

Одержане співвідношення: C 58,62%, H 3,79%, N 28,28%

1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 9.00 (3H, broad s), 7.39 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.05 (1H, s), 6.81 (1H, s), 6.65 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.14 (1H, s), 6.05 (1H, s), 4.30 (1H, d, J=13.2 Hz), 3.22 (1H, d, J=13.2 Hz).

Приклад 49 5-(4-амінофеніл)-8-(4-морфолінометил)-9H-1,3-діоксол/4,5-h//2,3/бензодіазепін

Розчинник для кристалізації: етанол

Температура плавлення: 208-212°C.

Вихід: 63%

Аналіз: для $C_{21}H_{22}N_4O_3$ (378,43)

Розрахункове співвідношення: C 66,65%, H 5,86%, N 14,80%

Одержане співвідношення: C 65,06%, H 5,83%, N 14,35%

^1H ЯМР/ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$: δ 7.26 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.98 (1H, s), 6.69 (1H, s), 6.58 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.09 (1H, d, $J=0.4$ Hz), 6.04 (1H, d, $J=0.8$ Hz), 5.51 (2H, broad s), 3.55 (1H, d, $J=12.0$ Hz), 3.52 (4H, m), 3.15 (1H, d, $J=12.9$ Hz), 3.02 (1H, d, $J=12.9$ Hz), 2.68 (1H, d, $J=12.0$ Hz), 2.30 (2H, m), 2.10 (2H, m).

Приклад 50

5-(4-амінофеніл)-8-диметиламінометил-9H-1,3-діоксол/4,5-h//2,3/бензодіазепін

Розчинник для кристалізації: етанол

Температура плавлення: 185-189°C.

Вихід: 61%

Аналіз: для $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$ (336,40)

Розрахункове співвідношення: C 65,13%, H 5,18%, N 15,99%

Одержане співвідношення: C 65,54%, H 5,22%, N 15,53%

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7.48 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 6.78 (1H, s), 6.75 (1H, s), 6.65 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 6.00 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 5.96 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 3.93 (2H, broad s), 3.60 (1H, d, $J=12.4$ Hz), 3.18 (1H, d, $J=13.2$ Hz), 3.00 (1H, d, $J=13.2$ Hz), 2.85 (1H, d, $J=12.4$ Hz), 2.22 (6H, s).

Приклад 51

8-(N-ацетил-N-метиламінометил)-5-(4-амінофеніл)-9H-1,3-діоксол/4,5-h//2,3/бензодіазепін

Розчинник для кристалізації: ацетонітрил

Температура плавлення: 129-133°C.

Вихід: 69%

Аналіз: для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$ (364,41)

Розрахункове співвідношення: C 65,92%, H 5,53%, N 15,37%

Одержане співвідношення: C 65,81%, H 5,45%, N 15,04%

^1H ЯМР / $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$: (продукт є сумішшю двох конформерів) δ 7.27 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 6.99 (1H, s), 6.73 (1H, s), 6.59 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 6.10 (2H, m), 5.54 (2H, broad s), 4.30 (1H, d, $J=18$ Hz), 4.14 (1H, d, $J=18$ Hz), 3.30 (1H, d, $J=12.4$ Hz), 2.75 (1H, d, $J=12.4$ Hz), 2.65 (3H, s), 1.75 (3H, s).

δ 7.27 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 6.83 (1H, s), 6.72 (1H, s), 6.59 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 6.10 (2H, m), 5.54 (2H, broad s), 4.16 (2H, m), 3.30 (1H, d, $J=12.4$ Hz), 2.66 (1H, d, $J=12.4$ Hz), 2.71 (3H, s), 2.04 (3H, s).

Приклад 52

Метил 5-(4-амінофеніл)-9H-1,3-діоксол/4,5-h//2,3/бензодіазепін-8-карбоксилат

Розчинник для кристалізації: етанол

Температура плавлення: 206-209°C.

Вихід: 56%

Аналіз: для $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$ (351,37)

Розрахункове співвідношення: C 64,09%, H 4,48%, N 12,46%

Одержане співвідношення: C 64,32%, H 4,48%, N 12,54%

^1H ЯМР/ $(\text{CO}_3)_2\text{SO}$: δ 7.30 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 6.94 (1H, s), 6.75 (1H, s), 6.59 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 6.10 (1H, s), 6.04 (1H, s), 5.67 (2H, broad s), 3.93 (1H, d, $J=13.0$ Hz), 3.74 (3H, s), 2.74 (1H, d, $J=13.0$ Hz).

Приклад 53

(\pm)-7-ацетил-8-(ацетил-N-метиламінометил)-5-(4-амінофеніл)-7,8-дигідро-9H-1,3-діоксол/4,5-h//2,3/бензодіазепін

Розчинник для кристалізації: ацетонітрил

Температура плавлення: 184-188°C.

Вихід: 73%

Аналіз: для $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$ (408,46)

Розрахункове співвідношення: C 64,69%, H 5,92%, N 13,72%

Одержане співвідношення: C 64,42%, H 5,99%, N 13,43%

^1H ЯМР (CDCl_3): (продукт є сумішшю двох конформерів) δ 7.53 (2H, m), 6.78 (1H, s), 6.68 (2H, m), 6.60 (1H, s), 5.98 (2H, m), 5.38 (1H, m), 4.11 (2H, broad s), 3.96 (1H, dd, $J=13.2$ and 5.6 Hz), 3.72 (1H, dd, $J=14.4$ and 6.8 Hz), 3.02 (3H, s), 2.74 (2H, m), 2.22 (3H, s), 1.95 (3H, s).

δ 7.53 (2H, m), 6.75 (1H, s), 6.68 (2H, m), 6.57 (1H, s), 5.98 (2H, m), 5.35 (1H, m), 4.11 (2H, broad s), 3.31 (1H, dd, $J=13.6$ and 6.0 Hz), 3.13 (3H, s), 2.74 (3H, m), 2.07 (3H, s), 1.97 (3H, s).

Приклад 54

8-ацетоксиметил-5-(4-амінофеніл)-9H-1,3-діоксол/4,5-h//2,3/бензодіазепін

Розчинник для кристалізації: етанол

Температура плавлення: 206-209°C.

Вихід: 64%

Аналіз: для $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$ (351,37)

Розрахункове співвідношення: C 64,95%, H 4,88%, N 11,96%

Одержане співвідношення: C 64,59%, H 4,98%, N 11,70%

^1H ЯМР / $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$: δ 7.28 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.01 (1H, s), 6.71 (1H, s), 6.59 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 6.10 (1H, s), 6.08 (1H, s), 5.54 (2H, broad s), 4.76 (1H, d, $J=14.0$ Hz), 4.64 (1H, d, $J=14.0$ Hz), 3.44 (1H, d, $J=12.8$ Hz), 2.74 (1H, d, $J=12.8$ Hz), 2.07 (3H, s).

Приклад 55

(\pm)-7-ацетил-8-ацетоксиметил-5-(4-амінофеніл)-7,8-дигідро-9H-1,3-діоксол/4,5-h//2,3/бензодіазепін

Розчинник для кристалізації: етанол

Температура плавлення: 199-205°C.

Вихід: 66%

Аналіз: для $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5$ (395,42)

Розрахункове співвідношення: C 63,79%, H 5,35%, N 10,63%

Одержане співвідношення: C 63,34%, H 5,34%, N 10,36%

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7.51 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.78 (1H, s), 6.65 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.59 (1H, s), 6.01 (1H, d, J=1.4 Hz), 5.97 (1H, d, J=1.4 Hz), 5.42 (1H, m), 4.35 (1H, dd, J=11.2 and 6.4 Hz), 4.12 (3H, m), 2.74 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.01 (3H, s).

Приклад 56

5-(4-амінофеніл)-8-(1,5-діазобіцикло[4,3,0]-нон-5-еніум-5-ілметил)-9H-1,3-діоксол/4,5-h//2,3/бензодіазепіну метансульфонат

Розчинник для кристалізації: ацетонітрил

Температура плавлення: 178-182°C.

Вихід: 66%

Аналіз: для C₂₅H₂₉N₅O₅S (511,60)

Розрахункове співвідношення: C 58,69%, H 5,71%, N 13,69%, S 6,27%

Одержане співвідношення: C 56,50 %, H 5,94%, N 13,73%, S 6,0 1%

¹H ЯМР/(CD₃)₂SO: δ 7.28 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.13 (1H, s), 6.75 (1H, s), 6.61 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.13 (1H, s), 6.11 (1H, s), 5.65 (2H, broad s), 4.59 (1H, d, J=17.5 Hz), 4.36 (1H, d, J=17.5 Hz), 3.69 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.42 (1H, d, J=12.7 Hz), 3.35 (2H, m), 3.28 (1H, m), 3.15 (1H, m), 2.90 (1H, m), 2.81 (1H, d, J=12.7 Hz), 2.60 (1H, m), 2.33 (3H, s), 1.98 (4H, m).

Приклад 57

5-(4-амінофеніл)-8-гідроксиметил-9H-1,3-діоксол/4,5-h//2,3/бензодіазепін

2,63г (7,5ммоль) ацетоксисполуки, одержаної в Прикладі 54, розчиняють у суміші 50см³ тетрагідрофурану. До одержаного розчину спочатку додають 50см³ води, потім по краплях при охолодженні крижаною водою, 9см³ (9,0ммоль) 1 N розчину гідроокису натрію. Реакційну суміш 1,5 години перемішують при кімнатній температурі, потім тричі екстрагують по 50см³ етилацетату. Об'єднані органічні фази промивають 30см³ насиченого сольового розчину, сушать над безводним сульфатом магнію і випарюють при зниженому тиску. Одержаний грубий продукт перекристалізують з 30см³ ацетонітрилу.

Таким чином, одержують 1,79г (77%) названої сполуки. Температура плавлення: 250°C. (розкл.).

Аналіз: для C₁₇H₁₅N₃O₃ (309,33)

Розрахункове співвідношення: C 66,01%, H 4,89%, N 13,58%

Одержане співвідношення: C 65,52%, H 4,95%, N 13,18%,

¹H ЯМР / (CD₃)₂SO: δ 7.28 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.96 (1H, s), 6.70 (1H, s), 6.60 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.10 (1H, s), 6.05 (1H, s), 5.51 (2H, broad s), 5.20 (1H, t, J=6.0 Hz), 4.07 (2H, m), 3.56 (1H, d, J=12,4 Hz), 2.64 (1H, d, J=12.3 Hz).

