



УКРАЇНА

(19) UA (11) 54383 (13) C2

(51) 7 C07D487/04, 487/14, 491/14, 495/12, A61K31/33

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(54) ТРИЦИКЛІЧНІ БЕНЗАЗЕПІНИ ЯК СУДИНОЗВУЖУВАЛЬНІ АНТАГОНІСТИ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ**

1

2

(21) 97084258

(22) 16 01 1996

(24) 17 03 2003

(46) 17 03 2003, Бюл. № 3, 2003 р.

(86) PCT/US96/01076, 16 01 1996

(31) 08/373 132

(32) 17 01 1995

(33) US

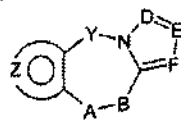
(72) Венкатесан Араналакам Мудумбай, US, Ол-
брайт Джей Дональд, US, Дусза Джон Пол, US,
Сум Фук-Вах, US

(73) АМЕРИКАН ЦІАНАМІД КОМПАНІ, US

(56) US 47666108, 1988

EP 0382185, 1990

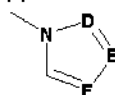
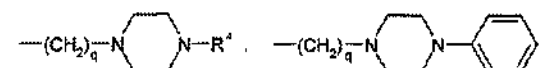
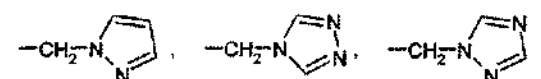
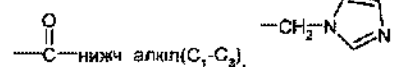
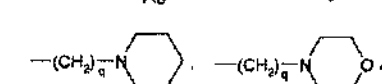
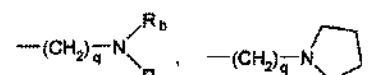
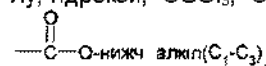
WO9105549, 1991

(57) 1 Трициклічні бензазепіни загальної формули
(I)

(I),

де Y означає фрагмент, вибраний з $-(CH_2)_n-$, де n
означає ціле число від 0 до 2,
 $>CH-$ нижчий алкіл (C_1-C_3) і $-C(O)-$,A-B означає фрагмент, вибраний з $-(CH_2)_m-NR^3-$ і
 $NR^3-(CH_2)_m-$,де m означає ціле число від 1 до 2 за умови, що,
коли Y означає $-(CH_2)_n-$, і n означає 2, m може бути
0, і коли n означає 0, то m може також означати 3,
за умови, що, коли Y означає $-(CH_2)_n-$, а n означає
2, то m не може означати 2,

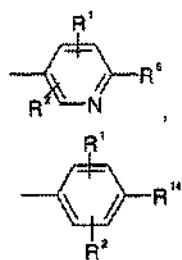
і фрагмент

означає (1) феніл або заміщений феніл, необ-
ов'язково заміщений одним або двома замісника-
ми, вибраними з (C_1-C_3) нижчого алкілу, галогену,
аміно, (C_1-C_3) нижчого алкокси або (C_1-C_3) нижчого
алкіламіно, (2) 5-членне ароматичне (ненасичене)
гетероциклічне кільце, яке має один гетероатом,
вибраний з O, N або S, (3) 6-членне ароматичне
(ненасичене) гетероциклічне кільце, яке має один
атом азоту, (4) 5- або 6-членне ароматичне (ненаси-
чене) гетероциклічне кільце, яке має два атоми
азоту, (5) 5-членне ароматичне (ненасичене) гете-роциклічне кільце, яке має один атом азоту разом
або з одним атомом кисню, або з одним атомом
сірки, де 5- або 6-членні гетероциклічні кільця є
необов'язково заміщеними (C_1-C_3) нижчим алкі-
лом, галогеном або (C_1-C_3) нижчим алкокси,
фрагментозначає 5-членне ароматичне (ненасичене) гете-
роциклічне кільце, яке містить азот, в якому D, E і
F вибрані з вуглецю і азоту, і в якому атоми вугле-
цю можуть бути необов'язково заміщені замісника-
ми, вибраними з галогену, (C_1-C_3) нижчого алкі-
лу, гідрокси, $-COCl_3$, $-COCF_3$, $-CHO$, аміно, (C_1-C_3) нижчого алкокси, (C_1-C_3) ниж-
чого алкіламіно, $CONH-$ нижчого алкілу (C_1-C_3) , і
 $CON-[$ нижчого алкілу $(C_1-C_3)]_2$, q означає 1 або 2,
 R_b вибрано незалежно з водню, $-CH_3$ або $-C_2H_5$, R^1
вибраний з водню, (C_1-C_3) нижчого алкілу, $-CO-$
нижчого алкілу (C_1-C_3) , R^3 означає фрагмент фор-мули $-\overset{O}{\parallel}C-Ar$, де Ar означає фрагмент, виб-
раний з групи, яка складається з

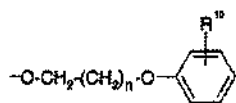
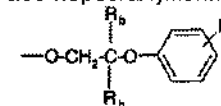
(13) C2

(11) 54383

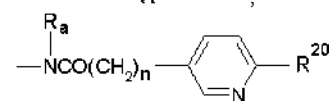
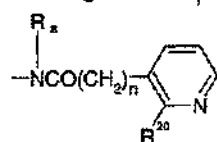
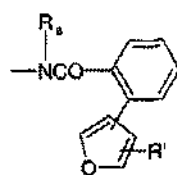
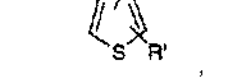
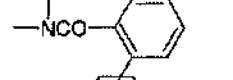
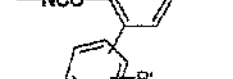
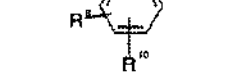
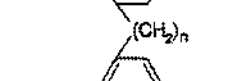
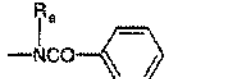
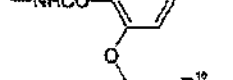
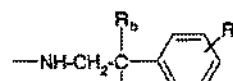
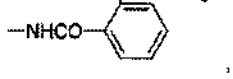
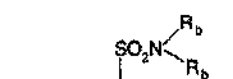
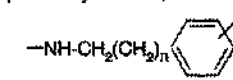
(19) UA



R^1 і R^2 вибрані незалежно з водню, (C_1-C_3) нижчого алкілу, (C_1-C_3) нижчого алкокси і галогену, R^{14} означає -О-нижчий алкіл (C_3-C_8) , розгалужений або нерозгалужений,



-NH-нижчий алкіл (C_3-C_8) , розгалужений або нерозгалужений,

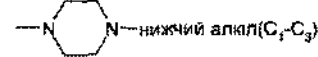
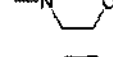
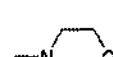
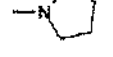
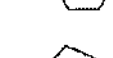
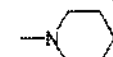


де n означає 0 або 1, R_a означає водень, $-CH_3$ або $-C_2H_5$,

R' означає водень, (C_1-C_3) нижчий алкіл, (C_1-C_3) нижчий алкокси або галоген,

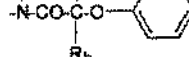
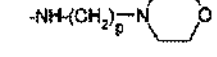
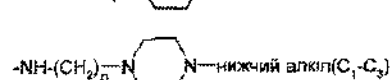
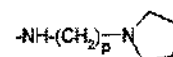
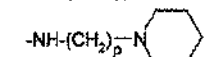
R^8 означає водень, (C_1-C_3) нижчий алкіл, -S-нижчий алкіл (C_1-C_3) , галоген, -NH-нижчий алкіл (C_1-C_3) , -N-[нижчий алкіл (C_1-C_3)]₂, -OCF₃, -OH, -CN, -S-CF₃, -NO₂, -NH₂, О-нижчий алкіл (C_1-C_3) , -O-C(O)-(C₁-C₃), -N(R_b)(CH₂)_vN(R_b)₂ і CF₃, де v означає 1-3,

R^{10} означає водень, галоген і (C_1-C_3) нижчий алкіл, R^{20} означає водень, галоген, (C_1-C_3) нижчий алкіл, (C_1-C_3) нижчий алкокси, -NH₂, -NH-(C₁-C₃) нижчий алкіл, -N-[(C₁-C₃) нижчий алкіл]₂,



-NH-(CH₂)_p-NH-нижчий алкіл (C_1-C_3) ,

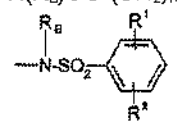
-NH-(CH₂)_p-N[нижчий алкіл (C_1-C_3)]₂,

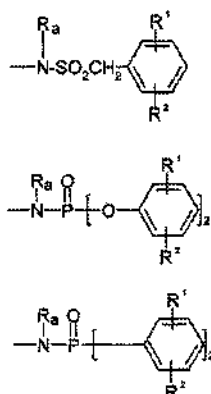


R^6 вибраний з

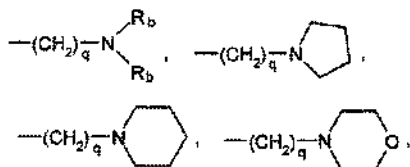
(а) фрагментів формул

-N(R_a)COAr', -N(R_a)COCH₂Ar', -N(R_a)CON(R_b)Ar', -N(R_a)CO-(CH₂)_n-циклоалкіл,





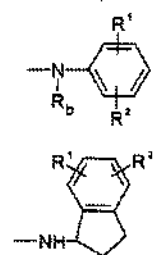
-NH-C(O)-O-нижчого алкілу (C₃-C₈), лінійного або розгалуженого,
 -NH-C(O)-нижчого алкілу (C₃-C₈), лінійного або розгалуженого,
 -NHSO₂-нижчого алкілу (C₃-C₈), лінійного або розгалуженого,
 -NH-C(O)-O-нижчого алкенілу (C₃-C₈), лінійного або розгалуженого,
 -NH-C(O)-нижчого алкенілу (C₃-C₈), лінійного або розгалуженого,
 -NHSO₂-нижчого алкенілу (C₃-C₈), лінійного або розгалуженого,
 де циклоалкілом є C₃-C₆ циклоалкіл, циклогексеніл або циклопентеніл,
 R_a незалежно вибраний з водню, -CH₃, -C₂H₅,



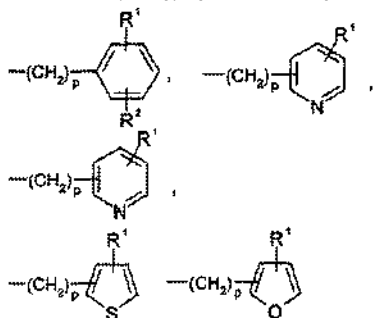
-(CH₂)_q-O-нижчого алкілу (C₁-C₃) і -CH₂CH₂OH, q означає 1 або 2, і R¹, R² і R_b мають значення, визначені вище,

(b) фрагментів формул

-X-R⁺



де R⁷ означає (C₃-C₈) нижчий алкіл, (C₃-C₈) нижчий алкеніл, -(CH₂)_p-циклоалкіл (C₃-C₆),

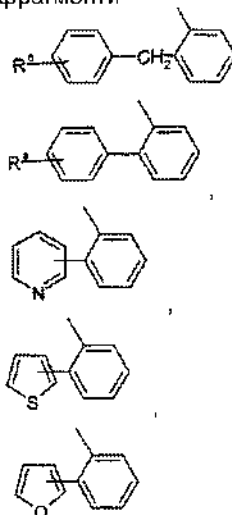


де р означає 1-5, і X вибрано з O, S, NH, NCH₃, де R¹ і R² мають значення визначені вище,

(c) фрагмента формули

-N(R_b)-C(O)J,

де J означає R_a, нижчий алкіл (C₃-C₈) розгалужений або нерозгалужений, нижчий алкеніл (C₃-C₈) розгалужений або нерозгалужений, -O-нижчий алкіл (C₃-C₈) розгалужений або нерозгалужений, -O-нижчий алкеніл (C₃-C₈) розгалужений або нерозгалужений, тетрагидрофуран, тетрагидропіфен, фрагменти



або -CH₂-K⁺, де K⁺ означає (C₁-C₃) нижчий алкокси, галоген, тетрагидрофуран, тетрагидропіфен або гетероциклічний кільцевий фрагмент

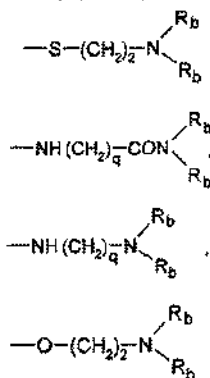


де D, E, F і G вибрані з вуглецю або азоту, і де атоми вуглецю можуть бути, необов'язково, заміщені галогеном, (C₁-C₃) нижчим алкілом, підрокси, -CO-нижчим алкілом (C₁-C₃), CHO, (C₁-C₃) нижчим алкокси, -CO₂-нижчим алкілом (C₁-C₃), та R⁸, R_a і R_b мають значення визначені вище,

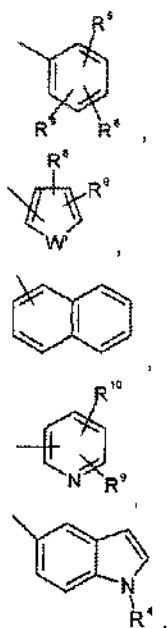
(d) фрагмента формули,

-N(R_a)-CO-C(R_c)H-Ar⁺,

де R_c вибраний з галогену, нижчого алкілу (C₁-C₃), -O-нижчого алкілу (C₁-C₃), -OH, -O-C(O)-нижчого алкілу (C₁-C₃), -S-нижчого алкілу (C₁-C₃),



де R_a і R_b мають значення визначені вище, і Ar⁺ вибраний з фрагментів формули

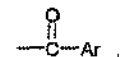


де W вибраний з O, S, NH, N-нижчого алкілу (C₁-C₃), NHCO-нижчого алкілу (C₁-C₃) і NSO₂-нижчого алкілу (C₁-C₃),

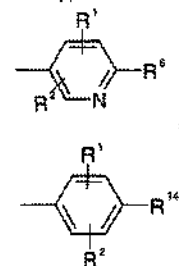
R⁵ вибраний з водню, (C₁-C₃) нижчого алкілу, (C₁-C₃) нижчого алкокси і галогену,

R⁸ і R⁹ незалежно вибрані з водню, (C₁-C₃) нижчого алкілу, -S-нижчого алкілу (C₁-C₃), галогену, -NH-нижчого алкілу (C₁-C₃), -N-[нижчого алкілу (C₁-C₃)]₂, -OCF₃, -OH, -CN, -SCF₃, -NO₂, -NH₂, -O-нижчого алкілу (C₁-C₃), -O-C(O)-(C₁-C₃), -N(R_b)(CH₂)_vN(R_b)₂ і CF₃, де v означає 1-3, R⁴ і R¹⁰ мають значення зазначені вище, і їх фармацевтично прийнятні солі

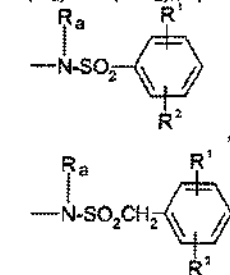
2 Сполука згідно з п. 1, в якому R³ означає фрагмент



де Ar означає фрагмент, вибраний з групи, яка складається з



де R⁶ вибрано з фрагментів формул -N(R_a)COAr', -N(R_a)COCH₂Ar', -N(R_a)CON(R_b)Ar', -N(R_a)CO-(CH₂)_n-циклоалкіл,



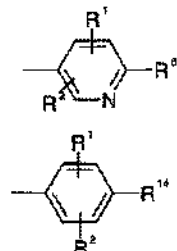
-X-R⁷

де R¹, R², R⁷, R¹⁴, R_a, R_b, n, X і Ar' мають вказані в п. 1 значення

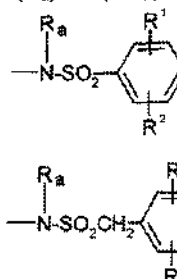
3 Сполука згідно з п. 1, в якому R³ означає фрагмент



де Ar означає фрагмент, вибраний з групи, яка складається з

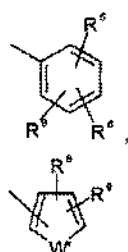


де R⁶ вибрано з фрагментів формул -N(R_a)COAr', -N(R_a)COCH₂Ar', -N(R_a)CON(R_b)Ar', -N(R_a)CO-(CH₂)_n-циклоалкіл,



-X-R⁷

де R¹, R², R_a і R_b, R⁷, R¹⁴, X і циклоалкіл мають вказані в п. 1 значення, Ar' вибрано з фрагментів



де R⁵, R⁸, R⁹ і W' мають вказані в п. 1 значення

4 Сполука згідно з п. 1, в якій Y означає -(CH₂)_n- і n означає 0 або 1,

A-B означає -(CH₂)_m-N(R³)- або -(R³)N-(CH₂)_m-, де R³ означає фрагмент формули



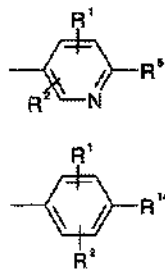
де Ar, R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ і R¹⁴ мають вказані в п. 1 значення, і m означає ціле число 1 або 2

5 Сполука згідно з п. 1, в якій Y означає -(CH₂)_n- і n означає 1,

A-B означає -CH₂-NR³- або -R³N-CH₂-, де R³ означає фрагмент формули



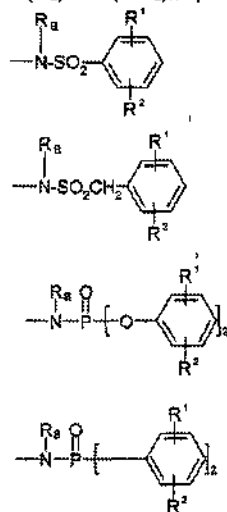
де Ar означає фрагмент



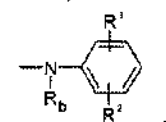
R^6 вибраний з

(а) фрагментів формул

$-N(R_a)COAr$, $-N(R_a)COCH_2Ar$, $-N(R_a)CON(R_b)Ar$, $-N(R_a)CO-(CH_2)_n$ -циклоалкіл,



$-X-R^7$,



$-NH-C(O)-O$ -нижчого алкілу (C_3-C_8), лінійного або розгалуженого,

$-NH-C(O)$ -нижчого алкілу (C_3-C_8), лінійного або розгалуженого,

$-NHSO_2$ -нижчого алкілу (C_3-C_8), лінійного або розгалуженого,

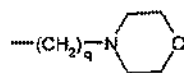
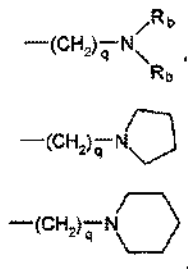
$-NH-C(O)-O$ -нижчого алкенілу (C_3-C_8), лінійного або розгалуженого,

$-NH-C(O)$ -нижчого алкенілу (C_3-C_8), лінійного або розгалуженого,

$-NHSO_2$ -нижчого алкенілу (C_3-C_8), лінійного або розгалуженого,

де циклоалкілом є C_3-C_6 циклоалкіл, циклогексеніл або циклопентеніл,

R_a незалежно вибраний з водню, $-CH_3$, $-C_2H_5$,

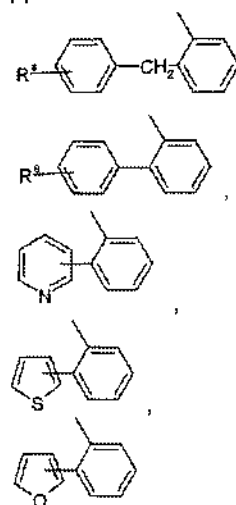


$-(CH_2)_q-O$ -нижчого алкілу (C_1-C_3) і $-CH_2CH_2OH$, q означає 1 або 2, і R_b незалежно вибраний з водню, $-CH_3$, $-C_2H_5$,