Приклад 58

(±)-8-ціано-7,8-дигідро-8-метил-5-(4-нітрофеніл)-9H-1,3-діоксол/4,5-h//2,3/-бензодіазепін

36,0г (111,4ммоль) 8-метил-5-(4-нітрофеніл)-9H-1,3-діоксол/4,5-h//2,3/-бензодіазепіну і 180см³ крижаної оцтової кислоти поміщають у кислотостійку сталеву тубу ємністю 400см³. До суспензії через 20 хвилин при температурі від 20°C до 26°C додають 21,75г (334,1ммоль) ціаніду калію. Тубу закривають і перемішують при 70°C 22 години. Після охолодження реакційну суміш перемішують з 600см³ дихлорметану і 600см³ води, фази розділяють, водний шар додатково двічі екстрагують по 300см³ дихлорметану, об'єднані органічні фази тричі промивають по 300см³ води, сушать над безводним сульфатом магнію і випарюють. Залишок кристалізують з 250см³ ефіру, кристали фільтрують і тричі промивають по 60см³ ефіру.

Таким чином, одержують 33,6г (86%) названої сполуки. Температура плавлення: 162-164°C.

Аналіз: для C₁₈H₁₄N₄O₄ (350,34)

Розрахункове співвідношення: N 15,99%

Одержане співвідношення: N 15,62%

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8.23 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.78 (2H, d, J=8.9 Hz), 6.84 (1H, s), 6.52 (1H, s), 6.05 (1H, d, J=1.3 Hz), 6.03 (1H, d, J=1.3 Hz), 5.58 (1H, s), 3.12 (1H, d, J=14.1 Hz), 2.83 (1H, d, J=14.1 Hz), 1.68 (3H, s).

Приклад 59

(±)-7,8-дигідро-8-метил-5-(4-нітрофеніл)-9H-1,3-діоксол/4,5-h//2,3/-бензодіазепін-8-карбоксамід

10,0г (28,5ммоль) сполуки, одержаної в Прикладі 58, додають до 90см³ концентрованої соляної кислоти при температурі від -10°C до -20°C протягом 15 хвилин, потім розчин нагрівають до 25°C. Жовтий розчин перемішують 18 годин при 25°C. Протягом цього часу кристали осаджуються. Суміш випарюють при зниженому тиску, до залишку додають 50см³ етанолу, одержану суміш випарюють, і цей процес ще раз повторюють. Залишок після випарювання розчиняють у 55см³ етанолу, до одержаного розчину додають 80см³ ефіру. Осаджені жовті кристали фільтрують і тричі промивають по 10см³ ефіру.

Таким чином, одержують 10,0г (86,3%) гідрохлориду названої сполуки. Температура плавлення: 182-184°C.

Гідрохлорид суспендують у 80 см³ води і рН доводять до 10 додаванням 10% гідроокису натрію при температурі від 5°C до 10°C. Після 10 хвилинного перемішування кристали фільтрують, промивають ефіром і сушать.

Таким чином, одержують 6,6г (62,7%) названої сполуки. Температура плавлення: 209-210°C.

Аналіз: для C₁₈H₁₆N₄O₅ (368,35)

Розрахункове співвідношення: C 58,69%, H 4,38%, N 15,21%

Одержане співвідношення: C 58,75%, H 4,32%, N 15,11%,

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8.22 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.69 (2H, d, J=8.9 Hz), 6.77 (1H, s), 6.67 (1H, bs), 6.45 (1H, s), 6.00 (1H, d, J=1.2 Hz), 5.98 (1H, d, J=1.2 Hz), 5.72 (1H, bs), 5.24 (1H, bs), 3.12 (1H, d, J=13.6 Hz), 2.83 (1H, d, J=13.6 Hz), 1.65 (3H, s).

Приклад 60

(±)-7,8-дигідро-8-метил-5-(4-нітрофеніл)-9H-1,3-діоксол/4,5-h//2,3/-бензодіазепін-8-карбонова кислота

30,0г (85,6ммоль) сполуки, одержаної в Прикладі 58, додають до 450см³ концентрованої соляної кислоти при температурі -10°C протягом 10 хвилин, розчин перемішують 18 днів при 25°C. Реакційну суміш випарюють

при зниженому тиску, до залишку після випарювання додають 200см³ етанолу, і процес випарювання повторюють. Залишок після випарювання 5 хвилин кип'ятять у 180см³ етанолу, потім додають 200см³ ефіру при охолодженні крижаною водою. Суміш перемішують 60 хвилин при 10°C, осаджені кристали фільтрують і тричі промивають по 30см³ ефіру. 17,6г одержаного гідрохлориду поміщають у 70см³ води і суспензію підлговують додаванням 55см³ 10% розчину гідроокису натрію. Одержаний розчин екстрагують 50см³ дихлорметану, рН водного розчину доводять до 5 додаванням 10% соляної кислоти і двічі екстрагують по 200см³ дихлорметану. Органічну фазу сушать, випарюють при зниженому тиску, залишок після випарювання кристалізують з 30см³ ефіру. Кристали фільтрують, двічі промивають по 5см³ ефіру.

Таким чином, одержують 6,7г (21,1%) названої сполуки. Температура плавлення: 230-232°C.

Аналіз: для C₁₈H₁₅N₃O₆ (369,32)

Розрахункове співвідношення: С 58,53%, Н 4,09%, N 11,38%

Одержане співвідношення: С 57,78%, Н 4,12%, N 11,13%,

¹Н ЯМР (DMSO-d₆): δ 12.72 (1H, bs), 8.21 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.68 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.50 (1H, bs), 6.96 (1H, s), 6.50 (1H, s), 6.05 (2H, s), 3.02 (1H, d, J=13.8 Hz), 2.85 (1H, d, J=13.8 Hz), 1.39 (3H, s).

Приклад 61

(±)-7-ацетил-8-ціано-7,8-дигідро-8-метил-5-(4-нітрофеніл)-9Н-1,3-діоксол/4,5-н/2,3/-бензодіазепін

10,51г (30ммоль) сполуки, одержаної в Прикладі 58, додають до 44см³ ацетилхлориду і реакційну суміш годину перемішують при 10°C. Реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури і додатково 3 дні перемішують при 25°C, потім випарюють при зниженому тиску. До залишку після випарювання додають 250см³ води і суміш перемішують півгодини при охолодженні крижаною водою. Одержані кристали фільтрують, тричі промивають по 20см³ холодної води і сушать інфрачервоною лампою. 11,2г (95,1%) одержаного грубого продукту суспендують у 20см³ етанолу, перемішують півгодини, потім фільтрують. Кристали двічі промивають по 10см³ етанолу й один раз 25см³ ефіру. Після висушування одержують 9,5г (80,7%) названої сполуки, температура плавлення: 289-292°C.

Аналіз: для C₂₀H₁₆N₄O₅ (392,37)

Розрахункове співвідношення: С 61,22%, Н 4,11%, N 14,28%

Одержане співвідношення: С 60,85%, Н 4,18%, N 13,98%,

¹Н ЯМР (CDCl₃): δ 8.29 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.83 (2H, d, J=9.0 Hz), 6.99 (1H, s), 6.51 (1H, s), 6.10 (1H, d, J=1.2 Hz), 6.07 (1H, d, J=1.2 Hz), 3.11 (2H, m), 2.30 (3H, s), 1.84 (3H, s).

Приклад 62

(±)-7-ацетил-7,8-дигідро-8-метил-5-(4-нітрофеніл)-9Н-1,3-діоксол/4,5-н/2,3/-бензодіазепін-8-карбоксамід

9,8г (24,98ммоль) сполуки, одержаної в Прикладі 61, додають до 130см³ концентрованої соляної кислоти. Реакційну суміш 2 години перемішують при температурі від 5 до 10°C, потім годину при 25°C і випарюють при зниженому тиску. До залишку після випарювання додають 120см³ етанолу і суміш знову випарюють. До залишку після випарювання додають 150см³ води. Після 30 хвилин перемішування кристали фільтрують, тричі промивають по 10см³ води, двічі діізопропіловим ефіром і сушать інфрачервоною лампою. 9,4г (91,7%) одержаного грубого продукту поміщають у стовпчик із силікагелем і елюють етилацетатом. Відповідну фракцію випарюють, залишок після випарювання зв'язують ефіром, одержані кристали фільтрують і промивають ефіром.

Таким чином, одержують 4,5г (43,9%) названої сполуки. Температура плавлення: 183-184,5°C.

Аналіз: для C₂₀H₁₈N₄O₆ (410,39)

Розрахункове співвідношення: С 58,53%, Н 4,42%, N 13,65%

Одержане співвідношення: С 58,70%, Н 4,52%, N 13,21%,

¹Н ЯМР (DMSO-d₆): δ 8.30 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.79 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.03 (1H, s), 6.89 (2H, bs), 6.56 (1H, s), 6.11 (1H, s), 3.09 (1H, d, J=14.2 Hz), 2.83 (1H, d, J=14.2 Hz), 2.27 (3H, s), 1.43 (3H, s).

Приклад 63

(±)-8-ціано-7,8-дигідро-8-метил-5-(4-нітрофеніл)-7-трихлорацетил-9Н-1,3-діоксол/4,5-н/2,3/-бензодіазепін

3,5г (10ммоль) сполуки, одержаної в Прикладі 58, поміщають у 20см³ хлороформу. До суспензії, охолодженою крижаною водою, через 5 хвилин по краплях додають 2,46см³ (22ммоль) трихлорацетилхлориду, потім через 10 хвилин по краплях додають 1,53см³ (11ммоль) триетиламіну. Реакційну суміш 2 години перемішують при температурі від 5 до 10°C, потім 19 годин - при 25°C, потім поміщають у 150см³ крижаної води. Після 60 хвилинного перемішування шари розділяють, продукт екстрагують хлороформом, органічну фазу сушать сульфатом магнію і випарюють. Залишок після випарювання кристалізують з ефіру, кристали півгодини перемішують і фільтрують. 3,0г (60,6%) одержаного грубого продукту перекристалізують з 25см³ етанолу, фільтрують, промивають етанолом і ефіром.

Таким чином, одержують 2,6г (52,5%) названої сполуки. Температура плавлення: 254-255,4°C.

Аналіз: для C₂₀H₁₃C₁₃N₄O₅ (495,70)

Розрахункове співвідношення: С 48,46%, Н 2,64%, N 11,30%

Одержане співвідношення: С 48,57%, Н 2,65%, N 11,10%,

¹Н ЯМР (CDCl₃): δ 8.32 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.98 (2H, d, J=3.6 Hz), 7.06 (1H, s), 6.50 (1H, s), 6.13 (1H, s), 6.09 (1H, s), 3.13 (2H, m), 1.93 (3H, s).