(b) фрагмента формули

$-N(R_b)-C(O)J$,

де J означає R_a , нижчий алкіл (C_3-C_8) розгалужений або нерозгалужений, нижчий алкеніл (C_3-C_8) розгалужений або нерозгалужений, $-O$ -нижчий алкіл (C_3-C_8) розгалужений або нерозгалужений, $-O$ -нижчий алкеніл (C_3-C_8) розгалужений або нерозгалужений, тетрагідрофуран, тетрагідротіофен, фрагменти



або $-CH_2-K$, де K означає (C_1-C_3) нижчий алкокси, галоген, тетрагідрофуран, тетрагідротіофен або гетероциклічний кільцевий фрагмент

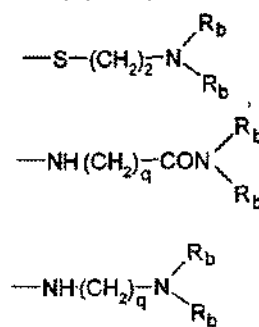


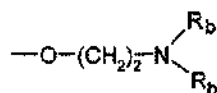
де D , E , F і G вибрані з вуглецю або азоту, і де атоми вуглецю можуть бути, необов'язково, заміщені галогеном, (C_1-C_3) нижчим алкілом, підрокси, $-CO$ -нижчим алкілом (C_1-C_3), CHO , (C_1-C_3) нижчим алкокси, $-CO_2$ -нижчим алкілом (C_1-C_3), та R^8 , R_a і R_b мають значення визначені вище,

(с) фрагмента формули

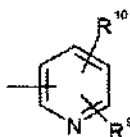
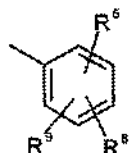
$-N(R_a)-CO-C(R_c)H-Ar$,

де R_c вибраний з галогену, нижчого алкілу (C_1-C_3), $-O$ -нижчого алкілу (C_1-C_3), $-OH$, $-O-C(O)$ -нижчого алкілу (C_1-C_3), $-S$ -нижчого алкілу (C_1-C_3),





де R_a і R_b мають значення визначені вище, Ar' означає



де $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^5, \text{R}^7, \text{R}^8, \text{R}^9, \text{R}^{10}, \text{R}^{14}$ і X мають вказані в п. 1 значення

6. Сполука згідно з п. 1, в якій Y означає $-(\text{CH}_2)_n-$ і n означає 0 або 1, фрагмент

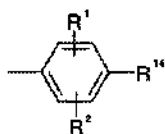
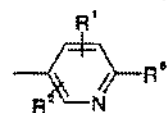


означає фенільне кільце, необов'язково заміщене одним або двома замісниками, вибраними з (C_1-C_3) нижчого алкілу, галогену, аміно, (C_1-C_3) нижчого алкокси і (C_1-C_3) нижчого алкіламіно, або піофенове, фуранове, пірольне або піридинове кільце, A-B означає

$-(\text{CH}_2)_m-\text{N}(\text{R}^3)-$ або $-(\text{R}^3)\text{N}-(\text{CH}_2)_m-$, m означає 1, коли n означає 1, і m означає 1 або 2, коли n означає 0, R^3 означає фрагмент



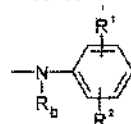
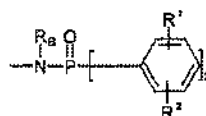
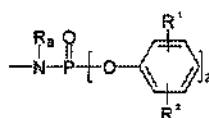
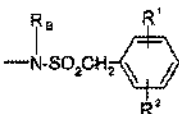
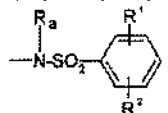
де Ar означає фрагмент



R^6 вибраний з

(а) фрагментів формул

$-\text{N}(\text{R}_a)\text{COAr}'$, $-\text{N}(\text{R}_a)\text{COCH}_2\text{Ar}'$, $-\text{N}(\text{R}_a)\text{CON}(\text{R}_b)\text{Ar}'$, $-\text{N}(\text{R}_a)\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-$ циклоалкіл,



$-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{O}$ -нижчого алкілу (C_3-C_8), лінійного або розгалуженого,

$-\text{NH}-\text{C}(\text{O})$ -нижчого алкілу (C_3-C_8), лінійного або розгалуженого,

$-\text{NHSO}_2$ -нижчого алкілу (C_3-C_8), лінійного або розгалуженого,

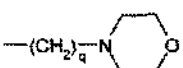
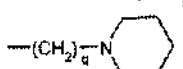
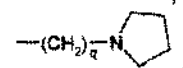
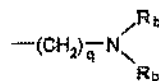
$-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{O}$ -нижчого алкенілу (C_3-C_8), лінійного або розгалуженого,

$-\text{NH}-\text{C}(\text{O})$ -нижчого алкенілу (C_3-C_8), лінійного або розгалуженого,

$-\text{NHSO}_2$ -нижчого алкенілу (C_3-C_8), лінійного або розгалуженого,

де циклоалкілом є C_3-C_6 циклоалкіл, циклогексеніл або циклопентеніл,

R_a незалежно вибраний з водню, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$,

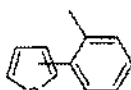
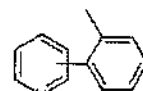
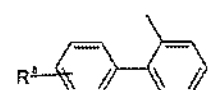
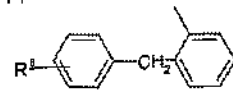


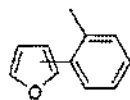
$-(\text{CH}_2)_q-\text{O}$ -нижчого алкілу (C_1-C_3) і $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, q означає 1 або 2, і R_b незалежно вибраний з водню, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$,

(b) фрагмента формули

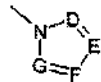
$-\text{N}(\text{R}_b)-\text{C}(\text{O})\text{J}$,

де J означає R_a , нижчий алкіл (C_3-C_8) розгалужений або нерозгалужений, нижчий алкеніл (C_3-C_8) розгалужений або нерозгалужений, $-\text{O}$ -нижчий алкіл (C_3-C_8) розгалужений або нерозгалужений, $-\text{O}$ -нижчий алкеніл (C_3-C_8) розгалужений або нерозгалужений, тетрагідрофуран, тетрагідротіофен, фрагменти



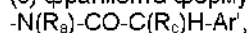


або $-\text{CH}_2-\text{K}$, де K означає (C_1-C_3) нижчий алкокси, галоген, тетрагідрофуран, тетрагідротіофен або гетероциклічний кільцевий фрагмент

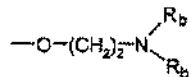
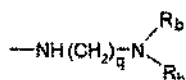
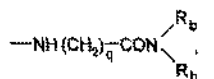
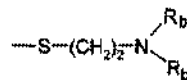


де D, E, F і G вибрані з вуглецю або азоту, і де атоми вуглецю можуть бути необов'язково заміщені галогеном, (C_1-C_3) нижчим алкілом, гідрокси-, $-\text{CO}-$ нижчим алкілом (C_1-C_3) , CHO , (C_1-C_3) нижчим алкокси, $-\text{CO}_2-$ нижчим алкілом (C_1-C_3) , та R_a і R_b мають значення, визначені вище,

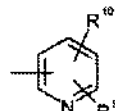
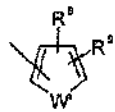
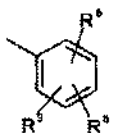
(с) фрагмента формули



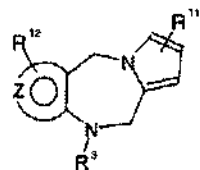
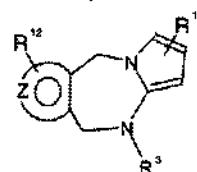
де R_c вибраний з галогену, нижчого алкілу (C_1-C_3) , $-\text{O}-$ нижчого алкілу (C_1-C_3) , $-\text{OH}$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ нижчого алкілу (C_1-C_3) , $-\text{S}-$ нижчого алкілу (C_1-C_3) ,



де R_a і R_b мають значення визначені вище, Ar' означає



де D, E, F, R_a , R_b , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{14} , X, циклоалкіл і W мають вказані в п. 1 значення
7. Сполука згідно з п. 1, представлена формулою



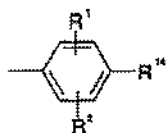
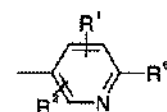
де фрагмент



вибраний з фенільного, тіофенового, фуранового, піропного або піридинового кільця, R^3 означає фрагмент формули



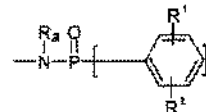
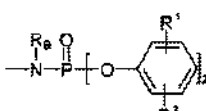
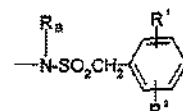
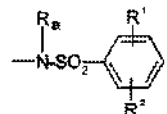
де Ar означає фрагмент



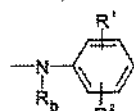
R^6 вибраний з

(а) фрагментів формул

$-\text{N}(\text{R}_a)\text{COAr}'$, $-\text{N}(\text{R}_a)\text{COCH}_2\text{Ar}'$, $-\text{N}(\text{R}_a)\text{CON}(\text{R}_b)\text{Ar}'$, $-\text{N}(\text{R}_a)\text{CO}-(\text{CH}_2)_n$ -циклоалкіл,

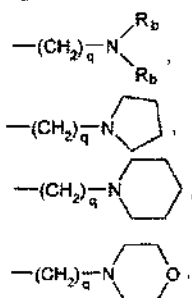


$-\text{X}-\text{R}^7$,



$-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ нижчого алкілу (C_3-C_8) , лінійного або розгалуженого,
 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ нижчого алкілу (C_3-C_8) , лінійного або розгалуженого,
 $-\text{NH}\text{SO}_a-$ нижчого алкілу (C_3-C_8) , лінійного або розгалуженого,
 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ нижчого алкенілу (C_3-C_8) , лінійного або розгалуженого,
 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ нижчого алкенілу (C_3-C_8) , лінійного або розгалуженого,

-NHSO₂-нижчого алкенілу (C₃-C₈), лінійного або розгалуженого, де циклоалкілом є C₃-C₆ циклоалкіл, циклогексеніл або циклопентеніл, R_a незалежно вибраний з водню, -CH₃, -C₂H₅,

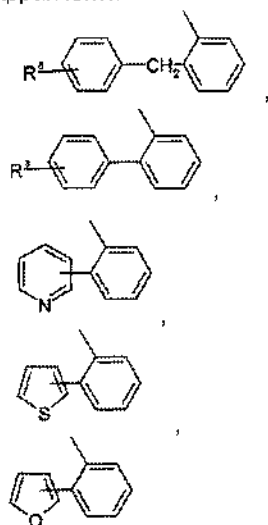


-(CH₂)_q-O-нижчого алкілу (C₁-C₃) і -CH₂CH₂OH, q означає 1 або 2, і R_b незалежно вибрано з водню, -CH₃, -C₂H₅,

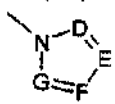
(b) фрагмента формули

-N(R_b)-C(O)J,

де J означає R_a, нижчий алкіл (C₃-C₈) розгалужений або нерозгалужений, нижчий алкеніл (C₃-C₈) розгалужений або нерозгалужений, -O-нижчий алкіл (C₃-C₈) розгалужений або нерозгалужений, -O-нижчий алкеніл (C₃-C₈) розгалужений або нерозгалужений, тетрагідрофуран, тетрагідротіофен, фрагменти



або -CH₂-K', де K' означає (C₁-C₃) нижчий алкокси, галоген, тетрагідрофуран, тетрагідротіофен або гетероциклічний кільцевий фрагмент



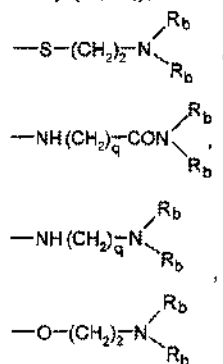
де D, E, F і G вибрані з вуглецю або азоту, і де атоми вуглецю можуть бути, необов'язково, заміщені галогеном, (C₁-C₃) нижчим алкілом, гідрокси, -CO-нижчим алкілом (C₁-C₃), CHO, (C₁-C₃) нижчим алкокси, -CO₂-нижчим алкілом (C₁-C₃), та R_a і R_b мають значення визначені вище, R¹ і R² незалежно вибрані з водню, (C₁-C₃) нижчого алкілу, (C₁-C₃) нижчого алкокси і галогену,

(c) фрагмента формули

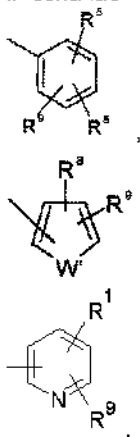
-N(R_a)-CO-C(R_b)H-Ag',

де R_c вибраний з галогену, нижчого алкілу (C₁-C₃),

-O-нижчого алкілу (C₁-C₃), -OH, -O-C(O)-нижчого алкілу (C₁-C₃), -S-нижчого алкілу (C₁-C₃),

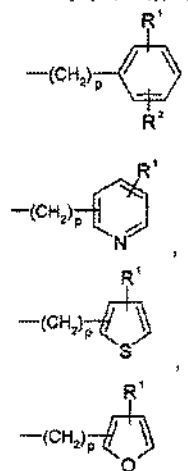


де R_a і R_b мають значення визначені вище, Ag' означає



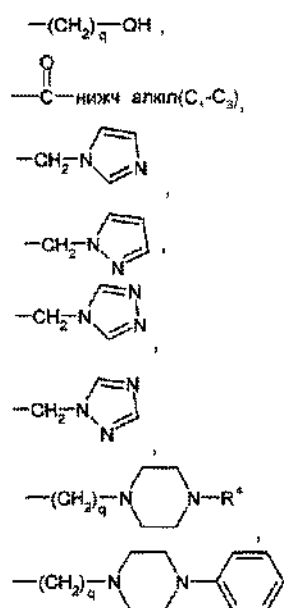
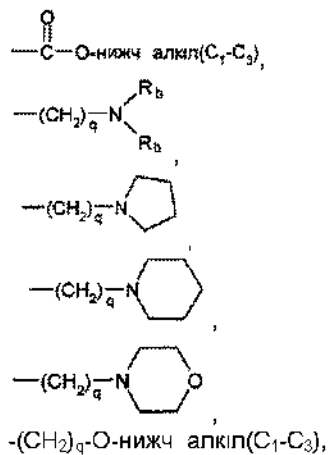
де X вибраний з O, S, NH і NCH₃, R¹, R² і R⁵ вибрані з водню, (C₁-C₃) нижчого алкілу, (C₁-C₃) нижчого алкокси і галогену,

R⁷ вибраний з нижчого алкілу (C₃-C₈), нижчого алкенілу (C₃-C₈), -(CH₂)_p-циклоалкілу (C₃-C₆),

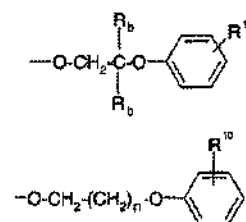


де p означає від 1 до 5,

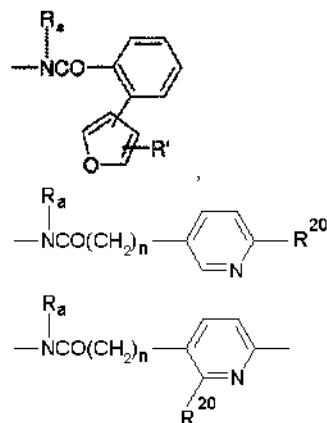
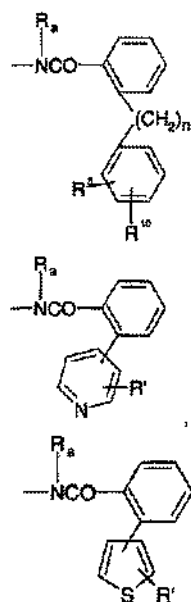
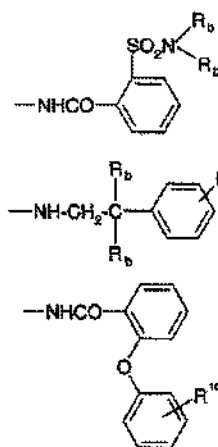
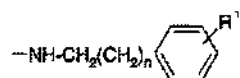
R⁸ і R⁹ незалежно вибрані з водню, нижчого алкілу (C₁-C₃), S-нижчого алкілу (C₁-C₃), галогену, -NH-нижчого алкілу (C₁-C₃), -N-[нижчого алкілу (C₁-C₃)]₂, -OCF₃, -OH, -CN, -S-CF₃, -NO₂, -NH₂, O-нижчого алкілу (C₁-C₃), -O-C(O)-(C₁-C₃), -N(R_b)-(CH₂)_v-N(R_b)₂ і CF₃, де v означає 1-3, R¹¹ вибраний з водню, галогену, (C₁-C₃) нижчого алкілу, гідрокси, COCl₃, COCF₃.



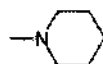
CHO і (C₁-C₃) нижчого алкокси, q означає 1 або 2, R¹² вибраний з водню, (C₁-C₃) нижчого алкілу, галогену і (C₁-C₃) нижчого алкокси, W вибрано з O, S, NH, -N-нижчого алкілу (C₁-C₃), NHCO-нижчого алкілу (C₁-C₃) і NSO₂-нижчого алкілу (C₁-C₃), R¹⁴ означає -O-нижчий алкіл (C₃-C₆), розгалужений або нерозгалужений.

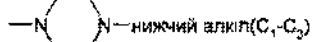
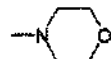


-NH-нижчий алкіл (C_3-C_8), розгалужений або нерозгалужений,



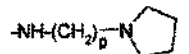
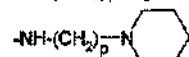
де n означає 0 або 1, R_a означає водень, -CH₃ або -C₂H₅,
R' означає водень, (C₁-C₃) нижчий алкіл, (C₁-C₃)
нижчий алкокси або галоген,
R²⁰ означає водень, галоген, (C₁-C₃) нижчий алкіл,
(C₁-C₃) нижчий алкокси, -NH₂, -NH(C₁-C₃) нижчий
алкіл, -N-(C₁-C₃) нижчий алкіл₂,



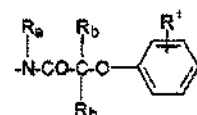
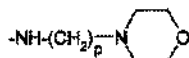


$-\text{NH}-(\text{CH}_2)_p-\text{NH}$ -нижчий алкіл (C_1-C_3),

$-\text{NH}-(\text{CH}_2)_p-\text{N}$ [нижчий алкіл (C_1-C_3)]₂

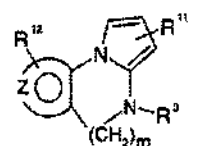
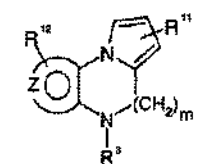


$-\text{NH}-(\text{CH}_2)_p-\text{N}$ -нижчий алкіл (C_1-C_3),



і їх фармацевтично прийнятні солі

8. Сполука згідно з п. 1, представлена формулою



де m означає 1 або 2, і фрагмент

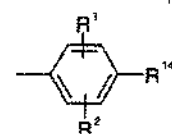
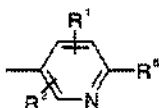


вибрано з фенільного, пірофенового, фуранового, піропного або піридинового кільця,

R^3 означає фрагмент формули



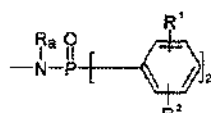
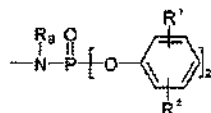
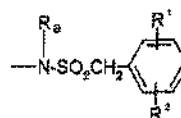
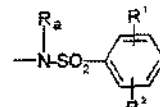
де Ar означає фрагмент



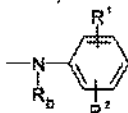
R^5 вибраний з

(а) фрагментів формул

$-\text{N}(\text{R}_a)\text{COAr}$, $-\text{N}(\text{R}_a)\text{COCH}_2\text{Ar}$, $-\text{N}(\text{R}_a)\text{CON}(\text{R}_b)\text{Ar}$, $-\text{N}(\text{R}_a)\text{CO}-(\text{CH}_2)_n$ -циклоалкіл,



$-\text{X}-\text{R}^7$,



$-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{O}$ -нижчого алкілу (C_3-C_8), лінійного або розгалуженого,

$-\text{NH}-\text{C}(\text{O})$ -нижчого алкілу (C_3-C_8), лінійного або розгалуженого,

$-\text{NHSO}_2$ -нижчого алкілу (C_3-C_8), лінійного або розгалуженого,

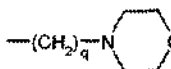
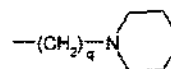
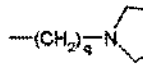
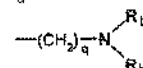
$-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{O}$ -нижчого алкенілу (C_3-C_8), лінійного або розгалуженого,

$-\text{NH}-\text{C}(\text{O})$ -нижчого алкенілу (C_3-C_8), лінійного або розгалуженого,

$-\text{NHSO}_2$ -нижчого алкенілу (C_3-C_8), лінійного або розгалуженого,

де циклоалкілом є C_3-C_6 циклоалкіл, циклогексеніл або циклопентеніл,

R_a незалежно вибрано з водню, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$,



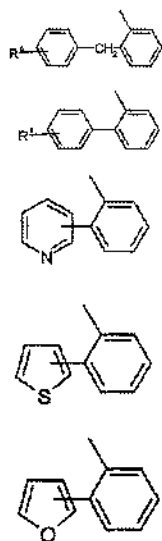
$-(\text{CH}_2)_q-\text{O}$ -нижчого алкілу (C_1-C_3) і $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, q означає 1 або 2, і R_b незалежно вибраний з водню,

$-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$,

(b) фрагмента формули

$-\text{N}(\text{R}_b)-\text{C}(\text{O})\text{J}$,

де J означає R_a , нижчий алкіл (C_3-C_8) розгалужений або нерозгалужений, нижчий алкеніл (C_3-C_8) розгалужений або нерозгалужений, $-\text{O}$ -нижчий алкіл (C_3-C_8) розгалужений або нерозгалужений, $-\text{O}$ -нижчий алкеніл (C_3-C_8) розгалужений або нерозгалужений, тетрагідрофуран, тетрагідротіофен, фрагменти



або $-\text{CH}_2-\text{K}$, де K означає (C_1-C_3) нижчий алкокси, галоген, тетрагідрофуран, тетрагідротіофен або гетероциклічний кільцевий фрагмент

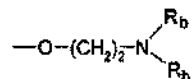
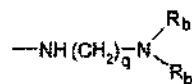
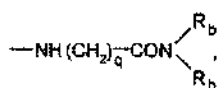
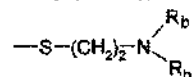


де D , E , F і G вибрані з вуглецю або азоту, і де атоми вуглецю можуть бути, необов'язково, заміщені галогеном, (C_1-C_3) нижчим алкілом, гідрокси, $-\text{CO}-$ нижчим алкілом (C_1-C_3) , CHO , (C_1-C_3) нижчим алкокси, $-\text{CO}_2-$ нижчим алкілом (C_1-C_3) , та R_a і R_b мають значення, визначені вище, R^1 і R^2 незалежно вибрані з водню, (C_1-C_3) нижчого алкілу, (C_1-C_3) нижчого алкокси і галогену,

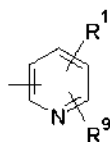
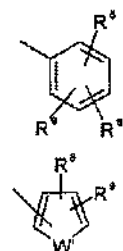
(с) фрагмента формули

$-\text{N}(\text{R}_a)-\text{CO}-\text{C}(\text{R}_b)-\text{H}-\text{Ar}'$,

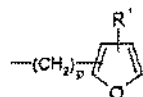
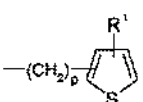
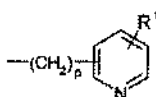
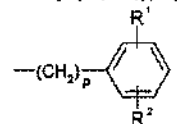
де R_c вибраний з галогену, нижчого алкілу (C_1-C_3) , $-\text{O}-$ нижчого алкілу (C_1-C_3) , $-\text{OH}$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ нижчого алкілу (C_1-C_3) , $-\text{S}-$ нижчого алкілу (C_1-C_3) ,



де R_a і R_b мають значення визначені вище, Ar' означає



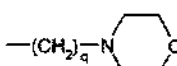
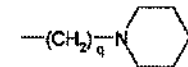
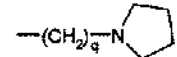
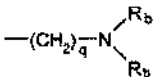
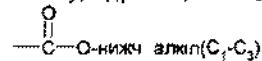
де X вибраний з O , S , NH і NCH_3 , R^1 , R^2 і R^5 вибрано з водню, (C_1-C_3) нижчого алкілу, (C_1-C_3) нижчого алкокси і галогену, R^7 вибраний з нижчого алкілу (C_3-C_8) , нижчого алкілену (C_3-C_8) , $-(\text{CH}_2)_p$ -циклоалкілу (C_3-C_6) ,



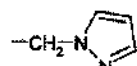
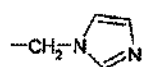
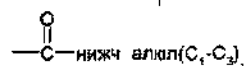
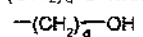
де p означає від 1 до 5,

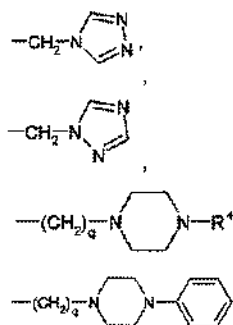
R^8 і R^9 незалежно вибрані з водню, нижчого алкілу (C_1-C_3) , $\text{S}-$ нижчого алкілу (C_1-C_3) , галогену, $-\text{NH}-$ нижчого алкілу (C_1-C_3) , $-\text{N}-$ [нижчого алкілу $(\text{C}_1-\text{C}_3)]_2$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{S}-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $\text{O}-$ нижчого алкілу (C_1-C_3) , $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_3)$, $-\text{N}(\text{R}_b)-(\text{CH}_2)_v-\text{N}(\text{R}_b)_2$ і CF_3 , де v означає 1-3,

R^{11} вибраний з водню, галогену, (C_1-C_3) нижчого алкілу, гідрокси, COCl_3 , COCF_3 ,

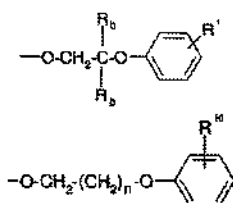


$-(\text{CH}_2)_q-\text{O}-$ нижч алкіл (C_1-C_3) ,

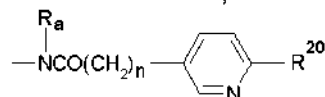
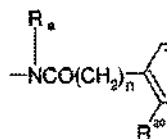
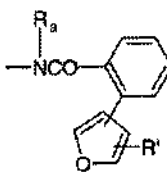
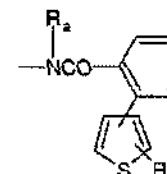
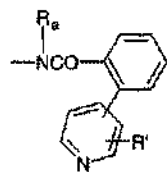
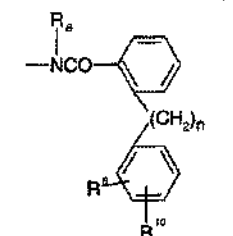
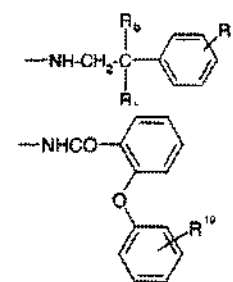
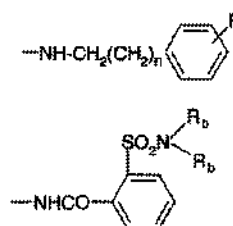




CHO і (C₁-C₃) нижчого алкокси, q означає 1 або 2, R¹² вибраний з водню, (C₁-C₃) нижчого алкілу, галогену і (C₁-C₃) нижчого алкокси, W вибраний з O, S, NH, -N-нижчого алкілу (C₁-C₃), NHCO-нижчого алкілу (C₁-C₃) і NSO₂-нижчого алкілу (C₁-C₃), R¹⁴ означає -O-нижчий алкіл (C₃-C₈), розгалужений або нерозгалужений,

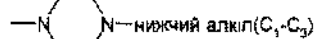
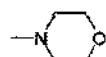
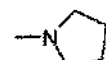
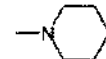


-NH-нижчий алкіл (C₃-C₈), розгалужений або нерозгалужений,

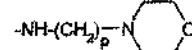
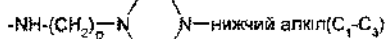
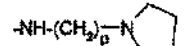
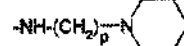


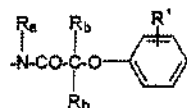
де n означає 0 або 1, Ra означає водень, -CH₃ або -C₂H₅,

R' означає водень, (C₁-C₃) нижчий алкіл, (C₁-C₃) нижчий алкокси або галоген, R²⁰ означає водень, галоген, (C₁-C₃) нижчий алкіл, (C₁-C₃) нижчий алкокси, -NH₂, -NH(C₁-C₃) нижчий алкіл, -N-[(C₁-C₃) нижчий алкіл]₂,

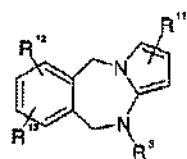
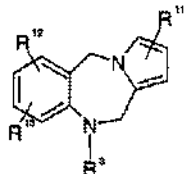


NH-(CH₂)_p-NH-нижчий алкіл(C₁-C₃), -NH-(CH₂)_p-N[нижчий алкіл(C₁-C₃)]₂.





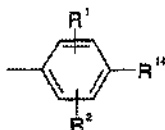
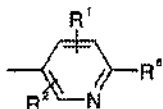
9 Сполука формули



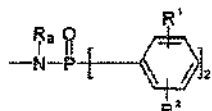
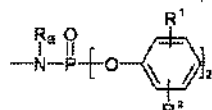
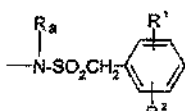
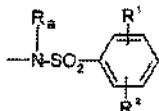
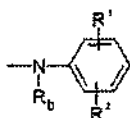
де R^3 означає фрагмент формули



де Ag означає фрагмент

 R^6 вибраний з

(a) фрагментів формул

$$\begin{aligned} & -N(R_a)COAr', -N(R_a)COCH_2Ar', -N(R_a)CON(R_b)Ar', - \\ & -N(R_a)CO-(CH_2)_n\text{-циклоалкил}, \end{aligned}$$

$$-X-R^7.$$


-NH-C(O)-O-нижчого алкілу (C₃-C₈), лінійного або

розгалуженого.

-NH-C(O)-нижчого алкілу (C_3-C_8), лінійного або розгалуженого,

-NHSO₂-нижчого алкілу (C₃-C₈), лінійного або розгалуженого,

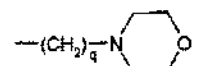
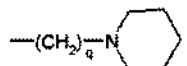
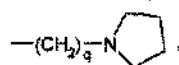
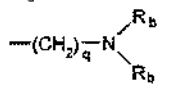
-NH-C(O)-O-нижчого алкенілу (C₃-C₈), лінійного або розгалуженого,

-NH-C(O)-нижчого алкенілу (C₃-C₈), лінійного або розгалуженого,

-NHSO₂-нижчого алкенілу (C₃-C₈), лінійного або розгалуженого,

де циклоалкілом є C_3 - C_6 циклоалкіл, циклогексеніл або цикlopентеніл.

R_a незалежно вибраний з водню, $-CH_3$, $-C_2H_5$,



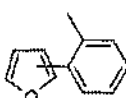
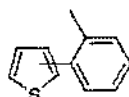
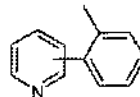
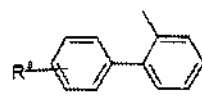
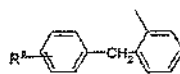
$-(CH_2)_q-O$ -нижчого алкілу (C_1-C_3) і $-CH_2CH_2OH$, q означає 1 або 2, і R_b незалежно вибраний з водню,

 $-\text{CH}_3, -\text{C}_2\text{H}_5,$

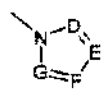
(b) фрагмента формули

$$-N(R_b)-C(O)J,$$

де J означає R_n, нижчий алкіл (C₃-C₈) розгалужений або нерозгалужений, нижчий алкеніл (C₃-C₈) розгалужений або нерозгалужений, -O-нижчий алкіл (C₃-C₈) розгалужений або нерозгалужений, -O-нижчий алкеніл (C₃-C₈) розгалужений або нерозгалужений, тетрагидрофуран, тетрагидротиофен, фрагменти



або $-\text{CH}_2-\text{K}$, де K означає ($\text{C}_1\text{-C}_3$) нижчий алкокси, галоген, тетрагідрофуран, тетрагідротіофен або гетероциклічний кільцевий фрагмент

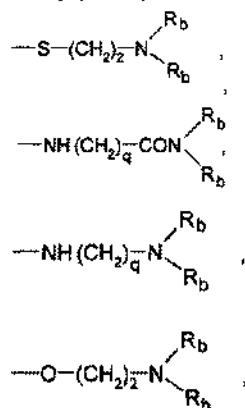


де D, E, F і G вибрані з вуглецю або азоту, і де атоми вуглецю можуть бути, необов'язково, заміщені галогеном, (C₁-C₃) нижчим алкілом, гідрокси-, -CO-нижчим алкілом (C₁-C₃), CHO, (C₁-C₃) нижчим алкокси, -CO₂-нижчим алкілом (C₁-C₃), та R_a і R_b мають значення, визначені вище, R¹ і R² незалежно вибрані з водню, (C₁-C₃) нижчого алкілу, (C₁-C₃) нижчого алкокси і галогену,

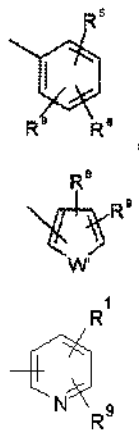
(с) фрагмента формули

-N(R_a)-CO-C(R_c)H-Ag',

де R_c вибрано з галогену, нижчого алкілу (C₁-C₃), -O-нижчого алкілу (C₁-C₃), -OH, -O-C(O)-(C₁-C₃), -S-нижчого алкілу (C₁-C₃),

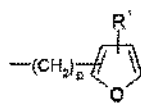
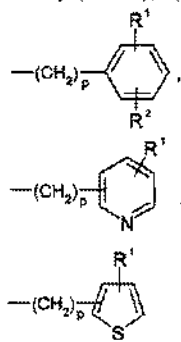


де R_a і R_b мають значення визначені вище, Ag' означає



де X вибраний з O, S, NH і NCH₃, R¹, R² і R⁵ вибрано з водню, (C₁-C₃) нижчого алкілу, (C₁-C₃) нижчого алкокси і галогену,

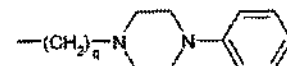
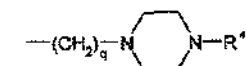
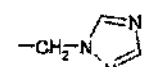
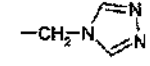
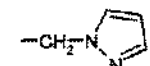
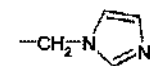
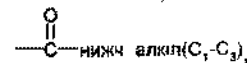
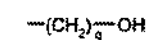
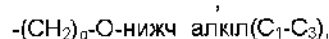
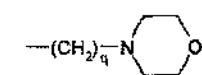
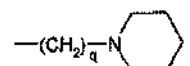
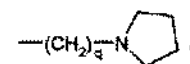
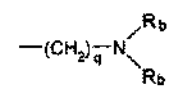
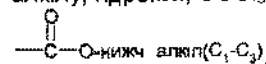
R⁷ вибрано з нижчого алкілу (C₃-C₈), нижчого алкенілу (C₃-C₈), -(CH₂)_p-циклоалкілу (C₃-C₆),



де p означає від 1 до 5,

R⁸ і R⁹ незалежно вибрані з водню, нижчого алкілу (C₁-C₃), S-нижчого алкілу (C₁-C₃), галогену, -NH-нижчого алкілу (C₁-C₃), -N-[нижчого алкілу(C₁-C₃)]₂, -OCF₃, -OH, -CN, -S-CF₃, -NO₂, -NH₂, O-нижчого алкілу (C₁-C₃), -O-C(O)-(C₁-C₃), -N(R_b)-(CH₂)_v-N(R_b)₂, і CF₃, де v означає 1-3,

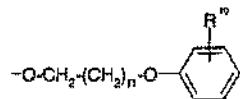
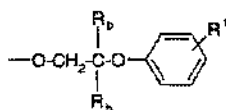
R¹¹ вибраний з водню, галогену, (C₁-C₃) нижчого алкілу, гідрокси, COCl₃, COCF₃,



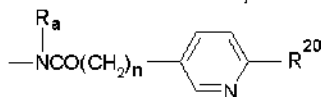
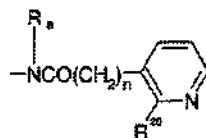
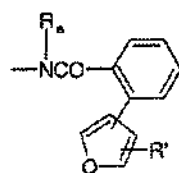
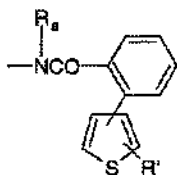
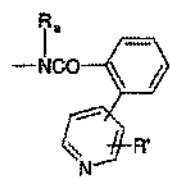
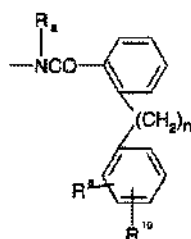
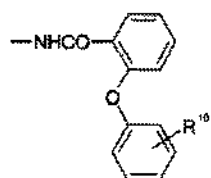
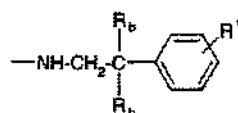
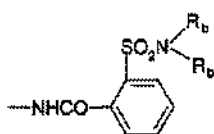
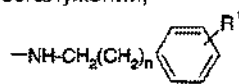
CHO і (C₁-C₃) нижчого алкокси, q означає 1 або 2, R¹² і R¹³ вибрані з водню, (C₁-C₃) нижчого алкілу, галогену і (C₁-C₃) нижчого алкокси,

W' вибрано з O, S, NH, -N-нижчого алкілу (C₁-C₃), NHCO-нижчого алкілу (C₁-C₃) і NSO₂-нижчого алкілу (C₁-C₃),

R¹⁴ означає -O-нижчий алкіл (C₃-C₈), розгалужений або нерозгалужений,



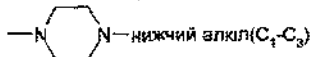
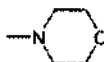
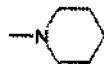
-NH-нижчий алкіл (C₃-C₈), розгалужений або нерозгалужений,