Приклад 64

(±)-8-ціано-7,8-дигідро-8-метил-5-(4-нітрофеніл)-7-трифторацетил-9Н-1,3-діоксол/4,5-н/2,3/-бензодіазепін

8,76г (25ммоль) сполуки, одержаного в Прикладі 58, розчиняють у 60см³ хлороформу. Через 10 хвилин до розчину по краплях додають 6,5см³ (46ммоль) трифтороцетового ангідриду при охолодженні крижаною водою від 5 до 10°C. Суміш 2 години перемішують при 10°C, 25 годин - при 25°C, потім поміщають у 300см³ крижаної води. Шари розділяють, водну фазу двічі екстрагують по 100см³ хлороформу. Органічну фазу сушать, потім випарюють. Залишок після випарювання кристалізують з 70см³ ефіру. Після 60 хвилинного перемішування кристали фільтрують і тричі промивають по 100см³ ефіру.

Таким чином, одержують 8,6г (77,1%) названої сполуки. Температура плавлення: 231-234°C.

Аналіз: для $C_{20}H_{13}F_3N_4O_5$ (426,33)

Розрахункове співвідношення: C 53,82%, H 2,94%, N 12,55%

Одержане співвідношення: C 54,09%, H 2,94%, N 12,32%

1H ЯМР ($DMSO-d_6$): δ 8.38 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.86 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.28 (1H, s), 6.76 (1H, s), 6.19 (2H), 2.44 (2H, m), 1.89 (3H, s).

Приклад 65

(\pm)-7,8-дигідро-8-метил-5-(4-нітрофеніл)-7-трифторацетил-9H-1,3-діоксол/4,5-h//2,3/-бензодіазепін-8-карбонова кислота

5,6г (15,2ммоль) сполуки, одержаної в Прикладі 60, суспендують у хлороформі. До суспензії по краплях через 10 хвилин додають 4,0см³ (28,3ммоль) трифтороцтового ангідриду при охолодженні крижаною водою при 10°C. Суміш 2 години перемішують при 10°C, 20 годин - при 25°C, потім поміщають у 130г колотого льоду. Після 60 хвилинного перемішування кристали фільтрують, тричі промивають по 30см³ хлороформу й один раз 50см³ ефіру.

Таким чином, одержують 3,76г (53,3%) названої сполуки. Температура плавлення: 160-162°C.

Аналіз: для $C_{20}H_{14}F_3N_3O_7$ (465,33)

Розрахункове співвідношення: C 51,62%, H 3,03%, N 9,03%

Одержане співвідношення: C 51,69%, H 3,05%, N 8,91%

1H ЯМР ($DMSO-d_6$): δ 8.39 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.67 (2H, bs), 7.25 (1H, s), 6.39 (1H, s), 6.17 (2H), 3.64 (1H, d, J=17.4 Hz), 3.50 (1H, d, J=17.4 Hz), 1.67 (3H, s).

Приклад 66

(\pm)-8-ціано-7,8-дигідро-7-форміл-5-(4-нітрофеніл)-9H-1,3-діоксол/4,5-h//2,3/-бензодіазепін

5,0г (14,27ммоль) сполуки, одержаної в Прикладі 58, додають до 40см³ (539,6ммоль) змішаного ангідриду мурашиної кислоти й оцтової кислоти при 5°C протягом 5 хвилин. Реакційну суміш годину перемішують при температурі від 5 до 10°C, 17 годин - при 25°C, потім поміщають у 100см³ льоду. Після годинного перемішування кристали фільтрують, тричі промивають по 20см³ води, один раз 20см³ ефіру і сушать інфрачервоною лампою.

Таким чином, одержують 4,0г (74,1%) названої сполуки. Температура плавлення: 230,7-232,5°C.

Аналіз: для $C_{19}H_{14}N_4O_5$ (378,35)

Розрахункове співвідношення: C 60,32%, H 3,73%, N 14,81%

Одержане співвідношення: C 59,85%, H 3,80%, N 14,88%

1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 8.65 (1H, s), 8.23 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.83 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.96 (1H, s), 6.51 (1H, s), 6.10 (1H, d, J=1.3 Hz), 6.08 (1H, d, J=1.3 Hz), 3.26 (1H, d, J=14.4 Hz), 3.16 (1H, d, J=14.4 Hz), 1.87 (3H, s).

Приклад 67

(\pm)-8-ціано-7,8-дигідро-8-метил-5-(4-нітрофеніл)-7-пропіоніл-9H-1,3-діоксол/4,5-h//2,3/-бензодіазепін

5,0г (14,27ммоль) сполуки, одержаної в Прикладі 58, додають до 15см³ пропіонілхлориду при температурі від 5 до 10°C через 5 хвилин. Реакційну суміш півгодини перемішують при температурі від 5 до 10°C, при 25°C - 23 години, потім випарюють. До залишку після випарювання додають 30см³ ефіру і суспензію перемішують 30 хвилин. Кристали фільтрують, тричі промивають по 10см³ ефіру і сушать інфрачервоною лампою.

Таким чином, одержують 5,1г (88,0%) названої сполуки. Температура плавлення: 216-218°C.

1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 8.30 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.83 (2H, d, J=9.0 Hz), 6.99 (1H, s), 6.51 (1H, s), 6.10 (1H, d, J=1.3 Hz), 6.06 (1H, d, J=1.3 Hz), 3.12 (1H, d, J=14.4 Hz), 3.08 (1H, d, J=14.4 Hz), 2.75-2.43 (2H, m), 1.84 (3H, s), 1.17 (3H, t, J=7.4 Hz).

Приклад 68

(\pm)-7-бутирил-8-ціано-7,8-дигідро-8-метил-5-(4-нітрофеніл)-9H-1,3-діоксол/4,5-h//2,3/-бензодіазепін

5,0г (14,27ммоль) сполуки, одержаної в Прикладі 58, додають до 15см³ хлориду масляної кислоти при температурі від 5 до 10°C через 20 хвилин. Реакційну суміш 2 години перемішують при температурі від 5 до 10°C, при 25°C - 2 тижня. Суспензію фільтрують, кристали тричі промивають по 20см³ ефіру і сушать інфрачервоною лампою.

Таким чином, одержують 4,6г (76,8%) названої сполуки. Температура плавлення: 248-250°C.

1H ЯМР: δ 8.30 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.83 (2H, d, J=8.9 Hz), 6.99 (1H, s), 6.51 (1H, s), 6.09 (1H, d, J=1.3 Hz), 6.06 (1H, d, J=1.3 Hz), 3.13 (1H, d, J=14.5 Hz), 3.07 (1H, d, J=14.5 Hz), 2.56-1.69 (4H, m), 1.84 (3H, s), 0.99 (3H, t, J=7.4 Hz).

Приклад 69

(\pm)-8-ціано-7,8-дигідро-8-метил-5-(4-нітрофеніл)-7-(піридин-3-карбоніл)-9H-1,3-діоксол/4,5-h//2,3/-бензодіазепін

5,0г (14,27ммоль) сполуки, одержаної в Прикладі 58, розчиняють у суміші 50см³ піридину і 25,2см³ (181,8ммоль) триетиламіну. До одержаного розчину додають 12,7г (71,3ммоль) ніотинової кислоти хлорид гідрохлориду при температурі від 0 до 2°C через 20 хвилин і суміш 2 дні перемішують при 25°C. Потім до розчину додають 15см³ піридину при охолодженні до 5°C і додатково додають 10,2г (57,3ммоль) хлориду ніотинової кислоти і суміш перемішують при 25°C ще 7 днів. Потім до суміші по краплях додають 200см³ води при температурі від 5 до 10°C, кристали фільтрують, тричі промивають по 50см³ води і сушать інфрачервоною лампою. 5,4г (98,5%) одержаного грубого продукту поміщають у колонку із силікагелем і елюють сумішшю циклогексану і етилацетату в співвідношенні 1: 1. Відповідну фракцію випарюють, залишок після випарювання кристалізують з ефіру. Кристали фільтрують і промивають ефіром.

Таким чином, одержують 1,7г (26,2%) названої сполуки. Температура плавлення: 246-248°C.

Аналіз: для $C_{24}H_{17}N_5O_5$ (455,43)

Розрахункове співвідношення: C 63,30%, H 3,76%, N 15,38%

Одержане співвідношення: C 63,32%, H 3,74%, N 14,96%

1H ЯМР ($CDCl_3+DMSO-d_6$): δ 8.68 (1H, dd, J=4.9 and 1.7 Hz), 8.54 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.12 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.75 (1H, dt, J=7.9 and 1.9 Hz), 7.46-7.38 (1H, m), 7.40 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.15 (1H, s), 6.67 (1H, s), 6.12 (1H, S),

6.11 (1H, s), 3.27 (1H, d, J=14.4 Hz), 3.20 (1H, d, J=14.4 Hz), 1.91 (3H, s).

Приклад 70

(±)-8-ціано-7,8-дигідро-8-метил-5-(4-нітрофеніл)-9H-1,3-діоксол/4,5-h/2,3/-бензодіазепін-7-карбонова кислота-(диметиламід)

10,5г (30ммоль) сполуки, одержаної в Прикладі 58, розчиняють у 100см³ абсолютного піридину. До одержаного розчину по краплях додають 15,6г (100ммоль) фенілхлорформіату при 0°C протягом 20 хвилин. Реакційну суміш перемішують 120 хвилин при 0°C, 90 хвилин - при 10°C, 20 годин - при 25°C і випарюють при зниженому тиску. До залишку після випарювання додають 100см³ бензолу, осаджені кристали фільтрують і тричі промивають по 40см³ бензолу. Фільтрат випарюють при зниженому тиску для одержання 13,0г залишку.

7,8г одержаного, як описано вище, залишку після випарювання, 80см³ етанолу, 8,11г (99,5ммоль) диметиламіну гідрохлориду і 10,06 г (99,5 ммоль) триетиламіну поміщають у тубу, яку потім закривають, і перемішують при 90°C 18 годин. Суміш охолоджують і концентрують до половини об'єму при зниженому тиску. Суспензію перемішують 30 хвилин при температурі від 5 до 10°C, кристали фільтрують, тричі промивають по 20см³ ефіру, тричі по 10см³ води і знову тричі по 20см³ ефіру і сушать інфрачервоною лампою.

Таким чином, одержують 3,3г (39,0%) названої сполуки. Температура плавлення: 214-217°C.

Приклад 71

(±)-8-ціано-7,8-дигідро-8-метил-7-(морфолін-4-карбоніл)-5-(4-нітрофеніл)-9H-1,3-діоксол/4,5-h/2,3/-бензодіазепін

10,5г (30ммоль) сполуки, одержаної в Прикладі 58, розчиняють у 100см³ абсолютного піридину і до одержаного розчину по краплях додають 15,6г (100ммоль) фенілхлорформіату при 1°C протягом 20 хвилин. Реакційну суміш перемішують 120 хвилин при 0°C, 90 хвилин - при 10°C, 20 годин - при 25°C і випарюють при зниженому тиску. До залишку після випарювання додають 100см³ бензолу, осаджені кристали фільтрують і тричі промивають по 40см³ бензолу. Фільтрат випарюють при зниженому тиску, залишок після випарювання складає 13,0г.

Одержаний, як описано вище, залишок після випарювання розчиняють у 100см³ етанолу і до розчину додають 7,2см³ (83ммоль) морфоліну. Суміш кип'ятять 23 години, потім охолоджують крижаною водою і перемішують півгодини при температурі від 5 до 10°C. Одержані кристали фільтрують і тричі промивають по 40см³ ефіру.

Таким чином, одержують 6,3г (45,4%) названої сполуки. Температура плавлення: 234-236°C.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8.29 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.91 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.94 (1H, s), 6.54 (1H, s), 6.10 (2H, s), 3.60 (4H, m), 3.31 (2H, m), 3.22 (2H, m), 3.17 (1H, d, J=14.4 Hz), 2.85, (1H, d, J=14.4Hz), 1.79 (3H,s).

Приклад 72

(±)-8-ціано-7,8-дигідро-8-метил-5-(4-нітрофеніл)-7-(піролідін-1-карбоніл)-9H-1,3-діоксол/4,5-h/2,3/-бензодіазепін

10,5г (30ммоль) сполуки, одержаної в Прикладі 58, розчиняють у 100см³ абсолютного піридину і до одержаного розчину по краплях додають 15,6г (100ммоль) фенілхлорформіату при 1°C через 20 хвилин. Реакційну суміш перемішують 120 хвилин при 0°C, 90 хвилин - при 10°C, 20 годин - при 25°C і випарюють при зниженому тиску. До залишку після випарювання додають 100см³ бензолу, осаджені кристали фільтрують і тричі промивають по 40см³ бензолу. Фільтрат випарюють при зниженому тиску, залишок після випарювання складає 13,0г.

13,0г одержаного залишку, поміщають у тубу, потім додають 55см³ етанолу і 13,8см³ (166,9ммоль) піролідіну. Тубу закривають, вміст перемішують 8,5 годин при 110°C, потім 16 годин - при 25°C. Одержані кристали фільтрують і тричі промивають по 100см³ ефіру.

Таким чином, одержують 8,4г (62,6%) названої сполуки. Температура плавлення: 270-272°C.

Аналіз: для C₂₃H₂₁N₅O₅ (447,45)

Розрахункове співвідношення: C 61,74%, H 4,73%, N 15,65%

Одержане співвідношення: C 63,01%, H 4,81%, N 15,23%

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8.28 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.95 (2H, d, J=7.8 Hz), 6.96 (1H, s), 6.57 (1H, s), 6.10 (2H, s), 3.20 (4H, m), 3.13 (1H, d, J=13.8 Hz), 2.82 (1H, d, J=13.8 Hz), 1.84 (7H, m).

Приклад 73

(±)-8-ціано-7,8-дигідро-7-хлорацетил-8-метил-5-(4-нітрофеніл)-9H-1,3-діоксол/4,5-h/2,3/-бензодіазепін
15,6г (44,5ммоль) сполуки, одержаної в Прикладі 58, додають до 60см³ (752,8ммоль) хлорацетилхлориду при перемішуванні при температурі від 5 до 10°C через 10 хвилин. Реакційну суміш годину перемішують при температурі від 5 до 10°C, при 25°C - 47 годин, потім поміщають у 500см³ крижаної води. Одержану суміш тричі екстрагують по 100см³ дихлорметану, органічну фазу сушать над безводним сульфатом магнію і випарюють. Залишок після випарювання кристалізують з ефіру, після півгодинного перемішування кристали фільтрують, потім розчиняють у 380см³ гарячого ацетону, осаджують гарячим петролейним ефіром і фільтрують.

Таким чином, одержують 6,1г (32,1%) названої сполуки. Температура плавлення: 231-233°C.

Аналіз: для C₂₀H₁₅ClN₄O₅ (426,82)

Розрахункове співвідношення: C 56,28%, H 3,54%, Cl 8,31%, N 13,13%

Одержане співвідношення: C 55,54%, H 3,67%, Cl 8,10%, N 12,73%

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8.30 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.81 (2H, d, J=8.9 Hz), 6.99 (1H, s), 6.50 (1H, s), 6.11 (1H, d, J=1.3 Hz), 6.08 (1H, d, J=1.3 Hz), 4.43 (1H, d, J=13.7 Hz), 4.36 (1H, d, J=13.7 Hz), 3.18 (1H, d, J=14.5 Hz), 3.11 (1H, d, J=14.5 Hz), 1.87 (3H, s).

Приклад 74

(±)-8-ціано-7,8-дигідро-8-метил-7-морфоліноацетил-5-(4-нітрофеніл)-9H-1,3-діоксол/4,5-h/2,3/-бензодіазепін

До 5,9г (11,7ммоль) сполуки, одержаної в Прикладі 73, додають 70см³ ацетонітрилу і 2,18г (25ммоль) морфоліну. Реакційну суміш кип'ятять 4 години, охолоджують, кристали фільтрують і промивають ефіром.

Фільтрат випарюють при зниженому тиску, до залишку після випарювання додають 50см³ води. Після годинного перемішування кристали фільтрують і тричі промивають по 15см³ води.

Таким чином, одержують 5,2г (93,0%) названої сполуки. Температура плавлення: 121-123°C.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8.31 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.82 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.01 (1H, s), 6.53 (1H, s), 6.11 (1H, d, J=1.1 Hz), 6.03 (1H, d, J=1.1 Hz), 4.00-3.25 (2H, m), 3.73 (4H, t, J=4.6 Hz), 3.62 (1H, d, J=16.7 Hz), 3.35 (1H, d, J=16.7 Hz), 2.64 (4H, m), 1.87 (3H, m).

Приклад 75

(±)-8-ціано-7,8-дигідро-7-[2-/2-(3,4-диметоксифеніл)-N-метилетиламіно/ацетил]-8-метил-5-(4-нітрофеніл)-9H-1,3-діоксол/4,5-п/2,3/-бензодіазепін

До 11,35г (26,6ммоль) сполуки, одержаної в Прикладі 73, додають 130см³ ацетонітрилу і 10,4г (53,3ммоль) 2-(3,4-диметоксифеніл)-N-метилетиламіну. Реакційну суміш кип'ятять 5,5 годин, потім випарюють. Залишок 3 години перемішують у 100см³ води при 25°C, потім кристали фільтрують і промивають водою.

Таким чином, одержують 15,2г (97,6%) названої сполуки. Температура плавлення: 138-140°C.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8.28 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.79 (2H, d, J=8.9 Hz), 6.99 (1H, s), 6.74 (3H, m), 6.48 (1H, s), 6.09 (1H, d, J=1.1 Hz), 6.05 (1H, d, J=1.1 Hz), 3.86 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.77 (1H, d, J=17.1 Hz), 3.55 (1H, d, J=17.1 Hz), 3.09 (2H, s), 2.8 (4H, m), 2.54 (3H, s), 1.86 (3H, s).

Приклад 76

(±)-8-ціано-7,8-дигідро-8-метил-5-(4-нітрофеніл)-7-(3-хлоропропіоніл)-9H-1,3-діоксол/4,5-п/2,3/-бензодіазепін

15,6г (44,5ммоль) сполуки, одержаної в Прикладі 58, додають до 60см³ (616ммоль) 3-хлоропропіонілхлориду при перемішуванні при температурі від 5 до 10°C через 15 хвилин. Суміш годину перемішують при температурі від 5 до 10°C, при 25°C - 6 днів, потім поміщають у 300 см³ колотого льоду. Суміш перемішують 100 хвилин, потім тричі екстрагують по 300 см³ дихлорметану. Органічну фазу промивають 100 см³ 5% водного розчину гідроокису натрію і 100 см³ води, сушать над безводним сульфатом магнію і випарюють. Залишок після випарювання кип'ятять з 150 см³ етанолу, охолоджують і одержані кристали фільтрують.

Таким чином, одержують 10,7г (54,6%) названої сполуки. Температура плавлення: 216-218°C.

Аналіз: для C₂₁H₁₇ClN₄O₅ (440,85)

Розрахункове співвідношення: C 57,22%, H 3,89%, N 12,71%

Одержане співвідношення: C 57,10%, H 4,10%, Cl 8,02%, N 12,41%

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 8.34 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.87 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.21 (1H, s), 6.69 (1H, s), 6.16 (1H, s), 6.15 (1H, s), 3.83 (2H, m), 3.50-2.90 (4H, m), 1.75 (3H, s).

Приклад 77

(±)-8-ціано-7,8-дигідро-8-метил-7-[3-/4-(2-метоксифеніл)піперазиніл/пропіоніл]-5-(4-нітрофеніл)-9H-1,3-діоксол/4,5-п/2,3/-бензодіазепін

До 5,95г (13,5ммоль) сполуки, одержаної в Прикладі 76, додають 100см³ ацетонітрилу і 5,1г (26,5ммоль) (2-метоксифеніл)піперазину. Реакційну суміш кип'ятять 3 години, охолоджують, фільтрують, тверді частки промивають водою й ефіром. Грубий продукт кип'ятять у 80см³ етанолу, охолоджують і фільтрують.

Таким чином, одержують 4,8г (59,6%) названої сполуки. Температура плавлення: 222-223,5°C.

Аналіз: для C₃₂H₃₂N₆O₆ (596,65)

Розрахункове співвідношення: C 65,42%, H 5,41%, N 14,09%

Одержане співвідношення: C 64,78%, H 5,45%, N 14,08%

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8.29 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.86 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.10-6.80 (5H, m), 6.51 (1H, s), 6.09 (1H, d, J=1.2 Hz), 6.05 (1H, d, J=1.2 Hz), 3.86 (3H, s), 3.30-2.60 (14H, m), 1.85 (3H, s).