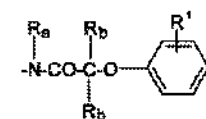
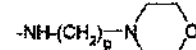
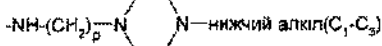
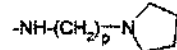
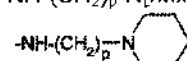
де n означає 0 або 1, R_a означає водень, -CH₃ або -C₂H₅,

R' означає водень, (C₁-C₃) нижчий алкіл, (C₁-C₃) нижчий алкокси або галоген,

R²⁰ означає водень, галоген, (C₁-C₃) нижчий алкіл, (C₁-C₃) нижчий алкокси, -NH₂, -NH(C₁-C₃) нижчий алкіл, -N-[(C₁-C₃) нижчий алкіл]₂

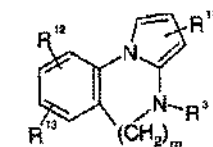
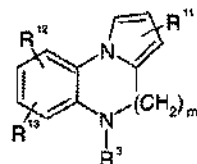


-NH-(CH₂)_p-NH-нижчий алкіл(C₁-C₃),
-NH-(CH₂)_p-N[нижчий алкіл(C₁-C₃)]₂,



їх фармацевтично прийнятні солі

10 Сполука згідно з п. 1, представлена формулою

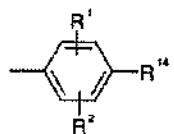
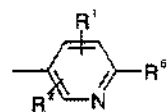


де m означає 1 або 2,

R³ означає фрагмент формули



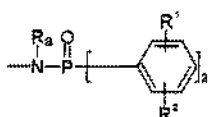
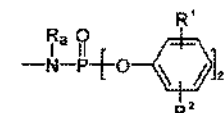
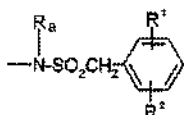
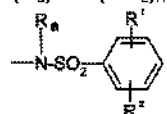
де Ar означає фрагмент



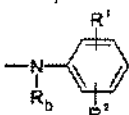
R^6 вибраний з

(а) фрагментів формул

$\text{---N(R}_a\text{)COAr'}$, $\text{---N(R}_a\text{)COCH}_2\text{Ar'}$, $\text{---N(R}_a\text{)CON(R}_b\text{)Ar'}$, $\text{---N(R}_a\text{)CO---(CH}_2\text{)}_n\text{---циклоалкіл}$,



---X-R' ,



$\text{---NH-C(O)-O-нижчого алкілу (C}_3\text{--C}_8\text{)}$, лінійного або розгалуженого,

$\text{---NH-C(O)-нижчого алкілу (C}_3\text{--C}_8\text{)}$, лінійного або розгалуженого,

$\text{---NHSO}_2\text{---нижчого алкілу (C}_3\text{--C}_8\text{)}$, лінійного або розгалуженого,

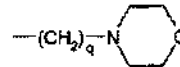
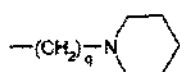
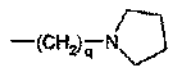
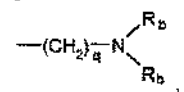
$\text{---NH-C(O)-O-нижчого алкенілу (C}_3\text{--C}_8\text{)}$, лінійного або розгалуженого,

$\text{---NH-C(O)-нижчого алкенілу (C}_3\text{--C}_8\text{)}$, лінійного або розгалуженого,

$\text{---NHSO}_2\text{---нижчого алкенілу (C}_3\text{--C}_8\text{)}$, лінійного або розгалуженого,

де циклоалкілом є $\text{C}_3\text{--C}_6$ циклоалкіл, циклогексеніл або цикlopентеніл,

R_a незалежно вибраний з водню, ---CH_3 , $\text{---C}_2\text{H}_5$,



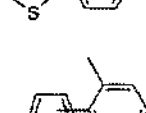
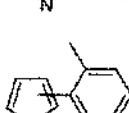
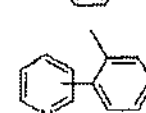
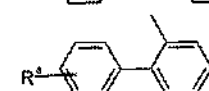
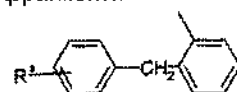
$\text{---(CH}_2\text{)}_q\text{---O-нижчого алкілу (C}_1\text{--C}_3\text{)}$ і $\text{---CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, q означає 1 або 2, і

R_b незалежно вибрано з водню, ---CH_3 , $\text{---C}_2\text{H}_5$,

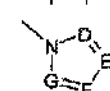
(b) фрагмента формули

$\text{---N(R}_b\text{)-C(O)J}$,

де J означає R_a , нижчий алкіл ($\text{C}_3\text{--C}_8$) розгалужений або нерозгалужений, нижчий алкеніл ($\text{C}_3\text{--C}_8$) розгалужений або нерозгалужений, $\text{---O-нижчий алкіл (C}_3\text{--C}_8\text{)}$ розгалужений або нерозгалужений, $\text{---O-нижчий алкеніл (C}_3\text{--C}_8\text{)}$ розгалужений або нерозгалужений, тетрагідрофуран, тетрагідротіофен, фрагменти



або $\text{---CH}_2\text{---K'}$, де K' означає ($\text{C}_1\text{--C}_3$) нижчий алкокси, галоген, тетрагідрофуран, тетрагідротіофен або гетероциклічний кільцевий фрагмент

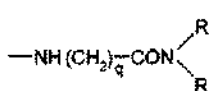
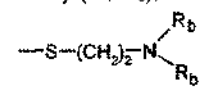


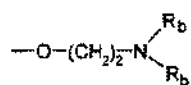
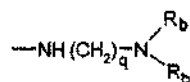
де D, E, F і G вибрані з вуглецю або азоту, і де атоми вуглецю можуть бути, необов'язково, заміщені галогеном, ($\text{C}_1\text{--C}_3$) нижчим алкілом, підрокси, $\text{---CO-нижчим алкілом (C}_1\text{--C}_3\text{)}$, ---CHO , ($\text{C}_1\text{--C}_3$) нижчим алкілом, $\text{---CO}_2\text{---нижчим алкілом (C}_1\text{--C}_3\text{)}$, та R_a і R_b мають значення визначені вище, R^1 і R^2 незалежно вибрані з водню, ($\text{C}_1\text{--C}_3$) нижчого алкілу, ($\text{C}_1\text{--C}_3$) нижчого алкокси і галогену,

(c) фрагмента формули

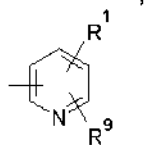
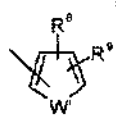
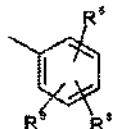
$\text{---N(R}_a\text{)-CO-C(R}_c\text{)H-Ar'}$,

де R_c вибраний з галогену, нижчого алкілу ($\text{C}_1\text{--C}_3$), $\text{---O-нижчого алкілу (C}_1\text{--C}_3\text{)}$, ---OH , $\text{---O-C(O)-нижчого алкілу (C}_1\text{--C}_3\text{)}$, $\text{---S-нижчого алкілу (C}_1\text{--C}_3\text{)}$,

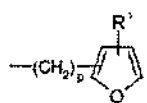
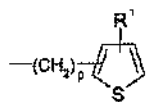
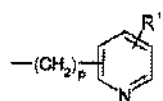
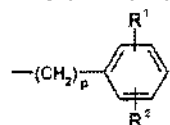




де R_a і R_b мають значення визначені вище, Ar' означає

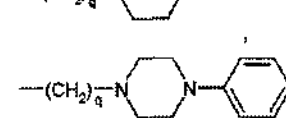
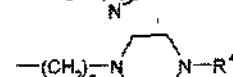
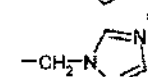
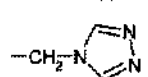
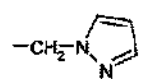
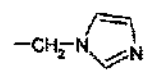
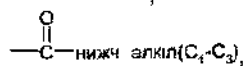
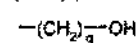
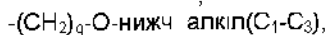
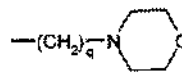
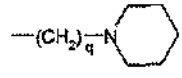
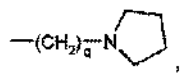
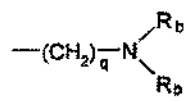
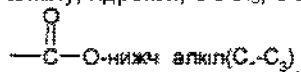


де X вибраний з O , S , NH і NCH_3 , R^1 , R^2 і R^5 вибрані з водню, $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ нижчого алкілу, $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ нижчого алкокси і галогену, R^7 вибраний з нижчого алкілу $(\text{C}_3\text{-C}_8)$, нижчого алкенілу $(\text{C}_3\text{-C}_8)$, $-(\text{CH}_2)_p$ -циклоалкілу $(\text{C}_3\text{-C}_6)$,

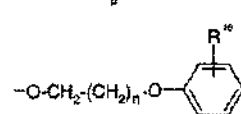
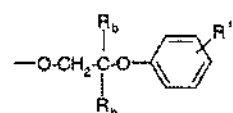


де p означає від 1 до 5,

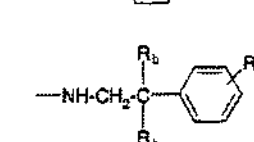
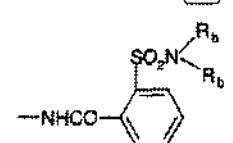
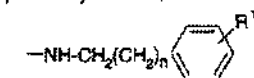
R^8 і R^9 незалежно вибрані з водню, нижчого алкілу $(\text{C}_1\text{-C}_3)$, S -нижчого алкілу $(\text{C}_1\text{-C}_3)$, галогену, $-\text{NH}$ -нижчого алкілу $(\text{C}_1\text{-C}_3)$, $-\text{N}$ -[нижчого алкілу $(\text{C}_1\text{-C}_3)]_2$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{S}-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, O -нижчого алкілу $(\text{C}_1\text{-C}_3)$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1\text{-C}_3)$, $-\text{N}(\text{R}_b)-(\text{CH}_2)_v-\text{N}(\text{R}_b)_2$ і CF_3 , де v означає 1-3, R^{11} вибраний з водню, галогену, $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ нижчого алкілу, гідрокси, COCl_3 , COCF_3 ,

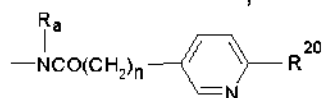
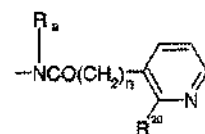
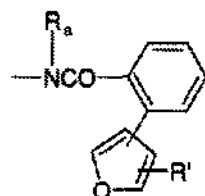
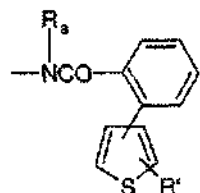
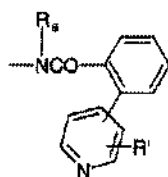
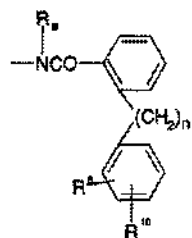
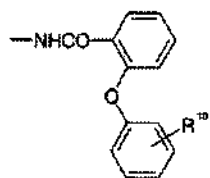


CHO і $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ нижчого алкокси, q означає 1 або 2, R^{12} і R^{13} вибрані з водню, $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ нижчого алкілу, галогену і $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ нижчого алкокси, W вибраний з O , S , NH , $-\text{N}$ -нижчого алкілу $(\text{C}_1\text{-C}_3)$, NHCO -нижчого алкілу $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ і NSO_2 -нижчого алкілу $(\text{C}_1\text{-C}_3)$, R^{14} означає $-\text{O}$ -нижчий алкіл $(\text{C}_3\text{-C}_8)$, розгалужений або нерозгалужений,



$-\text{NH}$ -нижчий алкіл $(\text{C}_3\text{-C}_8)$, розгалужений або нерозгалужений,

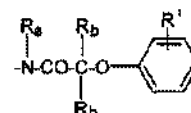
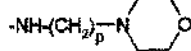
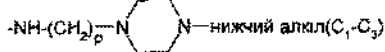
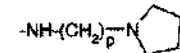
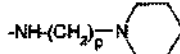
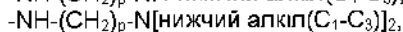
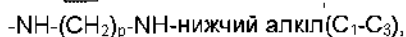
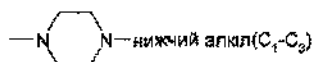
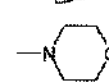
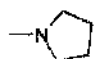
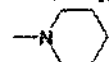




де n означає 0 або 1, R_a означає водень, $-CH_3$ або $-C_2H_5$,

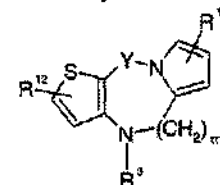
R' означає водень, (C_1-C_3) нижчий алкіл, (C_1-C_3) нижчий алкокси або галоген,

R^{20} означає водень, галоген, (C_1-C_3) нижчий алкіл, (C_1-C_3) нижчий алкокси, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_3)$ нижчий алкіл, $-N-[(C_1-C_3)$ нижчий алкіл] $_2$,



і їх фармацевтично прийнятні солі

11. Сполука згідно з п. 1, представлена формулою



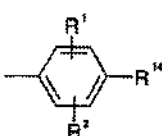
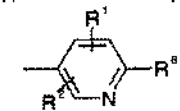
де Y означає $-(CH_2)_n$,

n означає 1, якщо m означає 1, і m означає 1 або 2, якщо n означає 0,

R^3 означає фрагмент формули



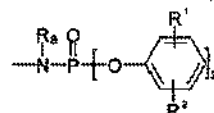
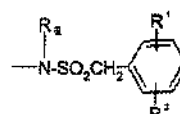
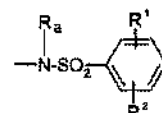
де Ar означає фрагмент

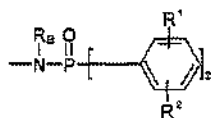


R^6 вибраний з

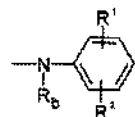
(а) фрагментів формул

$-N(R_a)COAr'$, $-N(R_a)COCH_2Ar'$, $-N(R_a)CON(R_b)Ar'$, $N(R_a)CO-(CH_2)_n$ -циклоалкіл,





-X-R⁷,



-NH-C(O)-O-нижчого алкілу (C₃-C₈), лінійного або розгалуженого,

-NH-C(O)-нижчого алкілу (C₃-C₈), лінійного або розгалуженого,

-NHSO₂-нижчого алкілу (C₃-C₈), лінійного або розгалуженого,

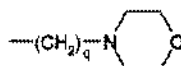
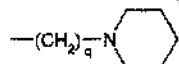
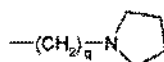
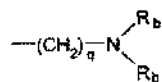
-NH-C(O)-O-нижчого алкенілу (C₃-C₈), лінійного або розгалуженого,

-NH-C(O)-нижчого алкенілу (C₃-C₈), лінійного або розгалуженого,

-NHSO₂-нижчого алкенілу (C₃-C₈), лінійного або розгалуженого,

де циклоалкілом є C₃-C₆ циклоалкіл, циклогексеніл або циклопентеніл,

R_B незалежно вибраний з водню, -CH₃, -C₂H₅,



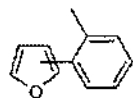
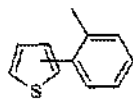
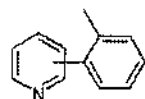
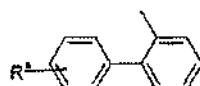
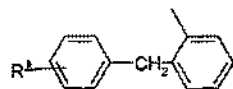
-(CH₂)_q-O-нижчого алкілу (C₁-C₃) і -CH₂CH₂OH, q означає 1 або 2, і

R_B незалежно вибраний з водню, -CH₃, -C₂H₅,

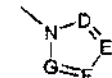
(b) фрагмента формули

-N(R_B)-C(O)J,

де J означає R_A, нижчий алкіл (C₃-C₈) розгалужений або нерозгалужений, нижчий алкеніл (C₃-C₈) розгалужений або нерозгалужений, -O-нижчий алкіл (C₃-C₈) розгалужений або нерозгалужений, -O-нижчий алкеніл (C₃-C₈) розгалужений або нерозгалужений, тетрагідрофуран, тетрагідротіофен, фрагменти



або -CH₂-K', де K' означає (C₁-C₃) нижчий алкокси, галоген, тетрагідрофуран, тетрагідротіофен або гетероциклічний кільцевий фрагмент

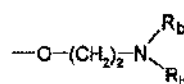
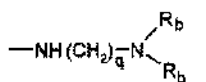
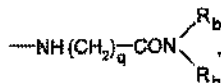
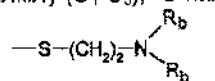


де D, E, F і G вибрані з вуглецю або азоту, і де атоми вуглецю можуть бути, необов'язково, заміщені галогеном, (C₁-C₃) нижчим алкілом, підроксид, -CO-нижчим алкілом (C₁-C₃), CHO, (C₁-C₃) нижчим алкокси, -CO₂-нижчим алкілом (C₁-C₃), та R_A і R_B мають значення визначені вище, R¹ і R² незалежно вибрані з водню, (C₁-C₃) нижчого алкілу, (C₁-C₃) нижчого алкокси і галогену,

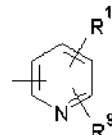
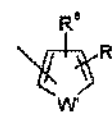
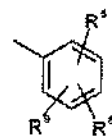
(c) фрагмента формули

-N(R_A)-CO-C(R_C)H-Ar',

де R_C вибраний з галогену, нижчого алкілу (C₁-C₃), -O-нижчого алкілу (C₁-C₃), -OH, -O-C(O)-нижчого алкілу (C₁-C₃), -S-нижчого алкілу (C₁-C₃),

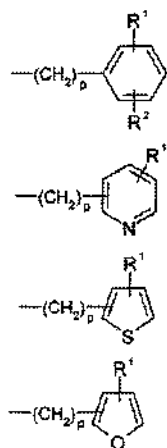


де R_A і R_B мають значення визначені вище, Ar' означає



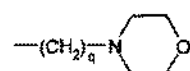
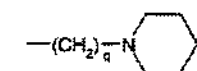
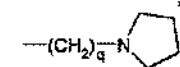
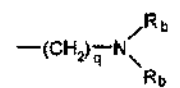
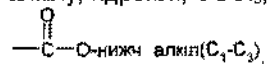
де X вибраний з O, S, NH і NCH₃, R¹, R² і R⁵ вибрано з водню, (C₁-C₃) нижчого алкілу, (C₁-C₃) нижчого алкокси і галогену,

R⁷ вибраний з нижчого алкілу (C₃-C₈), нижчого алкенілу (C₃-C₈), -(CH₂)_p-циклоалкілу (C₃-C₈),



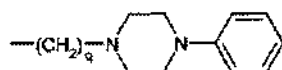
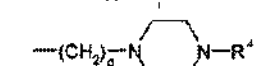
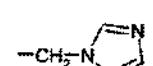
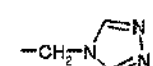
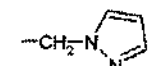
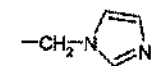
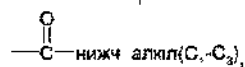
де р означає від 1 до 5,

R^8 і R^9 незалежно вибрані з водню, нижчого алкілу (C_1-C_3), S-нижчого алкілу (C_1-C_3), галогену, -NH-нижчого алкілу (C_1-C_3), -N-[нижчого алкілу (C_1-C_3)]₂, -OCF₃, -OH, -CN, -S-CF₃, -NO₂, -NH₂, O-нижчого алкілу (C_1-C_3), -O-C(O)-(C₁-C₃), -N(R_b)-(CH₂)_v-N(R_b)₂ і CF₃, де v означає 1-3, R^{11} вибраний з водню, галогену, (C_1-C_3) нижчого алкілу, піроксиди, COCl₂, COCF₃,