Приклад 78

(±)-8-ціано-7,8-дигідро-7-[3-/2-(3,4-диметоксифеніл)-N-метилетиламіно/-пропіоніл]-8-метил-5-(4-нітрофеніл)-9H-1,3-діоксол/4,5-п/2,3/-бензодіазепін

До 6,17г (14ммоль) сполуки, одержаної в Прикладі 76, додають 70см³ ацетонітрилу і 5,48г (28ммоль) 2-(3,4-диметоксифеніл)-N-метилетиламіну. Реакційну суміш кип'ятять 5,5 годин, потім випарюють. Залишок 60 хвилин перемішують у 50см³ води при 25°C, кристали фільтрують. Відфільтрований грубий продукт нагрівають у 100см³ води до кипіння, потім охолоджують, кристали фільтрують, промивають водою і петролейним ефіром.

Таким чином, одержують 7,1г (81,6%) названої сполуки. Температура плавлення: 96-98°C.

Аналіз: для C₃₂H₃₃N₅O₇ (599,65)

Розрахункове співвідношення: N 11,68%

Одержане співвідношення: N 11,22%

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8.27 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.85 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.99 (1H, s), 7.85-7.65 (3H, m), 6.50 (1H, s), 6.08 (1H, s), 6.05 (1H, s), 3.86 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.20-2.60 (10H, m), 2.41 (3H, s), 1.83 (3H, s).

Приклад 79

(±)-7-/3-(N-бензил-2-морфоліноетиламіно)-пропіоніл/-8-ціано-7,8-дигідро-8-метил-5-(4-нітрофеніл)-9H-1,3-діоксол/4,5-п/2,3/-бензодіазепін

До 20г (45,3ммоль) сполуки, одержаної в Прикладі 76, додають 500см³ ацетонітрилу і 26,66г (113ммоль) N-бензил-2-морфоліноетиламіну. Реакційну суміш кип'ятять 6 годин, потім залишають на 12 годин при 25°C. Осаджений N-бензил-2-морфоліноетиламіну гідрохлорид фільтрують і фільтрат випарюють. Залишок після випарювання 18 годин перемішують у 300см³ води при 25°C, кристали фільтрують і промивають водою. Грубий продукт поміщають у стовпчик із силікагелем і елюють сумішшю гексану, ацетону і метанолу в співвідношенні 1: 3: 0,1. Відповідну фракцію випарюють, залишок суспендують у воді і фільтрують. Таким чином, одержують 15,5г (54,8%) названої сполуки. Температура плавлення: 78-79°C.

Аналіз: для C₃₄H₃₆N₆O₆ (624,70)

Розрахункове співвідношення: N 13,45%

Одержане співвідношення: N 12,93%

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8.26 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.75 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.35-7.15 (5H, m), 6.99 (1H, s), 6.40 (1H, s), 6.10 (1H, d, J=1.2 Hz), 6.06 (1H, d, J=1.2 Hz), 3.70-3.59 (6H, m), 3.08 (2H, m), 2.95-2.60 (6H, m), 2.55-2.30 (6H, m), 1.83 (3H, s).

Приклад 80

(±)-8-ціано-7,8-дигідро-7-[3-/4-(2-фторфеніл)піперазиніл/пропіоніл]-8-метил-5-(4-нітрофеніл)-9Н-1,3-діоксол/4,5-н//2,3/-бензодіазепін

До 5,5г (12,48ммоль) сполуки, одержаної в Прикладі 76, додають 75см³ ацетонітрилу і 4,0г (22,19ммоль) 2-фторфеніл-піперазину. Реакційну суміш кип'ятять 7,5 годин, потім залишають на 12 годин. Осаджені кристали фільтрують, промивають водою й ефіром. Грубий продукт розчиняють у 250см³ толуолу й осаджують 150см³ петролейного ефіру, кристали фільтрують.

Таким чином, одержують 3,96г (54,3%) названої сполуки. Температура плавлення: 191-192°C.

Аналіз: для C₃₁H₂₉FNO₅ (584,61)

Розрахункове співвідношення: N 14,38%

Одержане співвідношення: N14,11%

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8.29 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.86 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.20-6.80 (5H, m), 5.51 (1H, s), 6.09 (1H, d, J=1.2 Hz), 6.05 (1H, d, J=1.2 Hz), 3.30-3.05 (6H, m), 3.05-2.60 (8H, m), 1.85 (3H, s).

Приклад 81

(±)-7-ацетил-5-(4-амінофеніл)-8-ціано-7,8-дигідро-8-метил-9Н-1,3-діоксол/4,5-н//2,3/-бензодіазепін

18,3г (46,6ммоль) сполуки, одержаної в Прикладі 61, суспендують у суміші 370см³ етанолу і 90см³ води. До суспензії додають 3,7г 10% каталізатора паладій/вуглець, потім через 20 хвилин додають 46,7см³ (941,7ммоль) 98% гідразину гідрату, поки температура реакційної суміші не досягне 40°C і вихідна сполука не розчиниться. Суміш перемішують 2,5 години при кімнатній температурі. Протягом цього часу реакційна суміш охолоджується до 25°C і продукт осаджується, Каталізатор фільтрують, двічі промивають по 200см³ етанолу, потім тричі по 500см³ хлороформу. Фільтрат випарюють при зниженому тиску і до кристалічного залишку додають 300см³ води. Після годинного перемішування кристали фільтрують, тричі промивають по 70см³ води, двічі по 50см³ ефіру. 14,0г (82,8%) грубого продукту перекристалізують з 420см³ етилацетату, кристали фільтрують, тричі промивають по 30см³ ефіру і сушать інфрачервоною лампою.

Таким чином, одержують 10,5г (62,1%) названої сполуки. Температура плавлення: 162-164°C.

Аналіз: для C₂₀H₁₈N₄O₃(362,39)

Розрахункове співвідношення: С 66,28%, Н 5,01%, N 15,46%

Одержане співвідношення: С 66,88%, Н 5,12%, N 14,78%

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7.46 (2H, d, J=8.7 Hz), 6.96 (1H, s), 6.67 (2H, d, J=8.7 Hz), 6.65 (1H, s), 6.05 (1H, d, J=1.2 Hz), 6.01 (1H, d, J=1.2 Hz), 4.15 (2H, bs), 3.05 (1H, d, J=13.9 Hz), 2.92 (1H, d, J=13.9 Hz), 1.16 (3H, s), 1.81 (3H, s).

Приклад 82

(±)-7-ацетил-5-(4-амінофеніл)-8-ціано-7,8-дигідро-8-метил-9Н-1,3-діоксол/4,5-н//2,3/-бензодіазепіну гідрохлориду гідрат

До 0,95г (2,6ммоль) сполуки, одержаної в Прикладі 81, додають 15см³ діетилового ефіру і 3,0см³ 17,3% хлористого водню в ефірі. Суспензію 90 хвилин перемішують при 25°C, жовті кристали фільтрують і промивають діетиловим ефіром.

Таким чином, одержують 0,75г названої сполуки. Температура плавлення: 241-243°C.

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 8.10 (3H, bs), 7.67 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.33 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.19 (1H, s), 6.70 (1H, s), 6.17 (1H, s), 6.16 (1H, s), 3.20 (1H, d, J=14.3 Hz), 3.11 (1H, d, J=14.3 Hz), 2.17 (3H, s), 1.72 (3H, s).

Приклад 83

(±)-5-(4-амінофеніл)-8-ціано-7,8-дигідро-8-метил-7-(піролідин-1-карбоніл)-9Н-1,3-діоксол/4,5-н//2,3/-бензодіазепін

5,5г (12,3ммоль) сполуки, одержаної в Прикладі 72, поміщають у суміш 330см³ метанолу і 55см³ води. До суміші додають 3,3г 10% каталізатора паладій/вуглець, потім 11,0см³ (226ммоль) 98% гідразину гідрату через 15 хвилин. Реакційну суміш перемішують 5 годин при кімнатній температурі. Каталізатор фільтрують, тричі промивають по 100см³ метанолу. Фільтрат випарюють при зниженому тиску і до залишку додають 100см³ води. Після годинного перемішування кристали фільтрують, тричі промивають по 15см³ води. 4,0г (78,0%) одержаного грубого продукту поміщають у стовпчик із силікагелем і елюють хлороформом. Відповідну фракцію випарюють при зниженому тиску, залишок перемішують у діізопропіловому ефірі, кристали фільтрують, тричі промивають по 10см³ діізопропілового ефіру і сушать інфрачервоною лампою.

Таким чином, одержують 2,8г (54,6%) названої сполуки. Температура плавлення: 188-190°C.

Аналіз: для C₂₃H₂₃N₅O₃ (417,47)

Розрахункове співвідношення: С 66,17%, Н 5,55%, N 16,78%

Одержане співвідношення: С 65,96%, Н 5,58%, N 16,54%

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7.54 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.91 (1H, s), 6.66 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.66 (1H, s), 6.05 (1H, d, J=1.3 Hz), 6.04 (1H, d, J=1.3 Hz), 4.21 (2H, bs), 3.2 (4H, b), 3.04 (1H, d, J=13.8 Hz), 2.79 (1H, d, J=13.8 Hz), 1.81 (3H, s), 1.74 (4H, b).

Приклад 84

(±)-5-(4-амінофеніл)-8-ціано-7,8-дигідро-8-метил-7-(морфолін-4-карбоніл)-9Н-1,3-діоксол/4,5-н//2,3/-бензодіазепін

2,5г (5,4ммоль) сполуки, одержаної в Прикладі 71, поміщають у суміш 80см³ етанолу і 20см³ води. До суміші додають 0,5г 10% каталізатора паладій/вуглець, потім 5,0см³ (100,8ммоль) 98% гідразину гідрату через 15 хвилин. Реакційну суміш перемішують 24 години при кімнатній температурі, каталізатор фільтрують, тричі промивають по 50см³ метанолу. Фільтрат випарюють при зниженому тиску і до залишку додають 100см³ води. Після годинного перемішування кристали фільтрують, тричі промивають по 20см³ води. 1,1г (47,0%) одержаного грубого продукту поміщають у стовпчик із силікагелем і елюють сумішшю хлороформу і

метанолу в співвідношенні 9 до 1. Відповідну фракцію випарюють при зниженому тиску і перемішують у 20см³ діізопропілового ефіру, одержані кристали фільтрують, тричі промивають по 10см³ діізопропілового ефіру і сушать інфрачервоною лампою.

Таким чином, одержують 0,4г (17,1%) названої сполуки. Температура плавлення: 236-238°C.

Аналіз: для C₂₃H₂₃N₅O₄ (433,47)

Розрахункове співвідношення: С 63,73%, Н 5,35%, N 16,16%

Одержане співвідношення: С 63,03%, Н 5,48%, N 15,84%

¹Н ЯМР (CDCl₃): δ 7.53 (2H, d, J=8.7 Hz), 6.89 (1H, s), 6.67 (2H, d, J=8.7 Hz), 6.63 (1H, s), 6.07 (2H, s), 4.16 (2H, bs), 3.60 (4H, t, J=4.7 Hz), 3.24 (4H, m), 3.13 (1H, d, J=13.9 Hz), 2.79 (1H, d, J=13.9 Hz), 1.77 (3H, s).

Приклад 85

(±)-5-(4-амінофеніл)-8-ціано-7,8-дигідро-8-метил-7-(піридин-3-карбоніл)-9Н-1,3-діоксол/4,5-н/2,3/-бензодіазепіну дигідрат

7,5г (16,46ммоль) сполуки, одержаної в Прикладі 69, відновлюють згідно із способом Прикладу 84.

Таким чином, одержують 2,0г (26,3%) названої сполуки. Температура плавлення: 244-245°C.

Аналіз: для C₂₄H₁₉N₅O₃ (461,46)

Розрахункове співвідношення: С 62,47%, Н 5,02%, N 15,18%

Одержане співвідношення: С 63,36%, Н 4,73%, N 14,80%

¹Н ЯМР (CDCl₃): δ 8.65 (1 H, dd, J= 4.9 and 1.7 Hz), 8.57 (1 H, d, J=1.4 Hz), 7.75 (1H, dt, J=7.9 and 1.9 Hz), 7.367.28 (1H, m), 7.09 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.03 (1H, s), 6.75 (1H, s), 6.53 (2H, d, J=8.7 Hz), 6.10 (1H, d, J=1.3 Hz), 6.06 (1H, d, J=1.3 Hz), 4.15 (2H, bs), 3.08 (2H, bs), 1.95 (3H,s).

Приклад 86

(±)-5-(4-амінофеніл)-8-ціано-7,8-дигідро-8-метил-7-пропіоніл-9Н-1,3-діоксол/4,5-н/2,3/-бензодіазепін

4,5г (11,1ммоль) сполуки, одержаної в Прикладі 67, поміщають у суміш 360см³ етанолу і 90см³ води. До суміші додають 2,7г 10% каталізатора паладій/вуглець, потім 18,0см³ (363ммоль) 98% гідразину гідрату через 25 хвилин при температурі від 15 до 20°C. Суміш перемішують 5 днів при кімнатній температурі. Каталізатор фільтрують, тричі промивають по 100см³ етанолу, тричі по 300см³ хлороформу. Фільтрат випарюють при зниженому тиску і до кристалічного залишку додають 150см³ води. Після годинного перемішування кристали фільтрують, тричі промивають по 30см³ води. 3,2г (76,8%) грубого продукту поміщають у стовпчик із силікагелем і елюють сумішшю хлороформу і метанолу в співвідношенні 9: 1. Відповідну фракцію випарюють і залишок кристалізують з 30см³ ефіру. Одержані кристали фільтрують і промивають великою кількістю ефіру.

Таким чином, одержують 1,28г (30,7%) названої сполуки. Температура плавлення: 212-214°C.

Аналіз: для C₂₁H₂₀N₄O₃ (376,42)

Розрахункове співвідношення: N 14,88%

Одержане співвідношення: N 14,69%

¹Н ЯМР (DMSO-d₆): δ 7.35 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.11 (1H, s), 6.87 (1H, s), 6.61 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.13 (1H, s), 6.12 (1H, s), 6.12 (1H, s), 5.8 (2H, bs), 3.08 (1H, d, J=14.4 Hz), 2.95 (1H, d; J=14.4 Hz), 2.6-2.2 (2H, m), 1.68 (3H, s), 0.95 (3H, t, J=7.2 Hz).

Приклад 87

(±)-5-(4-амінофеніл)-7-бутирил-8-ціано-7,8-дигідро-8-метил-9Н-1,3-діоксол/4,5-н/2,3/-бензодіазепін

4,1г (9,76ммоль) сполуки, одержаної в Прикладі 68, поміщають у суміш 330см³ етанолу і 80см³ води. До суміші додають 2,5г 10% каталізатора паладій/вуглець, потім 16,4см³ (330ммоль) 98% гідразину гідрату через 15 хвилин при температурі від 20 до 30°C. Суміш перемішують 4 години при кімнатній температурі. Потім каталізатор фільтрують і тричі промивають по 80см³ метанолу. Фільтрат випарюють при зниженому тиску і до кристалічного залишку додають 200см³ води. Після годинного перемішування кристали фільтрують, тричі промивають по 30см³ води. Грубий продукт поміщають у стовпчик із силікагелем і елюють сумішшю хлороформу і метанолу в співвідношенні 15: 1. Відповідну фракцію випарюють і залишок кристалізують з 25см³ діізопропілового ефіру. Одержані кристали фільтрують і промивають діізопропіловим ефіром.

Таким чином, одержують 2,3г (60,5%) названої сполуки. Температура плавлення: 152-154°C.

¹Н ЯМР (DMSO-d₆): δ 7.49 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.96 (1H, s), 6.68 (2H, d, J=8.(Hz), 6.64(1H, s), 6.06 (1H, d, J=1.2 Hz), 6.01 (1H, d, J=1.2 Hz), 4.18 (2H, bs), 3.04 (1H, d, J=14.1 Hz), 2.90 (1H, d, J=14.1 Hz), 2.43 (2H, m), 1.81 (3H, s), 1.61 (2H, m), 0.93 (3H, t, J=7.4 Hz).

Приклад 88

(±)-5-(4-амінофеніл)-8-ціано-7,8-дигідро-7-[2-/2-(3,4-диметоксифеніл)-N-метил-етиламіно/ацетил]-8-метил-9Н-1,3-діоксол/4,5-н/2,3/-бензодіазепін

2,14г (3,65ммоль) сполуки, одержаної в Прикладі 75, поміщають у 60см³ етанолу, додають 3,31г (14,7ммоль) кристалічного хлориду олова (II) (SnCl₂·2H₂O) і суміш кип'ять 1,5 години. Після охолодження реакційну суміш випарюють. До залишку додають 50 см³ води і 100 см³ дихлорметану, фази розділяють, водну фазу підлогувають 10% розчином гідроокису натрію (рН 11), суміш тричі екстрагують по 100см³ дихлорметану. Об'єднані фази дихлорметану сушать і випарюють при зниженому тиску. До залишку після випарювання додають 30см³ діізопропілового ефіру і після 30 хвилин перемішування кристали фільтрують і промивають діізопропіловим ефіром. Грубий продукт поміщають у стовпчик із силікагелем і елюють сумішшю хлороформу і метанолу в співвідношенні 9: 1. Відповідну фракцію випарюють і залишок півгодини перемішують у 30см³ діізопропілового ефіру. Одержані кристали фільтрують.

Таким чином, одержують 0,35г (17,3%) названої сполуки. Температура плавлення: 112-114°C.

Аналіз: для C₃₁H₃₃N₅O₅ (555,64)

Розрахункове співвідношення: N 12,60%

Одержане співвідношення: N 12,41%

¹Н ЯМР (CDCl₃): δ 7.45 (2H, d, J=8.7 Hz), 6.95 (1H, s), 6.80-6.68 (3H, m), 6.66 (2H, d, J=8.7 Hz), 6.59 (1H, s), 6.05 (1H, d, J=1.3 Hz), 5.99 (1H, d, J=1.3 Hz), 4.08 (2H, bs), 3.85 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.75-3.60 (1H, m), 3.25-3.45 (1H, m), 3.02 (1H, d, J=13.8 Hz), 2.95-2.60 (5H, m), 2.45 (3H, s), 1.82 (3H, s).

Приклад 89

(±)-5-(4-амінофеніл)-8-ціано-7,8-дигідро-8-метил-7-3-(2-морфоліноетиламіно)-пропіоніл-9Н-1,3-діоксол/4,5-н/2,3/-бензодіазепін

8,5г (13,6ммоль) сполуки, одержаної в Прикладі 79, поміщають у суміш 300см³ етанолу і 60см³ води. До суміші додають 3,0г 10% каталізатора паладій/вуглець, потім 10,0см³ (190ммоль) 98% гідразину гідрату через 15 хвилин. Реакційну суміш перемішують 24 години при кімнатній температурі. Каталізатор фільтрують і тричі промивають по 50см³ етанолу. Фільтрат випарюють при зниженому тиску і до залишку додають 200см³ води. Після двогодинного перемішування кристали фільтрують. Одержаний грубий продукт поміщають у стовпчик із силікагелем і елюють метанолом. Відповідну фракцію випарюють при зниженому тиску, залишок розчиняють у дихлорметані, фільтрують через фільтрувальний папір і фільтрат випарюють. Одержані кристали суспендують у 25см³ ефіру, перемішують протягом короткого часу і тричі промивають по 10см³ ефіру.

Таким чином, одержують 1,45г (21,1%) названої сполуки. Температура плавлення: 141-143°C.

Аналіз: для C₂₇H₃₂N₆O₄ (504,59)

Розрахункове співвідношення: N 16,66%

Одержане співвідношення: N 16,44%

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7.47 (2H, d, J=8.3 Hz), 6.96 (1H, s), 6.66 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.03 (1H, s), 6.06 (1H, d, J=1.2 Hz), 6.02 (1H, d, J=1.2 Hz), 4.25 (2H, bs), 3.71-3.65 (2H, m), 3.10-2.00 (17H, m), 1.81 (3H, s).

Приклад 90

(±)-5-(4-амінофеніл)-8-ціано-7,8-дигідро-7-[3-2-(3,4-диметоксифеніл)-N-метил-етиламіно/пропіоніл]-8-метил-9Н-1,3-діоксол/4,5-н/2,3/-бензодіазепін

10,0г (16,6ммоль) сполуки, одержаної в Прикладі 78, поміщають у суміш 350см³ метанолу і 60см³ води. До суміші додають 5,0г 10% каталізатора паладій/вуглець, потім 30,0см³ (605ммоль) 98% гідразину гідрату через 20 хвилин при температурі від 15 до 20°C. Суміш перемішують 6,5 години при кімнатній температурі, каталізатор фільтрують і тричі промивають по 100см³ метанолу. Фільтрат випарюють при зниженому тиску і до залишку додають 100см³ води. Після годинного перемішування кристали фільтрують і тричі промивають по 30см³ води. Грубий продукт поміщають у стовпчик із силікагелем і елюють сумішшю хлороформу і метанолу в співвідношенні 4: 1. Відповідну фракцію випарюють і залишок перемішують півгодини в 30см³ ефіру. Одержані кристали фільтрують і промивають ефіром.

Таким чином, одержують 3,5г (33,7%) названої сполуки. Температура плавлення: 148-150°C.