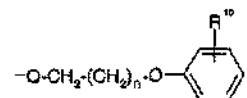
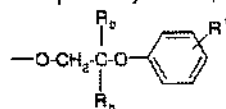
-(CH₂)_q-O-нижч алкіл(C₁-C₃),

-(CH₂)_q-OH

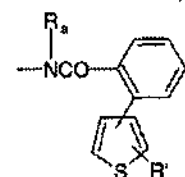
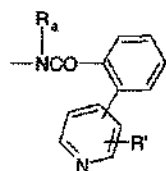
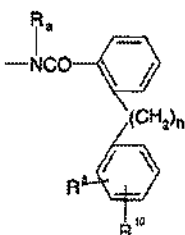
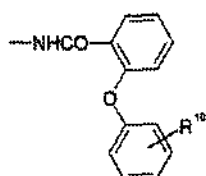
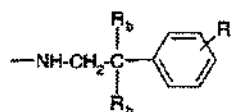
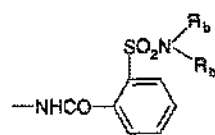
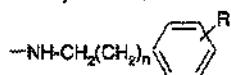


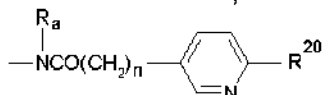
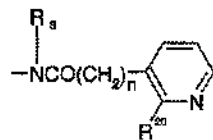
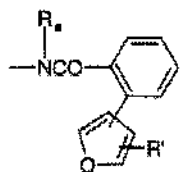
CHO і (C_1-C_3) нижчого алкокси, q означає 1 або 2, R^{12} вибраний з водню, (C_1-C_3) нижчого алкілу, галогену і (C_1-C_3) нижчого алкокси, W вибраний з O, S, NH, -N-нижчого алкілу (C_1-C_3), NHCO-нижчого алкілу (C_1-C_3) і NSO₂-нижчого алкілу ($C_1-C_3),$

R^{14} означає -O-нижчий алкіл (C_3-C_6), розгалужений або нерозгалужений,



-NH-нижчий алкіл (C_3-C_6), розгалужений або нерозгалужений,

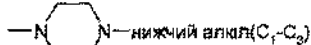
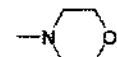
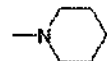




де n означає 0 або 1, R_a означає водень, $-CH_3$ або $-C_2H_5$,

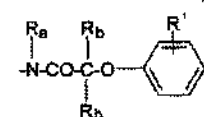
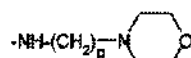
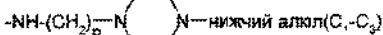
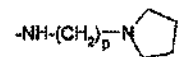
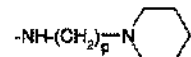
R' означає водень, (C_1-C_3) нижчий алкіл, (C_1-C_3) нижчий алкокси або галоген,

R^{20} означає водень, галоген, (C_1-C_3) нижчий алкіл, (C_1-C_3) нижчий алкокси, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_3)$ нижчий алкіл, $-N-[(C_1-C_3)$ нижчий алкіл] $_2$,



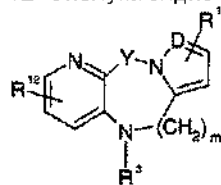
$-NH-(CH_2)_p-NH$ -нижчий алкіл (C_1-C_3) ,

$-NH-(CH_2)_p-N$ [нижчий алкіл (C_1-C_3)] $_2$,



і її фармацевтично прийнятні солі

12. Сполука згідно з п. 1, представлена формулою



де Y означає $-(CH_2)_n$,

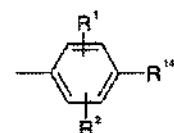
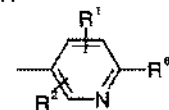
n означає 1, якщо m означає 1, і m означає 2, якщо

n означає 0, D означає вуглець або азот,

R^3 означає фрагмент формули



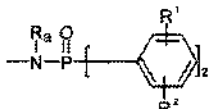
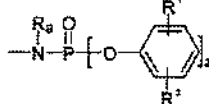
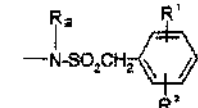
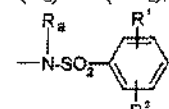
де Ar означає фрагмент



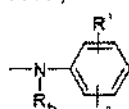
R^6 вибраний з

(а) фрагментів формул

$-N(R_a)COAr$, $-N(R_a)COCH_2Ar$, $-N(R_a)CON(R_b)Ar$, $-N(R_a)CO-(CH_2)_n$ -циклоалкіл,



$-X-R^7$,



$-NH-C(O)-O$ -нижчого алкілу (C_3-C_8) , лінійного або розгалуженого,

$-NH-C(O)$ -нижчого алкілу (C_3-C_8) , лінійного або розгалуженого,

$-NHSO_2$ -нижчого алкілу (C_3-C_8) , лінійного або розгалуженого,

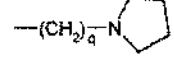
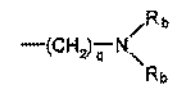
$-NH-C(O)-O$ -нижчого алкенілу (C_3-C_8) , лінійного або розгалуженого,

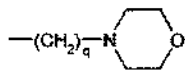
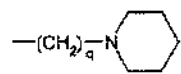
$-NH-C(O)$ -нижчого алкенілу (C_3-C_8) , лінійного або розгалуженого,

$-NHSO_2$ -нижчого алкенілу (C_3-C_8) , лінійного або розгалуженого,

де циклоалкілом є C_3-C_6 циклоалкіл, циклогексеніл або циклопентеніл,

R_a незалежно вибраний з водню, $-CH_3$, $-C_2H_5$,



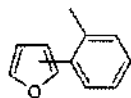
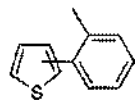
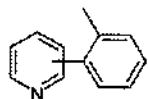
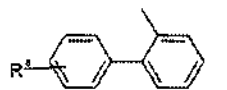
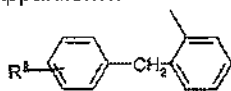


$-(CH_2)_q-O$ -нижчого алкілу (C_1-C_3) і $-CH_2CH_2OH$, q означає 1 або 2, і

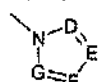
R_b незалежно вибраний з водню, $-CH_3$, $-C_2H_5$, (b) фрагмента формули

$-N(R_b)-C(O)J$,

де J означає R_a , нижчий алкіл (C_3-C_8) розгалужений або нерозгалужений, нижчий алкеніл (C_3-C_8) розгалужений або нерозгалужений, $-O$ -нижчий алкіл (C_3-C_8) розгалужений або нерозгалужений, $-O$ -нижчий алкеніл (C_3-C_8) розгалужений або нерозгалужений, тетрагідрофуран, тетрагідротіофен, фрагменти



або $-CH_2-K$, де K означає (C_1-C_3) нижчий алкокси, галоген, тетрагідрофуран, тетрагідротіофен або гетероциклічний кільцевий фрагмент

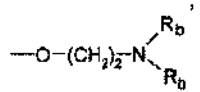
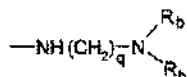
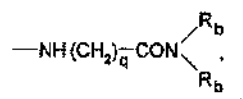
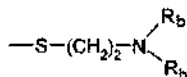


де D, E, F і G вибрані з вуглецю або азоту, і де атоми вуглецю можуть бути, необов'язково, заміщені галогеном, (C_1-C_3) нижчим алкілом, гідрокси, $-CO$ -нижчим алкілом (C_1-C_3), та R_a і R_b мають значення, визначені вище, R^1 і R^2 незалежно вибрані з водню, (C_1-C_3) нижчого алкілу, (C_1-C_3) нижчого алкокси і галогену,

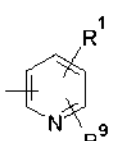
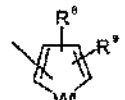
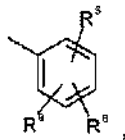
(c) фрагмента формули,

$-N(R_a)-CO-C(R_c)H-Ag'$,

де R_c вибраний з галогену, нижчого алкілу (C_1-C_3), $-O$ -нижчого алкілу (C_1-C_3), $-OH$, $-O-C(O)$ -нижчого алкілу (C_1-C_3), $-S$ -нижчого алкілу (C_1-C_3),

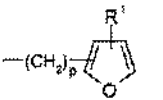
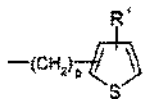
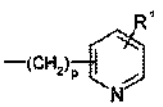
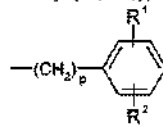


де R_a і R_b мають значення, визначені вище, Ag' означає



де X вибраний з O, S, NH і NCH₃, R^1 , R^2 і R^5 вибрані з водню, (C_1-C_3) нижчого алкілу, (C_1-C_3) нижчого алкокси і галогену,

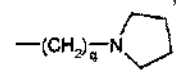
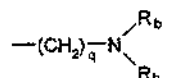
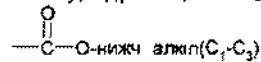
R^7 вибраний з нижчого алкілу (C_3-C_8), нижчого алкенілу (C_3-C_8), $-(CH_2)_p$ -циклоалкілу (C_3-C_6),

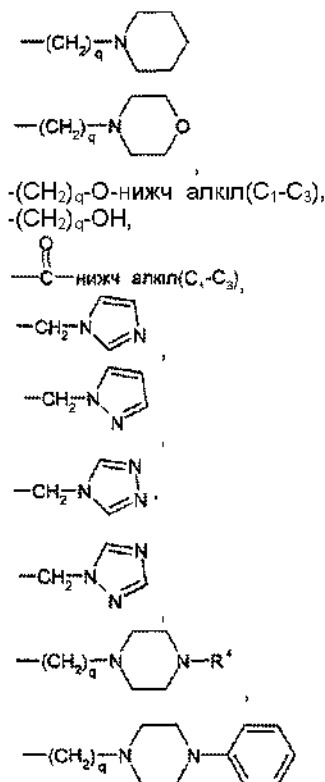


де p означає від 1 до 5,

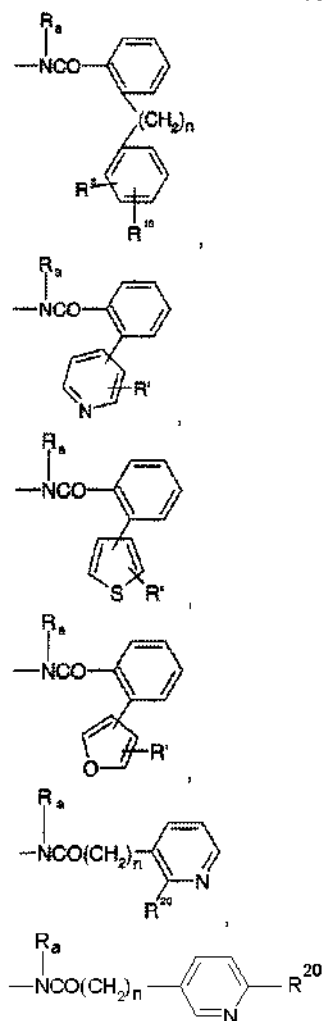
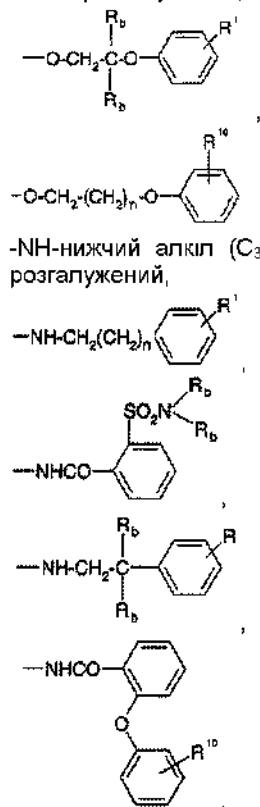
R^8 і R^9 незалежно вибрані з водню, нижчого алкілу (C_1-C_3), S -нижчого алкілу (C_1-C_3), галогену, $-NH$ -нижчого алкілу (C_1-C_3), $-N$ -[нижчого алкілу (C_1-C_3)]₂, $-OCF_3$, $-OH$, $-CN$, $-S-CF_3$, $-NO_2$, $-NH_2$, O -нижчого алкілу (C_1-C_3), $-O-C(O)$ -нижчого алкілу (C_1-C_3), $-N(R_b)$ - $(CH_2)_v$ - $N(R_b)_2$ і CF_3 , де v означає 1-3,

R^{11} вибраний з водню, галогену, (C_1-C_3) нижчого алкілу, гідрокси, $COCl_3$, $COCF_3$,





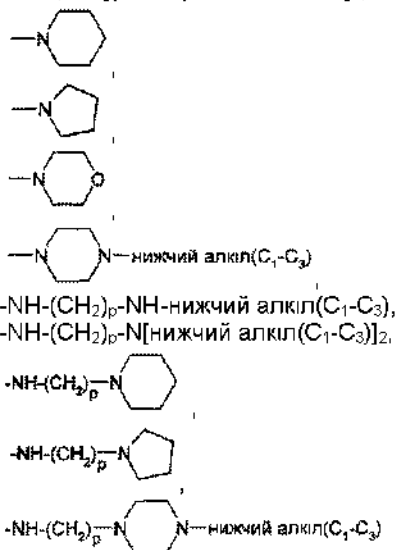
CHO і (C₁-C₃) нижчого алкокси, q означає 1 або 2, R¹² вибраний з водню, (C₁-C₃) нижчого алкілу, галогену і (C₁-C₃) нижчого алкокси, W' вибраний з O, S, NH, -N-нижчого алкілу (C₁-C₃), NHCO-нижчого алкілу (C₁-C₃) і NSO₂-нижчого алкілу (C₁-C₃), R¹⁴ означає -O-нижчий алкіл (C₃-C₈), розгалужений або нерозгалужений,

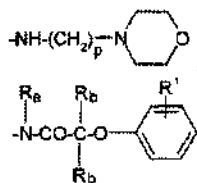


де n означає 0 або 1, R_a означає водень, -CH₃ або -C₂H₅,

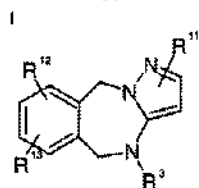
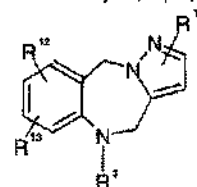
R' означає водень, (C₁-C₃) нижчий алкіл, (C₁-C₃) нижчий алкокси або галоген,

R²⁰ означає водень, галоген, (C₁-C₃) нижчий алкіл, (C₁-C₃) нижчий алкокси, -NH₂, -NH(C₁-C₃) нижчий алкіл, -N-[(C₁-C₃) нижчий алкіл]₂,

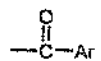




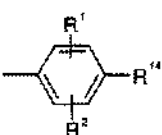
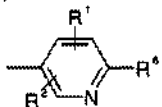
і її фармацевтично прийнятні солі
13. Сполука, представлена формулою



R^3 означає фрагмент формули



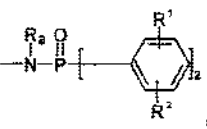
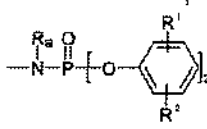
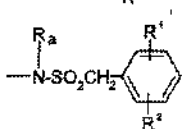
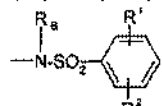
де Ar означає фрагмент



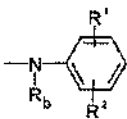
R^6 вибраний з

(а) фрагментів формул

$-N(R_a)COAr$, $-N(R_a)COCH_2Ar$, $-N(R_a)CON(R_b)Ar$, $-N(R_a)CO-(CH_2)_n$ -циклоалкіл,



$-X-R'$



$-NH-C(O)-O$ -нижчого алкілу (C_3-C_8), лінійного або розгалуженого,

$-NH-C(O)$ -нижчого алкілу (C_3-C_8), лінійного або розгалуженого,

$-NHSO_2$ -нижчого алкілу (C_3-C_8), лінійного або розгалуженого,

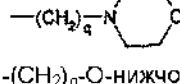
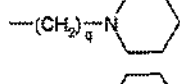
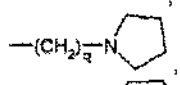
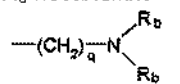
$-NH-C(O)-O$ -нижчого алкенілу (C_3-C_8), лінійного або розгалуженого,

$-NH-C(O)$ -нижчого алкенілу (C_3-C_8), лінійного або розгалуженого,

$-NHSO_2$ -нижчого алкенілу (C_3-C_8), лінійного або розгалуженого,

де циклоалкілом є C_3-C_6 циклоалкіл, циклогексеніл або циклопентеніл,

R_a незалежно вибраний з водню, $-CH_3$, $-C_2H_5$,



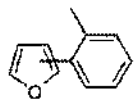
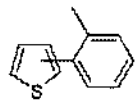
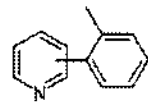
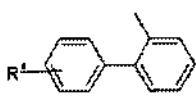
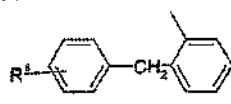
$-(CH_2)_q-O$ -нижчого алкілу (C_1-C_3) і $-CH_2CH_2OH$, q означає 1 або 2, і

R_b незалежно вибраний з водню, $-CH_3$, $-C_2H_5$,

(b) фрагмента формули

$-N(R_b)-C(O)J$,

де J означає R_a , нижчий алкіл (C_3-C_8) розгалужений або нерозгалужений, нижчий алкеніл (C_3-C_8) розгалужений або нерозгалужений, $-O$ -нижчий алкіл (C_3-C_8) розгалужений або нерозгалужений, $-O$ -нижчий алкеніл (C_3-C_8) розгалужений або нерозгалужений, тетрагідрофуран, тетрагідротіофен, фрагменти

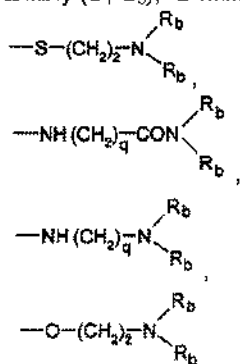


або $-CH_2-K'$, де K' означає (C_1-C_3) нижчий алкокси, галоген, тетрагідрофуран, тетрагідротіофен або гетероциклічний кільцевий фрагмент

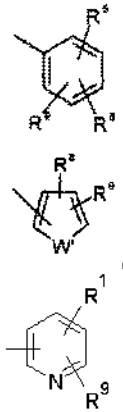


де D, E, F і G вибрані з вуглецю або азоту, і де

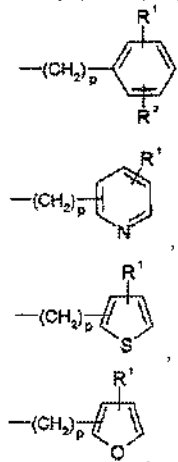
атоми вуглецю можуть бути, необов'язково, заміщені галогеном, (C₁-C₃) нижчим алкілом, гідрокси, -СО-нижчим алкілом (C₁-C₃), CHO, (C₁-C₃) нижчим алкокси, -СО₂-нижчим алкілом (C₁-C₃), та R_a і R_b мають значення, визначені вище, R¹ і R² незалежно вибрані з водню, (C₁-C₃) нижчого алкілу, (C₁-C₃) нижчого алкокси і галогену, (с) фрагмента формули -N(R_a)-CO-C(R_b)-H-Ar', де R_c вибраний з галогену, нижчого алкілу (C₁-C₃), -О-нижчого алкілу (C₁-C₃), -ОН, -О-С(О)-нижчого алкілу (C₁-C₃), -S-нижчого алкілу (C₁-C₃),