Аналіз: для C₃₂H₃₅N₅O₅ (569,64)

Розрахункове співвідношення: N 12,29%

Одержане співвідношення: N 11,89%

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7.48 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.96 (1H, s), 6.92-6.64 (3H, m), 6.62 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.62 (1H, s), 6.05 (1H, d, J=1.3 Hz), 5.98 (1H, d, J=1.3 Hz), 4.15 (2H, bs), 3.85 (6H, s), 3.04 (1H, d, J=14.1 Hz), 2.92 (1H, d, J=14.1 Hz), 2.88-2.54 (8H, m), 2.32 (3H, s), 1.80 (3H, s).

Приклад 91

(±)-5-(4-амінофеніл)-8-ціано-7,8-дигідро-7-[3-4-(2-фторфеніл)піперазиніл/пропіоніл]-8-метил-9Н-1,3-діоксол/4,5-н/2,3/-бензодіазепін

16,4г (27,5ммоль) сполуки, одержаної в Прикладі 80, поміщають у 180см³ етанолу. До суміші додають 7,26г (32,2ммоль) кристалічного хлориду олова (II) (SnCl₂·2H₂O) і суміш кип'яють 3,5 години. Після охолодження реакційну суміш випарюють при зниженому тиску. До залишку додають 180см³ води. Суміш роблять лужною додаванням 135см³ 40% розчину гідроокису натрію і суміш тричі екстрагують по 400см³ дихлорметану. Фази дихлорметану сушать і випарюють при зниженому тиску. До залишку додають 50см³ ефіру, суміш 30 хвилин перемішують кристали фільтрують і промивають ефіром. Одержаний грубий продукт поміщають у стовпчик із силікагелем і елюють сумішшю хлороформу і метанолу в співвідношенні 9: 1. Відповідну фракцію випарюють і залишок кристалізують з 10см³ ефіру. Одержані кристали фільтрують і промивають ефіром.

Таким чином, одержують 1,85г (34,9%) названої сполуки. Температура плавлення: 159-161°C.

Аналіз: для C₃₁H₃₁FN₆O₃ (554,63)

Розрахункове співвідношення: C 67,13%, H 5,63%, N 15,15%

Одержане співвідношення: C 66,50%, H 5,50%, N 15,11%

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7.50 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.15-6.8 (4H, m), 6.96 (1H, s), 6.67 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.65 (1H, s), 6.05 (1H, d, J=1.3 Hz), 5.98 (1H, d, J=1.3 Hz), 4.19 (2H, bs), 3.09 (4H, t, J=4.8 Hz), 3.05-2.68 (6H, m), 2.65 (4H, t, J=4.8 Hz), 1.81 (3H, s).

Приклад 92

(±)-5-(4-амінофеніл)-8-ціано-7,8-дигідро-8-метил-7-морфоліноацетил-9Н-1,3-діоксол/4,5-н/2,3/-бензодіазепін

2,0г (4,19ммоль) сполуки, одержаної в Прикладі 74, поміщають у 70см³ етанолу. До суміші додають 3,8г (16,8ммоль) кристалічного хлориду олова (II) (SnCl₂·2H₂O) і суміш кип'яють 3 години. Після охолодження реакційну суміш випарюють при зниженому тиску. До залишку додають 50см³ води і 100см³ дихлорметану. Після годинного перемішування фази розділяють, рН розчину доводять до 11 додаванням 10% водного розчину гідроокису і суміш тричі екстрагують по 150см³ дихлорметану. Об'єднані фази дихлорметану сушать і випарюють при зниженому тиску. До залишку після випарювання додають 30см³ ефіру і після 30 хвилин перемішування кристали фільтрують і промивають ефіром. 0,6г (32%) одержаного грубого продукту поміщають у стовпчик із силікагелем і елюють сумішшю хлороформу і метанолу в співвідношенні 15: 1. Відповідну фракцію випарюють і залишок кристалізують з 20см³ ефіру, кристали фільтрують і промивають ефіром.

Таким чином, одержують 0,53г (28,6%) названої сполуки. Температура плавлення: 171-172°C.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7.45 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.00 (1H, s), 6.68 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.65 (1H, s), 6.07 (1H, d, J=1.3 Hz), 6.03 (1H, d, J=1.3 Hz), 4.10 (2H, bs), 3.71 (4H, t, J=4.7 Hz), 3.54 (1H, d, J=14.0 Hz), 3.19 (1H, d, J=14.3 Hz),

3.04 (1H, d, J=14.0 Hz), 2.92 (1H, d, J=14.3 Hz), 2.65-2.50 (4H, m), 1.83 (3H, s).

Приклад 93

(±)-5-(4-амінофеніл)-7,8-дигідро-8-метил-7-трифторацетил-9H-1,3-діоксол/4,5-h//2,3/-бензодіазепін-8-карбонова кислота

2,0г (4,3ммоль) сполуки, одержаної в Прикладі 65, розчиняють у 40см³ метанолу. До розчину додають 1,0г 10% каталізатора паладій/вуглець, суспендованого в 10см³ метанолу і суміш ретельно перемішують при кімнатній температурі в атмосфері водню. Відновлення закінчується за 7 годин. Потім каталізатор фільтрують, тричі промивають 50см³ метанолу і фільтрат випарюють при зниженому тиску. До залишку додають 20см³ ефіру і суміш годину перемішують. Одержані кристали фільтрують, тричі промивають по 10см³ ефіру і сушать інфрачервоною лампою.

Таким чином, одержують 1,25г (53,8%) названої сполуки. Температура плавлення: 151-153°C.

Аналіз: для C₂₀H₁₆F₃N₃O₅ (435,36)

Розрахункове співвідношення: C 55,18%, H 3,70%, N 9,65%

Одержане співвідношення: C 54,85%, H 3,89%, N 9,35%

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7.18 (2H, bs), 6.88 (1H, s), 6.67 (2H, d, J=7.8 Hz), 6.55 (1H, s), 6.08 (1H, s), 6.04 (1H, s), 4.15 (2H, bs), 3.70 (1H, d, J=16.7 Hz), 3.35 (1H, d, J=16.7 Hz), 1.78 (3H, s).

Приклад 94

(±)-5-(4-амінофеніл)-8-ціано-7,8-дигідро-8-метил-9H-1,3-діоксол/4,5-h//2,3/-бензодіазепін-7-карбонова кислота-(диметиламід)

2,5г (5,93ммоль) сполуки, одержаної в Прикладі 70, розчиняють у 90см³ метанолу. До розчину додають 0,5г 10% каталізатора паладій/вуглець, суспендованого в 10см³ метанолу і суміш ретельно перемішують при кімнатній температурі в атмосфері водню. Відновлення закінчується за 25 годин. Каталізатор фільтрують, тричі промивають 40см³ метанолу і фільтрат випарюють при зниженому тиску. До залишку додають 30см³ ефіру і суміш годину перемішують. Одержані кристали фільтрують, тричі промивають по 10см³ ефіру і сушать інфрачервоною лампою. 1,6г (68,9%) грубого продукту поміщають у стовпчик із силікагелем і елюють сумішшю хлороформу і метанолу в співвідношенні 9: 1. Відповідну фракцію випарюють при зниженому тиску, залишок кристалізують з 20см³ ефіру, кристали фільтрують, промивають ефіром і сушать у сушильному пістолеті при 120°C.

Таким чином, одержують 1,17г (50,4%) названої сполуки. Температура плавлення: 248-250°C.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7.36 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.13 (1H, s), 6.70 (1H, s), 6.65 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.12 (2H, s), 5.84 (2H, s), 2.94 (2H, bs), 2.65 (6H, bs), 1.59 (3H, s).

Приклад 95

(+)-5-(4-амінофеніл)-7,8-дигідро-8-метил-9H-1,3-діоксол/4,5-h//2,3/-бензодіазепін-8-карбоксамід

3,2г (8,69ммоль) сполуки, одержаної в Прикладі 59, поміщають у 80см³ етанолу, додають 7,84г (34,75ммоль) кристалічного хлориду олова (II) (SnCl₂·2H₂O) і суміш кип'ятять 90 хвилин. Після охолодження реакційну суміш випарюють при зниженому тиску. До залишку додають 150см³ води і суміш тричі екстрагують по 100см³ дихлорметану. Органічна фаза містить тільки побічний продукт. Водну фазу підлугують додаванням 120см³ 10% розчину гідроокису натрію (pH=11) і тричі екстрагують по 200см³ дихлорметану. Фази дихлорметану сушать і випарюють при зниженому тиску. До залишку після випарювання додають 40см³ діізопропілового ефіру, суміш 30 хвилин перемішують, кристали фільтрують і тричі промивають по 10см³ діізопропілового ефіру. 1,1г (37,4%) одержаного грубого продукту кип'ятять у 25см³ етанолу, охолоджують, фільтрують і промивають великою кількістю ефіру.

Таким чином, одержують 0,6г (20,4%) названої сполуки. Температура плавлення: 248-249°C.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7.21 (2H, d, J=3.6 Hz), 7.08 (2H, m), 6.78 (1H, s), 6.54 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.49 (1H, s), 6.06 (1H, s), 6.03 (1H, d, J=1.1 Hz), 6.01 (1H, d, J=1.1 Hz), 5.28 (2H, bs), 2.77 (1H, d, J=13.6 Hz), 2.56 (1H, d, J=13.6 Hz), 1.29 (3H, s).

Приклад 96

(±)-5-(4-амінофеніл)-8-ціано-7,8-дигідро-8-метил-7-трифторацетил-9H-1,3-діоксол/4,5-h//2,3/-бензодіазепін

4,0г (8,96ммоль) сполуки, одержаної в Прикладі 64, поміщають у 160см³ етанолу, додають 9,0г (40,0ммоль) кристалічного хлориду олова (II) (SnCl₂·2H₂O) і суміш кип'ятять 90 хвилин. Після охолодження реакційну суміш випарюють при зниженому тиску. До залишку додають 120 см³ води і суміш двічі екстрагують по 150см³ дихлорметану. Органічну фазу двічі промивають по 30см³ 5% водного розчину гідроокису натрію, потім один раз 100см³ води. pH водної фази доводять до 10 додаванням 10% водного розчину гідроокису натрію і тричі екстрагують по 70см³ дихлорметану. Одержані до і після підлугування шари дихлорметану поєднують, сушать і випарюють при зниженому тиску. До залишку після випарювання додають 50см³ діізопропілового ефіру, після 60 хвилин перемішування, кристали фільтрують і тричі промивають по 10см³ діізопропілового ефіру. 1,7г (45,6%) одержаного грубого продукту поміщають у стовпчик із силікагелем і елюють чистим хлороформом. Значення R_f продукту досягає 0,53 у суміші толуолу і метанолу в співвідношенні 7: 3. Фракцію, що містить продукт, випарюють при зниженому тиску, залишок кристалізують з 10см³ n-гексану. Кристали фільтрують і промивають 10см³ n-гексану.