де R_a і R_b мають значення, визначені вище, Ar' означає

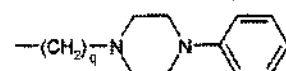
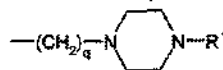
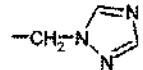
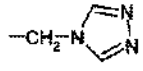
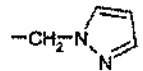
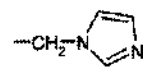
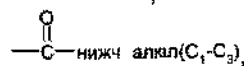
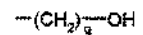
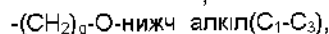
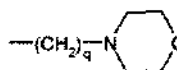
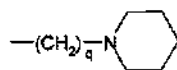
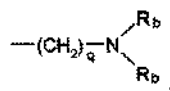
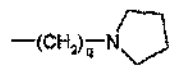
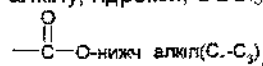


де X вибраний з O, S, NH і NCH₃, R¹, R² і R⁵ вибрані з водню, (C₁-C₃) нижчого алкілу, (C₁-C₃) нижчого алкокси і галогену, R⁷ вибраний з нижчого алкілу (C₃-C₈), нижчого алкілу (C₃-C₈), -(CH₂)_p-циклоалкілу (C₃-C₆),

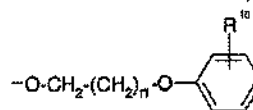
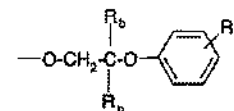


де p означає від 1 до 5,

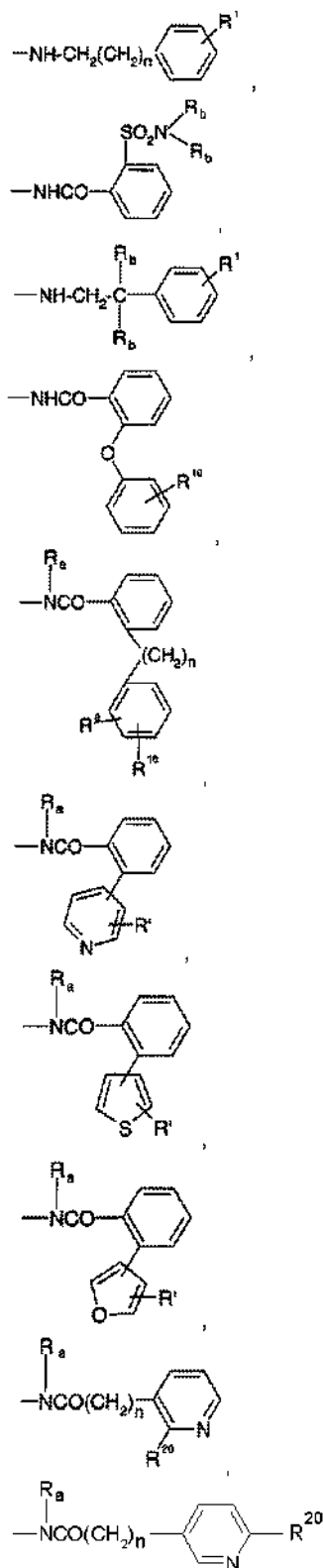
R⁸ і R⁹ незалежно вибрані з водню, нижчого алкілу (C₁-C₃), S-нижчого алкілу (C₁-C₃), галогену, -NH-нижчого алкілу (C₁-C₃), -N-нижчого алкілу (C₁-C₃)₂, -OCF₃, -OH, -CN, -S-CF₃, -NO₂, -NH₂, O-нижчого алкілу (C₁-C₃), -O-C(О)-(C₁-C₃), -N(R_b)-(CH₂)_v-N(R_b)₂, і CF₃, де v означає 1-3, R¹¹ вибраний з водню, галогену, (C₁-C₃) нижчого алкілу, гідрокси, СОСl₃, СОСF₃,



CHO і (C₁-C₃) нижчого алкокси, q означає 1 або 2, R¹² і R¹³ незалежно вибрані з водню, (C₁-C₃) нижчого алкілу, галогену і (C₁-C₃) нижчого алкокси, W' вибраний з O, S, NH, -N-нижчого алкілу (C₁-C₃), NHCO-нижчого алкілу (C₁-C₃) і NSO₂-нижчого алкілу (C₁-C₃), R¹⁴ означає -O-нижчий алкіл (C₃-C₈), розгалужений або нерозгалужений,



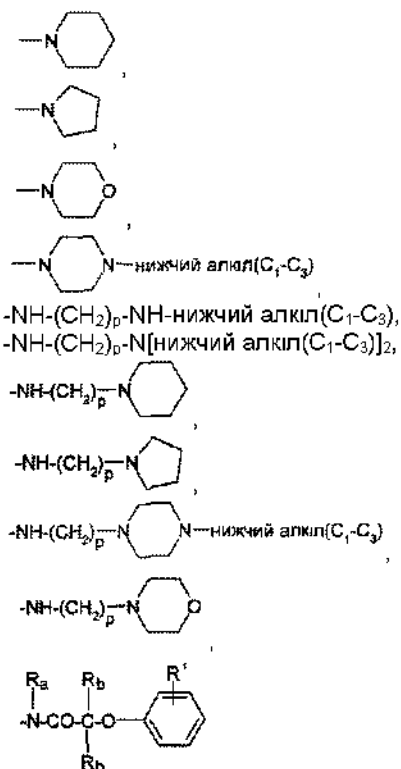
-NH-нижчий алкіл (C₃-C₈), розгалужений або нерозгалужений,



де n означає 0 або 1, R_2 означає водень, $-CH_3$ або $-C_2H_5$,

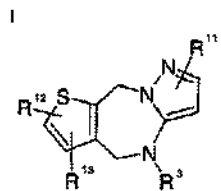
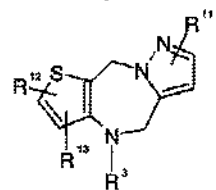
R^1 означає водень, (C_1-C_3) нижчий алкіл, (C_1-C_3) нижчий алкокси або галоген,

R^{20} означає водень, галоген, (C_1-C_3) нижчий алкіл, (C_1-C_3) нижчий алкокси, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_3)$ нижчий алкіл, $-N-[(C_1-C_3) \text{ нижчий алкіл}]_2$,

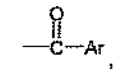


і її фармацевтично прийнятні солі

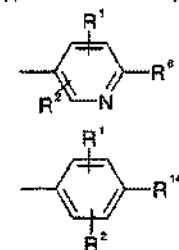
14. Сполука згідно з п. 1, представлена формулою



R^3 означає фрагмент формули



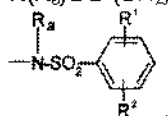
де Ar означає фрагмент

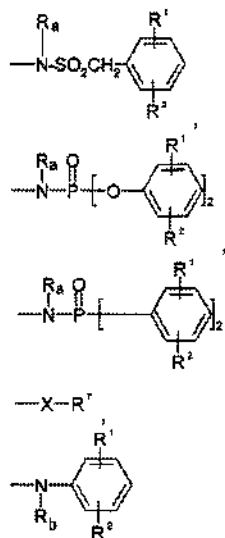


R^6 вибраний з

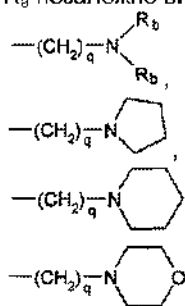
(а) фрагментів формул

$-N(R_a)COAr^1$, $-N(R_a)COCH_2Ar^1$, $-N(R_a)CON(R_b)Ar^1$, $-N(R_a)CO-(CH_2)_n$ -циклоалкіл,



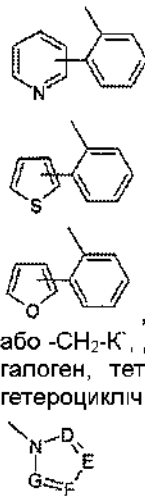
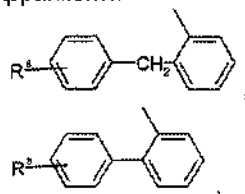


-NH-C(O)-O-нижчого алкілу (C_3-C_8), лінійного або розгалуженого,
 -NH-C(O)-нижчого алкілу (C_3-C_8), лінійного або розгалуженого,
 -NHSO₂-нижчого алкілу (C_3-C_8), лінійного або розгалуженого,
 -NH-C(O)-O-нижчого алкенілу (C_3-C_8), лінійного або розгалуженого,
 -NH-C(O)-нижчого алкенілу (C_3-C_8), лінійного або розгалуженого,
 -NHSO₂-нижчого алкенілу (C_3-C_8), лінійного або розгалуженого,
 де циклоалкілом є C_3-C_6 циклоалкіл, циклогексеніл або циклопентеніл,
 R_a незалежно вибраний з водню, $-CH_3$, $-C_2H_5$,



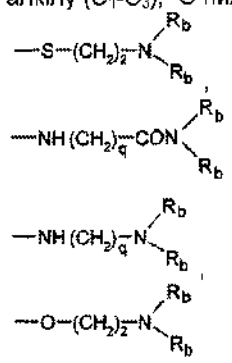
$-(CH_2)_q-O$ -нижчого алкілу (C_1-C_3) і $-CH_2CH_2OH$, q означає 1 або 2,
 R_b незалежно вибраний з водню, $-CH_3$, $-C_2H_5$,
 (b) фрагмента формули
 $-N(R_b)-C(O)J$,

де J означає R_a , нижчий алкіл (C_3-C_8) розгалужений або нерозгалужений, нижчий алкеніл (C_3-C_8) розгалужений або нерозгалужений, $-O$ -нижчий алкіл (C_3-C_8) розгалужений або нерозгалужений, $-O$ -нижчий алкеніл (C_3-C_8) розгалужений або нерозгалужений, тетрагідрофуран, тетрагідротіофен, фрагменти

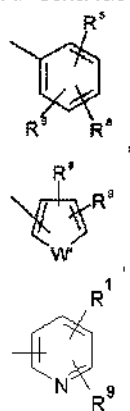


або $-CH_2-K$, де K означає (C_1-C_3) нижчий алкокси, галоген, тетрагідрофуран, тетрагідротіофен або гетероциклічний кільцевий фрагмент

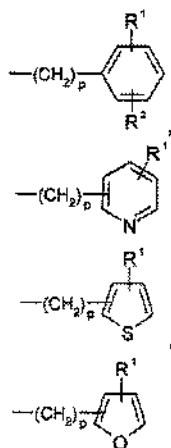
де D , E , F і G вибрані з вуглецю або азоту, і де атоми вуглецю можуть бути, необов'язково, заміщені галогеном, (C_1-C_3) нижчим алкілом, гідрокси, $-CO$ -нижчим алкілом (C_1-C_3), CHO , (C_1-C_3) нижчим алкокси, $-CO_2$ -нижчим алкілом (C_1-C_3), та R_a і R_b мають значення, визначені вище, R^1 і R^2 незалежно вибрані з водню, (C_1-C_3) нижчого алкілу, (C_1-C_3) нижчого алкокси і галогену,
 (c) фрагмента формули
 $-N(R_a)-CO-C(R_c)H-Ar'$,
 де R_c вибраний з галогену, нижчого алкілу (C_1-C_3), $-O$ -нижчого алкілу (C_1-C_3), $-OH$, $-O-C(O)$ -нижчого алкілу (C_1-C_3), $-S$ -нижчого алкілу (C_1-C_3),



де R_a і R_b мають значення, визначені вище,
 Ar' означає

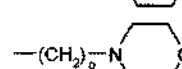
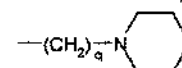
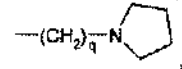
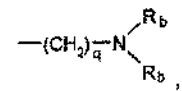
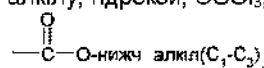


де X вибраний з O , S , NH і NCH_3 , R^1 , R^2 і R^5 вибрані з водню, (C_1-C_3) нижчого алкілу, (C_1-C_3) нижчого алкокси і галогену,
 R^7 вибраний з нижчого алкілу (C_3-C_8), нижчого алкенілу (C_3-C_8), $-(CH_2)_p$ -циклоалкілу (C_3-C_6),



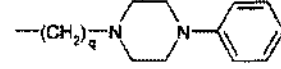
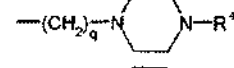
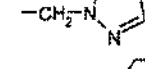
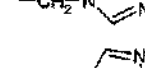
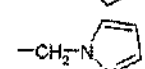
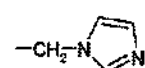
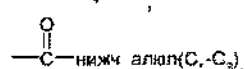
де р означає від 1 до 5,

R^8 і R^9 незалежно вибрані з водню, нижчого алкілу (C_1-C_3), S-нижчого алкілу (C_1-C_3), галогену, -NH-нижчого алкілу (C_1-C_3), -N-[нижчого алкілу (C_1-C_3)]₂, -OCF₃, -OH, -CN, -S-CF₃, -NO₂, -NH₂, O-нижчого алкілу (C_1-C_3), -O-C(O)-(C_1-C_3), -N(R_b)-(CH₂)_v-N(R_b)₂, і CF₃, де v означає 1-3, R^{11} вибраний з водню, галогену, (C_1-C_3) нижчого алкілу, гідрокси, COCl₃, COCF₃,



-(CH₂)_q-O-нижч алкіл(C_1-C_3),

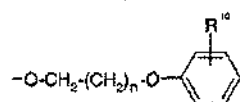
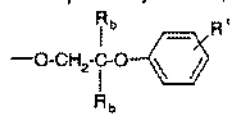
-(CH₂)_q-OH,



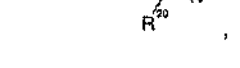
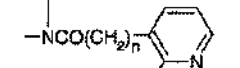
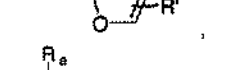
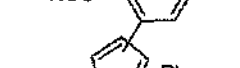
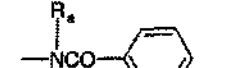
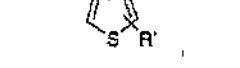
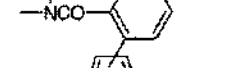
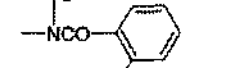
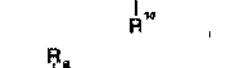
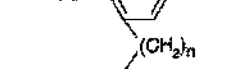
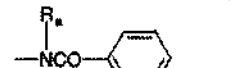
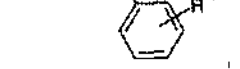
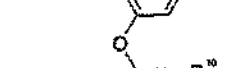
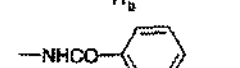
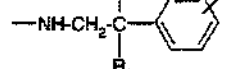
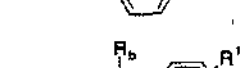
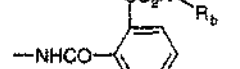
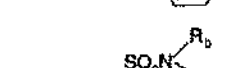
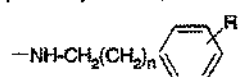
CHO і (C_1-C_3) нижчого алкокси, q означає 1 або 2, R^{12} та R^{13} вибрані з водню, (C_1-C_3) нижчого алкілу, галогену і (C_1-C_3) нижчого алкокси, W вибраний з O, S, NH, -N-нижчого алкілу (C_1-C_3), NHCO-нижчого алкілу (C_1-C_3) і NSO₂-нижчого

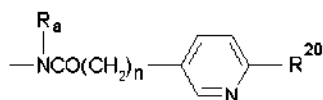
алкілу (C_1-C_3),

R^{14} означає -O-нижчий алкіл (C_3-C_8), розгалужений або нерозгалужений,



-NH-нижчий алкіл (C_3-C_8), розгалужений або нерозгалужений,

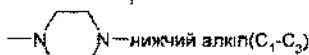
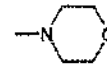
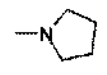
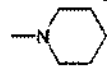




де n означає 0 або 1, R_a означає водень, $-CH_3$ або $-C_2H_5$,

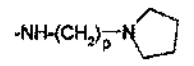
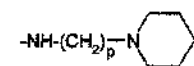
R^1 означає водень, (C_1-C_3) нижчий алкіл, (C_1-C_3) нижчий алкокси або галоген,

R^{20} означає водень, галоген, (C_1-C_3) нижчий алкіл, (C_1-C_3) нижчий алкокси, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_3)$ нижчий алкіл, $-N-[(C_1-C_3)$ нижчий алкіл] $_2$,

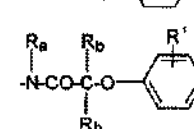
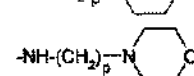


$-NH-(CH_2)_p-NH$ нижчий алкіл (C_1-C_3) ,

$-NH-(CH_2)_p-N$ нижчий алкіл $(C_1-C_3)_2$,



$-NH-(CH_2)_p-N$ нижчий алкіл (C_1-C_3) ,



і її фармацевтично прийнятні солі

15 Сполука згідно з п 1, яка є сполукою, вибраною з групи

N-[5-[[3-[(диметиламіно)метил]-5H-піроло[2,1-c][1,4]бензодіазепін-10(11H)]-іл]карбоніл]-2-піридиніл]-5-фтор-2-метилбензамід,

N-[5-[[3-(1-пропидинілметил)-5H-піроло[2,1-c][1,4]бензодіазепін-10(11H)]-іл]карбоніл]-2-піридиніл]-2-хлор-4-фторбензамід,

N-[5-(4H-піразоло[5,1-c][1,4]бензодіазепін-5(10H))-ілкарбоніл]-2-піридиніл]-5-фтор-2-метилбензамід, N-[5-(4H-піразоло[5,1-c][1,4]бензодіазепін-5(10H))-ілкарбоніл]-2-піридиніл][1,1'-біфеніл]-2-карбоксамід,

10-[[6-[(2-метилпропіл)аміно]-3-піридиніл]карбоніл]-10,11-дигідро-5H-піроло[2,1-c][1,4]бензодіазепін,

10-[[6-[(фенілметил)аміно]-3-піридиніл]карбоніл]-10,11-дигідро-5H-піроло[2,1-c][1,4]бензодіазепін, N-[4-(5H-піроло[2,1-c][1,4]бензодіазепін-10(11H))-ілкарбоніл]-2-метоксифеніл][1,1'-біфеніл]-2-карбоксамід,

N-[4-(5H-піроло[2,1-c][1,4]бензодіазепін-10(11H))-ілкарбоніл]-3-хлорфеніл]-[1,1'-біфеніл]-2-карбоксамід,

N-[4-(5H-піроло[2,1-c][1,4]бензодіазепін-10(11H))-ілкарбоніл]феніл]-[1,1'-біфеніл]-2-карбоксамід,

N-[4-(5H-піроло[2,1-c][1,4]бензодіазепін-10(11H))-ілкарбоніл]феніл]-2-(фенілметил)бензамід,

N-[4-(5H-піроло[2,1-c][1,4]бензодіазепін-10(11H))-ілкарбоніл]-3-хлорфеніл]-2-(фенілметил)бензамід,

N-[4-(5H-піроло[2,1-c][1,4]бензодіазепін-10(11H))-ілкарбоніл]-2-метоксифеніл]-2-(фенілметил)бензамід,

N-[4-(5H-піроло[2,1-c][1,4]бензодіазепін-10(11H))-ілкарбоніл]феніл]-2-метилпіридин-3-карбоксамід,

N-[4-(5H-піроло[2,1-c][1,4]бензодіазепін-10(11H))-ілкарбоніл]-3-хлорфеніл]-2-метилпіридин-3-карбоксамід,

N-[5-(5H-піроло[2,1-c][1,4]бензодіазепін-10(11H))-ілкарбоніл]-2-піридиніл]-2-метилпіридин-3-карбоксамід,

N-[5-(5H-піроло[2,1-c][1,4]бензодіазепін-10(11H))-ілкарбоніл]-2-піридиніл]-2-метилпіридин-3-карбоксаміду гідрохлорид,

N-[4-(5H-піроло[2,1-c][1,4]бензодіазепін-10(11H))-ілкарбоніл]феніл]-2-(диметиламіно)піридин-3-карбоксаміду гідрохлорид,

N-[4-(5H-піроло[2,1-c][1,4]бензодіазепін-10(11H))-ілкарбоніл]феніл]-2-хлорпіридин-3-карбоксамід,

N-[4-(5H-піроло[2,1-c][1,4]бензодіазепін-10(11H))-ілкарбоніл]феніл]-2-(метиламіно)піридин-3-карбоксамід,

N-[4-(5H-піроло[2,1-c][1,4]бензодіазепін-10(11H))-ілкарбоніл]феніл]-2-[3-(диметиламінопропіл)аміно]піридин-3-карбоксамід,

N-[4-(5H-піроло[2,1-c][1,4]бензодіазепін-10(11H))-ілкарбоніл]феніл]-2-(1-піперидиніл)піридин-3-карбоксамід,

N-[4-(5H-піроло[2,1-c][1,4]бензодіазепін-10(11H))-ілкарбоніл]феніл]-2-(диметиламіно)піридин-3-карбоксамід,

N-[5-(5H-піроло[2,1-c][1,4]бензодіазепін-10(11H))-ілкарбоніл]-2-піридиніл][1,1'-біфеніл]-2-карбоксамід,

N-[4-(5H-піроло[2,1-c][1,4]бензодіазепін-10(11H))-ілкарбоніл]феніл]-2-(2-піридиніл)бензамід,

N-[5-(5H-піроло[2,1-c][1,4]бензодіазепін-10(11H))-ілкарбоніл]-2-піридиніл]-2-(2-піридиніл)бензамід,

N-[4-(4H-піразоло[5,1-c][1,4]бензодіазепін-5(10H))-ілкарбоніл]-3-хлорфеніл][1,1'-біфеніл]-2-карбоксамід,

N-[4-(4H-піразоло[5,1-c][1,4]бензодіазепін-5(10H))-ілкарбоніл]-3-хлорфеніл]-2-(диметиламіно)піридин-3-карбоксамід,

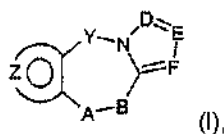
N-[5-(4H-піразоло[5,1-c][1,4]бензодіазепін-5(10H))-ілкарбоніл]-2-піридиніл]-2-(диметиламіно)піридин-3-карбоксамід

16 Фармацевтична композиція для лікування захворювань, що характеризуються надмірною нирковою реарбсорбцією води, а також застійної серцевої недостатності, цирозу печінки, нефротичного синдрому, пошкодження центральної нервової системи, хвороб легень та гіонатремії у ссавців, яка містить відповідний фармацевтичний носій і ефективну кількість сполуки згідно з п 1

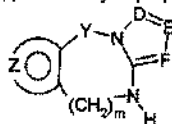
17 Спосіб лікування захворювань, що характеризуються надмірною нирковою реарбсорбцією води, а також застійної серцевої недостатності, цирозу печінки, нефротичного синдрому, пошкодження центральної нервової системи, хвороб легень та

гіпонатремії у свавців, який полягає у введенні вказаному свавцеві сполуки згідно з п. 1 в кількості, ефективній для полегшення стану

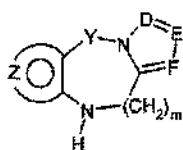
18. Спосіб одержання сполуки формули (I)



де Z, Y, A-B, D, E, F мають значення вказані в п. 1, який відрізняється тим, що здійснюють взаємодію сполук формул

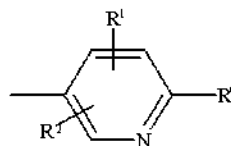


I

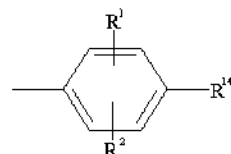


де m має значення, вказані в п. 1 з сполукою з формули

Ag-C(O)-Q,
де Ag означає



або



R¹, R², R⁶ і R¹⁴ мають вказані в п. 1 значення, Q означає галоген або активувальну групу, яка є результатом перетворення 6-заміщеної-піридин-3-карбонової кислоти або 6-заміщеної бензойної кислоти в хлорангідрид кислоти, або бромангідрид кислоти, змішаний ангідрид, або одержана в результаті активування пептидним конденсуючим реагентом, з одержанням сполук формули (I)

Винахід стосується нових трициклічних неперитидних антагоністів вазопресину, які корисні при лікуванні станів, за яких бажаними є знижені рівні вазопресину

Передумови винаходу

Вазопресин вивільнюється з задньої частки пілофізу або у відповідь на збільшену осмолярність плазми, яка детектується осморорецепторами головного мозку, або знижений об'єм крові і знижений кров'яний тиск, які сприймаються об'ємними рецепторами низького тиску і артеріальними барорецепторами. Гормони виявляють свою дію через два чітко виражених підтипи рецепторів: судинний V₁ і нирковий епітеліальний V₂ рецептори. Антидіурез, який індукується вазопресином, опосередкований нирковими епітеліальними V₂ рецепторами, допомагає підтримувати нормальну осмолярність плазми, об'єм крові і кров'яний тиск.

Вазопресин втягнутий в деякі випадки затійної серцевої недостатності, коли збільшується периферійний опір. V₁ антагоністи можуть знижувати системний опір кровоносних судин, збільшувати хвилинний серцевий викид і запобігати коронарній вазоконстрикції, індукованій вазопресином. Так, при станах, коли вазопресин індукує збільшення загального периферійного опору і зміненого локального потоку крові, V₁-антагоністи можуть бути терапевтичними засобами. V₁-антагоністи можуть знижувати кров'яний тиск, індуковані потензивні ефекти і, таким чином, бути терапевтично корисними при лікуванні деяких типів підвищеного тиску.

Блокада V₂ рецепторів корисна при лікуванні захворювань, які характеризуються надлишковою нирковою реабсорбцією вільної води. Антидіурез регулюється гіпоталамічним вивільненням вазо-

пресину (антидіуретичний гормон), який зв'язується із специфічними рецепторами при нирковому зборі трубчастих клітин. Дане зв'язування стимулює аденилциклазу і промотує cAMP-опосередковане включення водяних пор в порожнинну поверхню цих клітин. V₂-антагоністи можуть коригувати утримання рідини при застійній серцевій недостатності, цирозі печінки, синдромі нефриту, пошкодження центральної нервової системи, хворобах легень і гіпонатремії.

Підвищені рівні вазопресину мають місце при застійній серцевій недостатності, яка частіше зустрічається у пацієнтів похилого віку з хронічною серцевою недостатністю. У пацієнтів з гіпонатремією застійною серцевою недостатністю і підвищеними рівнями вазопресину V₂ антагоніст може бути сприятливим в промотуванні екскреції вільної води завдяки антагонізуючій дії антидіуретичного гормону. На основі біохімічних і фармакологічних дій гормону очікується, що антагоністи вазопресину будуть корисними при лікуванні і/або профілактиці підвищеного тиску, серцевої недостатності, спазмів коронарних судин, серцевої ішемії, спазмів ниркових судин, цирозу печінки, застійної серцевої недостатності, синдрому нефриту, набряку головного мозку, церебральної ішемії, церебрального крововиливу-інсульту, тромбозної кровотечі і анамальних станів утримання води.

Наведені нижче джерела відомого рівня техніки описують пептидні антагоністи вазопресину: M. Manning et al., J. Med. Chem., 35, 382 (1992); M. Manning et al., J. Med. Chem., 35, 3895, (1992); H. Gavras and B. Lammek, патент США 5070187 (1991); M. Manning and W. H. Sawyer, патент США 5055448 (1991); F. E. AU, патент США 4768108

(1988), R R Ruffolo et al, Drug News and Perspective, 4(4), 217, (May) (1991) P D Williams et al повідомляли про сильні гексапептидні антагоністи окситоцину [J Med Chem, 35, 3905 (1992)], які також виявляють слабку антагоністичну активність стосовно вазопресину при зв'язуванні з V_1 і V_2 рецепторами. Пептидні антагоністи вазопресину мають недостатню активність при пероральному прийманні, і багато з цих пептидів не є селективними антагоністами, оскільки вони виявляють також часткову антагоністичну активність.

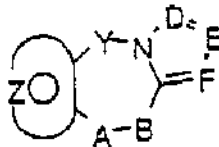
Непептидні антагоністи вазопресину були описані недавно, Y Yamamura et al, Science, 252, 579 (1991), Y Yamamura et al, Br J Pharmacol, 105, 787 (1992), Ogawa et al, (Otsuka Pharm Co, LTD) EP 0514667-A1, EPO 382185-A2, WO 9105549 патент США 5258510, WO 9404525 Yamanouchi Pharm Co, Ltd, WO 9420473, WO 9412476, WO 9414796, Fujisawa Co, Ltd, EP 620216-A1 Ogawa et al, (Otsuka Pharm Co) EP 470514A розкривають карбостирильні похідні і фармацевтичні композиції, які їх містять. Непептидні антагоністи окситоцину і вазопресину були описані фірмою Merck and Co, M G Bock and P D Williams, EP 0533242A, M G Bock et al, EP 0533244A, J M Eib, D F Verber, P D Williams, EP 0533240A, K Gilbert et al, EP 0533243A.

Передчасні роди можуть викликати проблему із здоров'ям у немовляти, а ключовим посередником в механізмі родової діяльності є пептидний гормон окситоцин. На основі фармакологічної дії окситоцину антагоністи даного гормону є корисними у попередженні передчасних родів, B E Evans et al, J Med Chem 35, 3919 (1992), J Med Chem, 36, 3993 (1993) і вміщені там посилання. Сполуки згідно з даним винаходом є антагоністами пептидного гормону окситоцину і корисними у попередженні передчасних родів.

Цей винахід стосується нових трициклічних похідних, які виявляють антагоністичну активність при V_1 і/або V_2 рецепторах і виявляють in vivo активність антагоністів вазопресину. Дані сполуки виявляють також антагоністичну активність при рецепторах окситоцину.

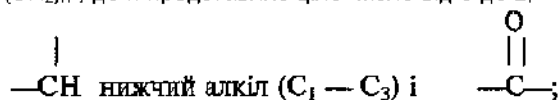
Короткий виклад винаходу

Даний винахід стосується нових сполук, які відібрано із сполук з загальною формулою

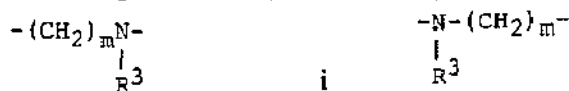


де Y представляє фрагмент, вибраний з -

$(CH_2)_n$, де n представляє ціле число від 0 до 2,



A — B представляє фрагмент, вибраний з



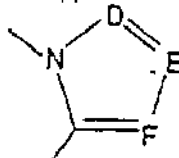
де m представляє ціле число від 1 до 2 за умови, що, коли Y представляє $-(CH_2)_n$, і n представляє 2, то m може також бути нулем, і коли n представляє нуль, то m може також представляти три, за умови також, що, коли Y представляє $-(CH_2)_n$, а n представляє 2, то m не може представляти два,

і фрагмент



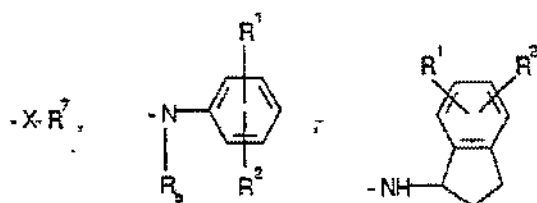
представляє (1) феніл або заміщений феніл, необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вибраними з (C_1-C_3) нижчого алкілу, галогену, аміно, (C_1-C_3) нижчого алкокси або (C_1-C_3) нижчого алкіламіно, (2) 5-членне ароматичне (ненасичене) гетероциклічне кільце, яке має один гетероатом, вибраний з O, N або S, (3) 6-членне ароматичне (ненасичене) гетероциклічне кільце, яке має один атом азоту, (4) 5- або 6-членне ароматичне (ненасичене) гетероциклічне кільце, яке має два атоми азоту, (5) 5-членне ароматичне (ненасичене) гетероциклічне кільце, яке має один атом азоту разом із одним атомом кисню або з одним атомом сірки, де 5- або 6-членні гетероциклічні кільця є необов'язково заміщеними (C_1-C_3) нижчим алкілом, галогеном або (C_1-C_3) нижчим алкокси,

фрагмент

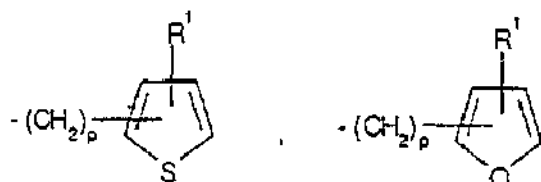
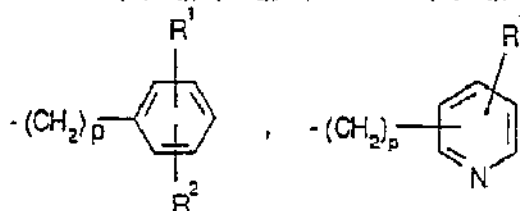


представляє п'ятичленне ароматичне (ненасичене) гетероциклічне кільце, яке містить азот, в якому D, E і F вибрані з вуглецю і азоту, і в якому атоми вуглецю можуть бути необов'язково заміщені замісниками, вибраними з галогену, (C_1-C_3) нижчого алкілу, гідрокси, $-COCl_3$, $-COCF_3$,

(b) фрагментів формули

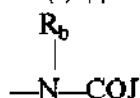


де R^7 представляє нижчий алкіл (C_3-C_8), нижчий алкеніл (C_3-C_8), $-(CH_2)_p$ -циклоалкіл (C_3-C_8),

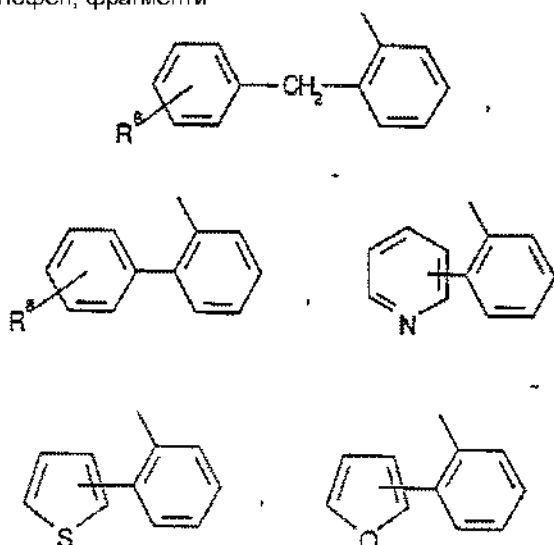


де p представляє 1-5, і X вибрано з O, S, NH, NCH_3 , де R^1 і R^2 мають значення, визначені тут вище.

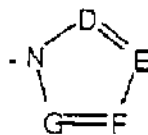
(c) фрагмента формули



де J представляє R_a , нижчий алкіл (C_3-C_8) розгалужений або нерозгалужений, нижчий алкеніл (C_3-C_8) розгалужений або нерозгалужений, -O- нижчий алкіл (C_3-C_8) розгалужений або нерозгалужений, -O- нижчий алкеніл (C_3-C_8) розгалужений або нерозгалужений, тетрагідрофуран, тетрагідротіофен, фрагменти

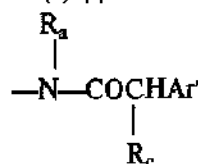


або $-CH_2-K$, де K представляє (C_1-C_3) нижчий алкокси, галоген, тетрагідрофуран, тетрагідротіофен або гетероциклічний кільцевий фрагмент

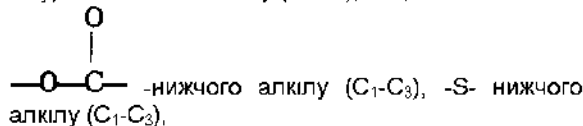


де D, E, F і G вибрані з вуглецю або азоту, і де атоми вуглецю можуть бути необов'язково заміщені галогеном, (C_1-C_3) нижчим алкілом, гідрокси-, CO- нижчим алкілом (C_1-C_3), CHO, (C_1-C_3) нижчим алкокси, $-CO_2$ - нижчим алкілом (C_1-C_3), та R_a і R_b мають значення, визначені тут вище.