Таким чином, одержують 0,7г (18,7%) названої сполуки. Температура плавлення: 129-130°C.

Аналіз: для C₂₀H₁₅F₃N₄O₃ (416,36)

Розрахункове співвідношення: N 13,46%

Одержане співвідношення: N 13,12%

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7.49 (2H, d, J=8.7 Hz), 6.98 (1H, s), 6.67 (2H, d, J=8.7 Hz), 6.66 (1H, s), 6.09 (1H, d, J=1.3 Hz), 6.05 (1H, d, J=1.3 Hz), 4.14 (2H, bs), 3.15 (1H, d, J=14.4 Hz), 2.93 (1H, bs), 1.89 (3H, s).

Приклад 97

(±)-7-ацетил-5-(4-амінофеніл)-7,8-дигідро-8-метил-9H-1,3-діоксол/4,5-h//2,3/-бензодіазепін-8-карбоксамід

1,5г (3,66ммоль) сполуки, одержаної в Прикладі 62, поміщають у 50см³ етанолу, додають 3,31г (14,67ммоль) кристалічного хлориду олова (II) (SnCl₂·2H₂O) і суміш кип'ятять 5 години. Після охолодження

реакційну суміш випарюють при зниженому тиску. До залишку додають 50см³ води і суміш тричі екстрагують по 70см³ дихлорметану. рН водної фази доводять до 11 додаванням 30% водного розчину гідроокису натрію і розчин тричі екстрагують по 100см³ дихлорметану. Водну фазу насичують хлоридом натрію і знову тричі екстрагують по 70см³ дихлорметану. Фази дихлорметану поєднують, сушать і випарюють при зниженому тиску. 1,25г залишку після випарювання поміщають у стовпчик із силікагелем і елюють сумішшю хлороформу і метанолу в співвідношенні 9: 1. Фракцію, що містить продукт, випарюють при зниженому тиску, і залишок кристалізують з 10см³ ефіру. Кристали фільтрують і тричі промивають по 10см³ ефіру. 0,6г (43,1%) одержаного грубого продукту кип'ятять у 4см³ ізопропанолу 5 хвилин, потім охолоджують, фільтрують і тричі промивають 3см³ ефіру.

Таким чином, одержують 0,4г (28,6%) названої сполуки. Температура плавлення: 182-184°C.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 140°C): δ 7.31 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.86 (1H, s), 6.63 (2H, d, J=3.8 Hz), 6.57 (1H, s), 6.11 (2H, bs), 6.03 (2H, s), 5.23 (2H, bs), 2.84 (1H, d, J=13.6 Hz), 2.71 (1H, d, J=13.6 Hz), 2.08 (3H, s), 1.52 (3H, s).

Приклад 98

(±)-7-ацетил-5-(4-амінофеніл)-7,8-дигідро-8-метил-9H-1,3-діоксол/4,5-h//2,3/-бензодіазепін-8-карбоксаміду моногідрохлорид

15см³ концентрованої соляної кислоти охолоджують до -20°C і додають 1,0г (2,76ммоль) сполуки, одержаної в Прикладі 81, протягом 10 хвилин. Суміш нагрівають до температури від 5 до 10°C, потім перемішують при 10°C 2 години. Суспензію знову охолоджують до -20°C, і після 15 хвилин перемішування кристали фільтрують. Грубий продукт перемішують у 30см³ діетилового ефіру 30 хвилин, потім фільтрують і промивають діетиловим ефіром.

Таким чином, одержують 0,8г (69,5%) названої сполуки. Температура плавлення: 240-244°C.

Аналіз: для C₂₀H₂₁C₁₄O₄ (416,87)

Розрахункове співвідношення: C 18,50%, N 13,44%

Одержане співвідношення: C 18,11%, N 13,80%

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 7.59 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.25 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.00 (1H, s), 6.95-6.70 (2H, br), 6.61 (1H, s), 6.11 (1H, s), 6.10 (1H, s), 3.1-2.88 (1H, m), 2.83 (1H, d, J=14.0 Hz), 2.20 (3H, s), 1.47 (3H, s).

Приклад 99

(±)-5-(4-амінофеніл)-8-ціано-7,8-дигідро-8-метил-7-хлорацетил-9H-1,3-діоксол/4,5-h//2,3/-бензодіазепін 4,28г (10,0ммоль) сполуки, одержаної в Прикладі 73, поміщають у 120см³ етанолу, додають 11,26г (50ммоль) кристалічного хлориду олова (II) (SnCl₂·2H₂O) і суміш кип'ятять 120 хвилин. Після охолодження реакційну суміш випарюють при зниженому тиску. До залишку додають 120см³ води, рН розчину доводять до 11 додаванням 10% водного розчину гідроокису натрію і суміш п'ять разів екстрагують по 200см³ дихлорметану. Фази дихлорметану двічі промивають по 100см³ води, сушать над безводним сульфатом магнію і випарюють при зниженому тиску. До залишку після випарювання додають 70см³ діізопропілового ефіру, суміш 30 хвилин перемішують, кристали фільтрують і тричі промивають 10см³ діізопропілового ефіру. Грубий продукт кип'ятять у 20см³ метанолу, охолоджують і фільтрують.

Таким чином, одержують 0,6г (15,2%) названої сполуки. Температура плавлення: 238-242°C.

Аналіз: для C₂₀H₁₇ClN₄O₃ (396,84)

Розрахункове співвідношення: C 18,93%, N 14,12%

Одержане співвідношення: C 18,72%, N 13,54%

¹H ЯМР (CDCl₃+DMSO-d₆): δ 7.41 (2H, d, J=6.8 Hz), 6.97 (1H, s), 6.68 (2H, d, J=6.8 Hz), 6.66 (1H, s), 6.09 (1H, s), 6.07 (1H, s), 4.97 (2H, bs), 4.40 (1H, d, J=14.4 Hz), 4.35-4.15 (1H, bs), 3.15-2.85 (2H, m), 1.82 (3H, s).

Приклад 100

(+)-7-ацетил-5-(4-амінофеніл)-8-ціано-7,8-дигідро-8-метил-9H-1,3-діоксол/4,5-h//2,3/-бензодіазепін 2,5г (6,9ммоль) сполуки, одержаної в Прикладі 81, поміщають у 25см³ ангідриду оцтової кислоти. Після 20 хвилин перемішування одержують розчин. Розчин перемішують 18 годин, потім поміщають у 250см³ води. Суміш 30 хвилин перемішують при температурі від 5 до 10°C, осажені кристали фільтрують, тричі промивають по 60см³ води і двічі по 40см³ ефіру. 2,69 (96,4%) грубого продукту годину перемішують у 30см³ етилацетату, кристали фільтрують, промивають етилацетатом і ефіром.

Таким чином, одержують 1,88г (67,3%) названої сполуки. Температура плавлення: 162-163°C.

Аналіз: для C₂₂H₂₀N₄O₄ (404,43)

Розрахункове співвідношення: N 13,85%

Одержане співвідношення: N 13,32%

¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 10.23 (1H, s), 7.71 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.58 (2H, d, J=3.7 Hz), 7.16 (1H, s), 6.67 (1H, s), 6.15 (1H, s), 6.14 (1H, s), 3.17 (1H, d, J=14.2 Hz), 3.05 (1H, s, J=14.2 Hz), 2.14 (3H, s), 2.09 (3H, s), 1.71 (3H, s).

Приклад 101

(±)-8-ціано-7,8-дигідро-7-[2/-4-(2-фторфеніл)піперазиніл/ацетил]-8-метил-5-(4-нітрофеніл)-9H-1,3-діоксол/4,5-h//2,3/-бензодіазепін

До 5,33г (12,5ммоль) сполуки, одержаної в Прикладі 73, додають 75см³ ацетонітрилу і 4,05г (22,5ммоль) 2-фторфеніл-піперазину. Реакційну суміш кип'ятять 7 годин, потім випарюють при зниженому тиску. Залишок після випарювання перемішують у 20см³ води 1,5 години, осажені кристали фільтрують і промивають водою. Грубий продукт поміщають у стовпчик із силікагелем і елюють циклогексаном і етилацетатом. Відповідну фракцію випарюють при зниженому тиску, залишок кристалізують з 25см³ етанолу, кристали фільтрують і промивають етанолом.

Таким чином, одержують 2,70г (37,9%) названої сполуки. Температура плавлення: 148-150°C.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8.31 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.81 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.10-6.90 (4H, m), 7.00 (1H, s), 6.53 (1H, s), 6.10 (1H, s), 6.07 (1H, s), 3.67 (1H, d, J=16.7 Hz), 3.41 (1H, d, J=16.7 Hz), 3.20-3.05 (6H, m), 2.95-2.80 (2H, m), 2.80-2.6 (2H, m), 1.88 (3H, s).

Приклад 102

(±)-5-(4-амінофеніл)-8-ціано-7,8-дигідро-7-[2/-4-(2-фторфеніл)піперазиніл/ацетил]-8-метил-9H-1,3-

діоксол/4,5-h//2,3/-бензодіазепін

5г (8,8ммоль) сполуки, одержаної в Прикладі 101, розчиняють у суміші 230см³ метанолу і 50см³ води і додають суспензію 3г 10% каталізатора паладій/вуглець у 20см³ метанолу. До суміші по краплях додають 10см³ (200ммоль) гідрозину гідрату через 15 хвилин і реакційну суміш ретельно перемішують 3,5 години при кімнатній температурі. Каталізатор фільтрують, тричі промивають по 40см³ метанолу, і фільтрат випарюють при зниженому тиску. До залишку додають 200см³ води і суміш годину перемішують. Одержані кристали фільтрують. Грубий продукт поміщають у стовпчик із силікагелем і елюють сумішшю хлороформу і метанолу в співвідношенні 9: 1. Відповідну фракцію випарюють при зниженому тиску, залишок кристалізують з 20см³ діізопропілового ефіру, фільтрують, промивають діізопропіловим ефіром.

Таким чином, одержують 1,9г (40,2%) названої сполуки. Температура плавлення; 124-126°C.
¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7.46 (2H, d, J=8.5Hz), 7.1-6.8 (4H, m), 6.96 (1H, s), 6.68 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.67 (1H, s), 6.06 (1H, s), 6.02 (1H, s), 4.19 (2H, bs), 3.6.4 (1H, d, J=16.6 Hz), 3.0 (1H, m), 3.3-2.6 (1OH, m), 1.84 (3H, s).