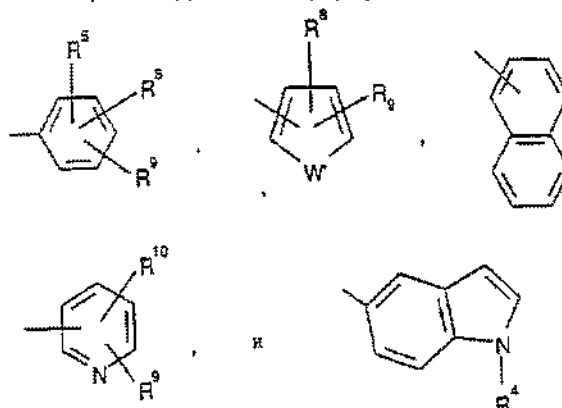
(d) фрагмента формули



де R_c вибрано з галогену, (C_1-C_3) нижчого алкілу, -O- нижчого алкілу (C_1-C_3), OH,

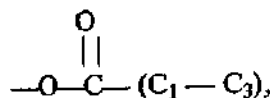


де R_a і R_b мають значення, визначені тут вище і A' вибрано з фрагментів формули



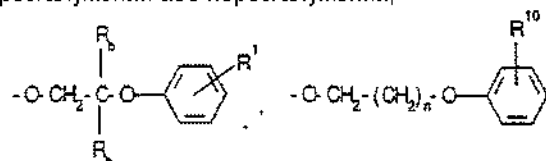
де W вибрано з O, S, NH, N-нижчого алкілу (C_1-C_3), $NHCO$ - нижчого алкілу (C_1-C_3), і NSO_2 нижчого алкілу (C_1-C_3),

R_8 і R_9 незалежно вибрані з водню, нижчого алкілу (C_1-C_3), -S- нижчого алкілу (C_1-C_3), галогену, -NH- нижчого алкілу (C_1-C_3), -N-[нижчого алкілу (C_1-C_3)]₂, $-OCF_3$, -OH, -CN, -S- CF_3 , $-NO_2$, $-NH_2$, O-нижчого алкілу (C_1-C_3),

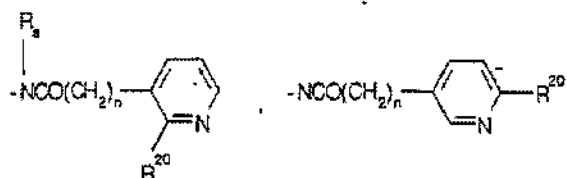
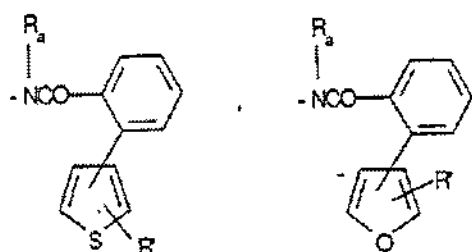
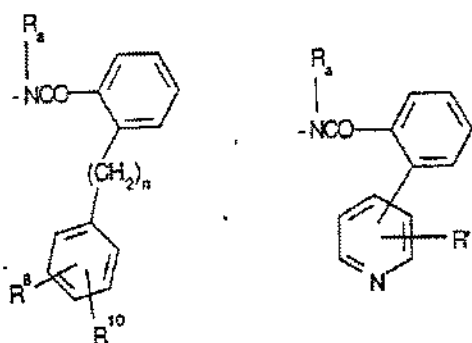
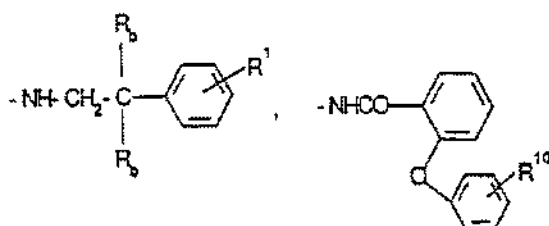
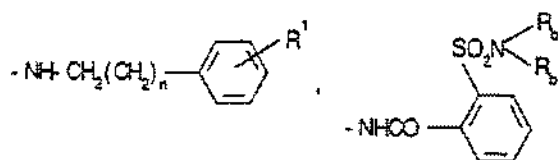


-N(R_b) $(CH_2)_v$ N(R_b)₂, і CF_3 , де v представляє 1-

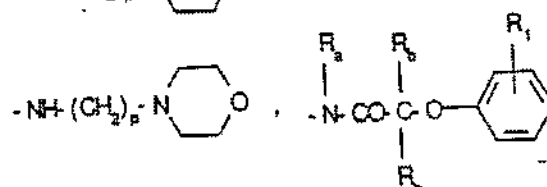
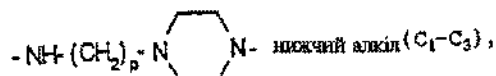
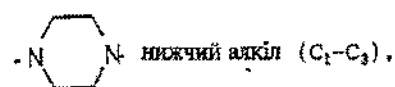
3, і R_{10} вибрано з водню, галогену і нижчого алкілу (C_1-C_3), R_{14} представляє -O- нижчий алкіл (C_3-C_8), розгалужений або нерозгалужений,



-NH- нижчий алкіл (C_3-C_8), розгалужений або нерозгалужений,



де n представляє 0 або 1, R_8 представляє водень, $-CH_3$ або $-C_2H_5$, R^1 представляє водень, (C_1-C_3) нижчий алкіл, (C_1-C_3) нижчий алкокси або галоген, R^{20} представляє водень, галоген, (C_1-C_3) нижчий алкіл, (C_1-C_3) нижчий алкокси, NH_2 , $-NH-(C_1-C_3)$ нижчий алкіл, $-N-[(C_1-C_3)$ нижчий алкіл] $_2$,



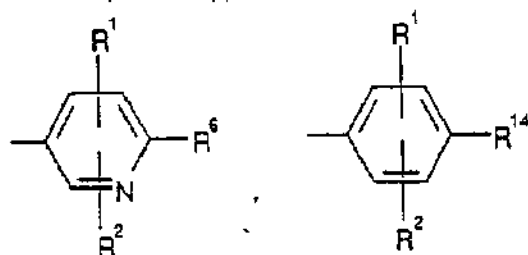
і їх фармацевтичне прийнятним солям

Детальний опис винаходу

З групи сполук, визначених формулою (1), деяким підгрупам сполук слід надати особливу перевагу. Кращим варіантом є ті сполуки, в яких R^3 представляє фрагмент



Ar вибраний із фрагментів

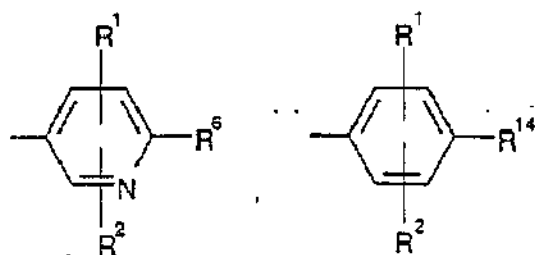


Y представляє $(CH_2)_n$, і n представляє 1 або 0, де R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 і R^{14} мають значення, визначені тут вище

Найкращим варіантом є ті сполуки, в яких R^3 представляє фрагмент

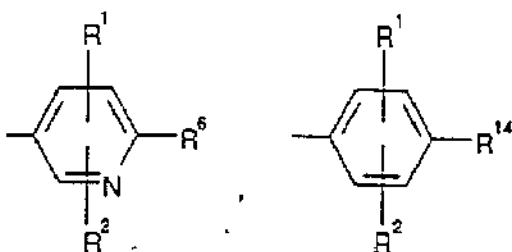


і Ar вибраний із фрагментів

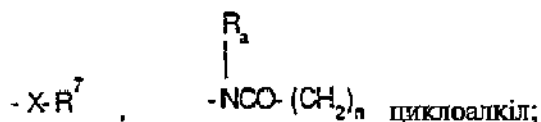
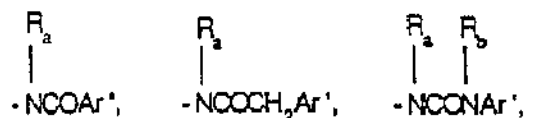


Y представляє $(CH_2)_n$, n представляє 1, і m представляє 1, де R^1, R^2, R^4, R^5, R^6 і R^{14} мають значення, визначені тут вище

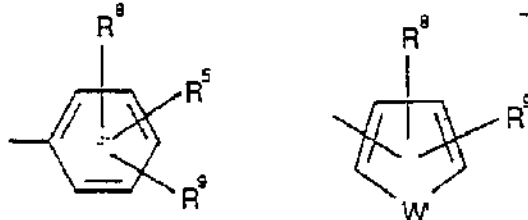
Найкращим варіантом є ті сполуки, в яких R^3 представляє фрагмент



Y представляє $(CH_2)_n$, n представляє 1 або 0, де R^6 представляє



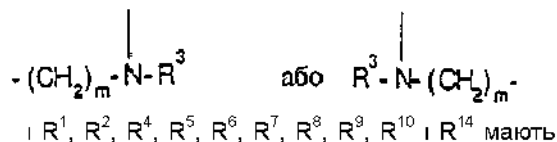
де циклоалкіл, визначений як C_3-C_8 циклоалкіл, циклогексеніл або циклопентеніл, і X, R_a, R_b і R^{14} мають значення, визначені тут вище, і Ar' вибраний з фрагментів



де R^8, R^9 і W' мають значення, визначені тут вище

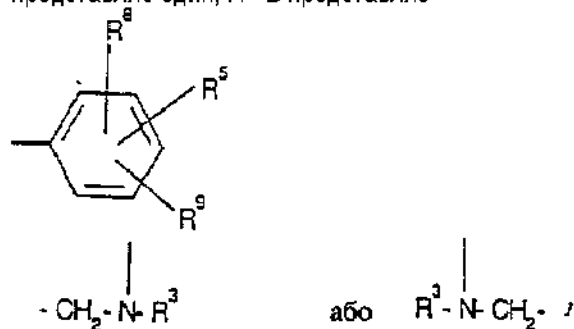
Особливу перевагу слід також надати сполукам, в яких Y в формулі 1 представляє $-(CH_2)_n$, і n представляє нуль або один,

A - B представляє

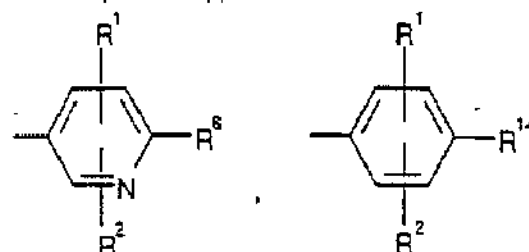
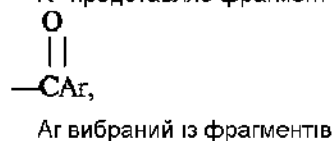


значення, визначені тут вище, і m представляє ціле число 1-2,

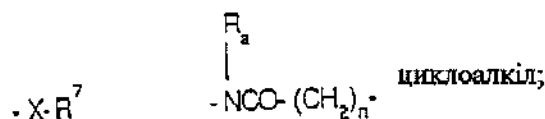
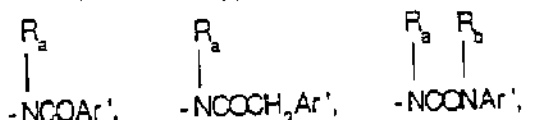
Найкращими варіантами сполук за формулою 1 є сполуки, в яких Y представляє $-(CH_2)_n$, а n представляє один, A - B представляє



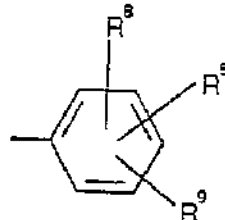
R^3 представляє фрагмент



R^6 представляє фрагмент



$(CH_2)_n$ - циклоалкіл, де циклоалкіл визначений як C_3-C_6 циклоалкіл, циклогексеніл або циклопентеніл, де X, R_a, R_b і R^{14} мають значення, визначені тут вище, і Ar' представляє



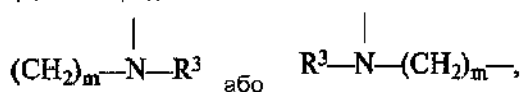
де R^5, R^8 і R^9 мають значення, визначені тут раніше

Найбільшу перевагу слід надати сполукам за формулою 1, в яких Y представляє $-(CH_2)_n$, і n представляє нуль або один, де фрагмент



представляє фенільне, заміщене фенільне,

тіофенове, фуранове, пірольне або піридинове кільце, A - B представляє

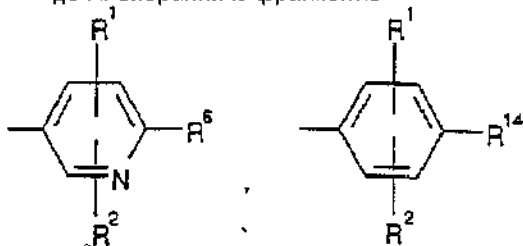


m представляє один, коли n представляє один, і m представляє два, коли n представляє нуль, D, E, F, R¹, R², R⁴, R⁵, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ мають значення, визначені вище,

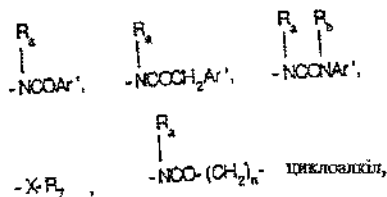
R³ представляє фрагмент



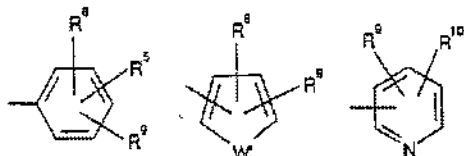
де Ar вибраний із фрагментів



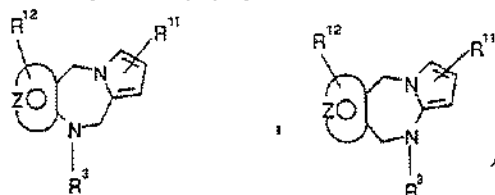
і R⁶ вибраний з групи



де Ar' вибраний з групи.



і R¹⁴, X, W', R_a, R_b і циклоалкіл є такими, як описано раніше. Особливу перевагу слід також надати сполукам за формулами



де фрагмент

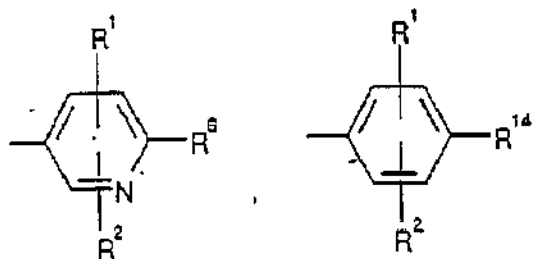


вибраний з фенільного, тіофенового, фуранового, пірольного або піридинового кільця,

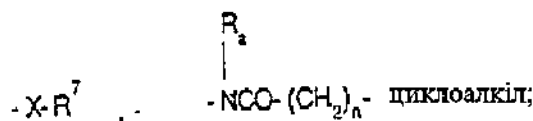
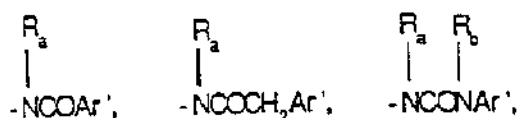
R³ представляє фрагмент



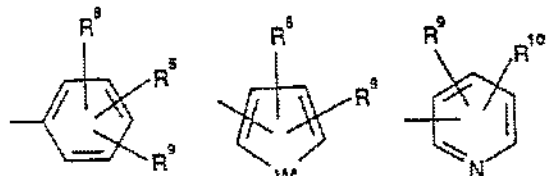
де Ar' вибраний із фрагментів



R⁶ представляє

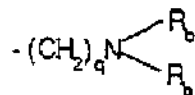


де Ar' вибраний з фрагментів



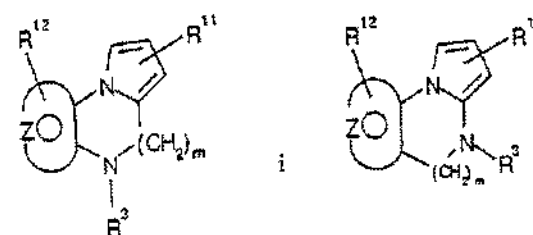
де X, R_a, R_b, R⁵, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁴, циклоалкіл і W мають описані раніше значення,

R¹¹ вибрано з водню, галогену, (C₁-C₃) нижчого алкілу, гідрокси,



-CHO, і (C₁-C₃) нижчого алкокси, і R¹² вибрано з водню, (C₁-C₃) нижчого алкілу, галогену і (C₁-C₃) нижчого алкокси

Особливу перевагу слід також надати сполукам за формулами

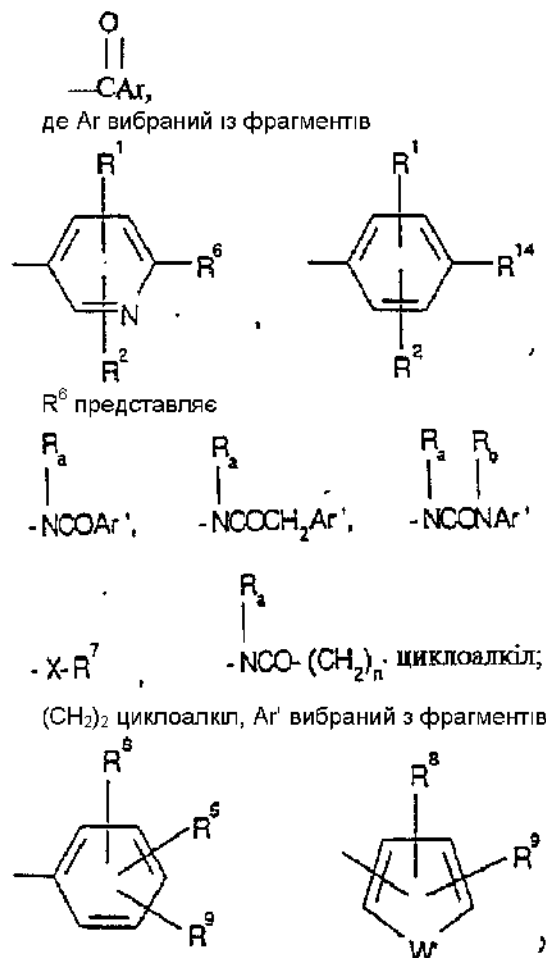


де m представляє один або два, фрагмент

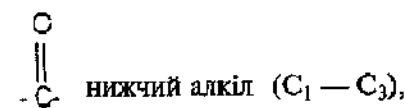
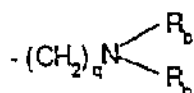


вибраний з фенільного, тіофенового, фуранового, пірольного або піридинового кільця,

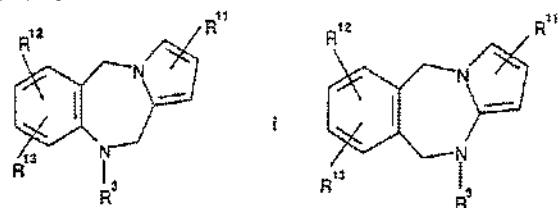
R³ представляє фрагмент



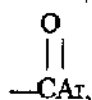
де X, R_a , R_b , R^5 , R^6 , R^8 , R^9 , R^{14} , циклоалкіл і W' мають описані раніше значення,
 R^{11} вибрано з водню, галогену, (C_1-C_3) нижчого алкілу, пірокси,



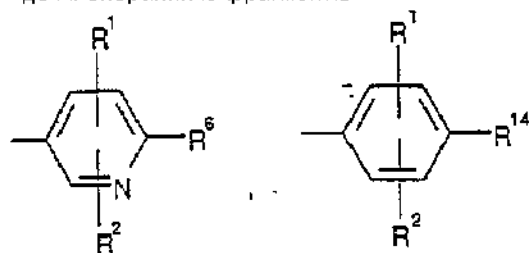
$-CHO$, і (C_1-C_3) нижчого алкокси, і
 R^{12} вибрано з водню, (C_1-C_3) нижчого алкілу, галогену і (C_1-C_3) нижчого алкокси
 Найбільшу перевагу слід надати сполукам за формулами



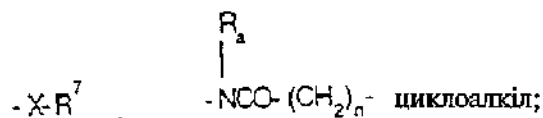
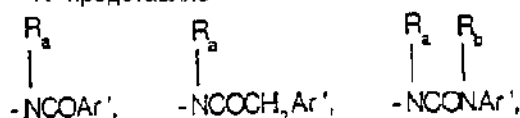
R^3 представляє фрагмент



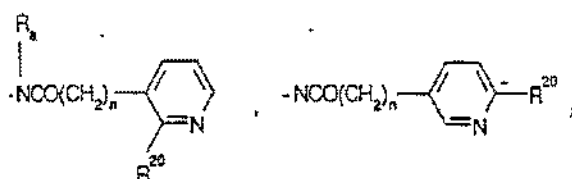
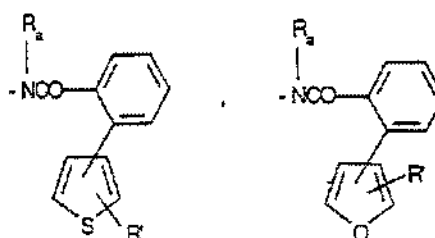
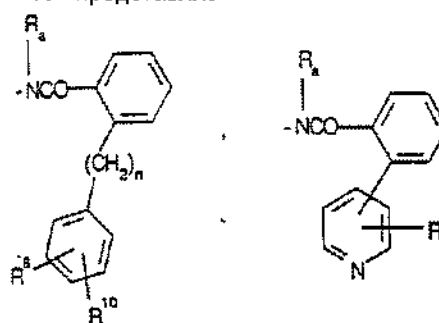
де Ar вибраний із фрагментів



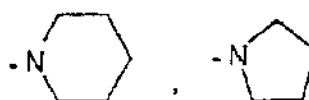
R^6 представляє



R^{14} представляє

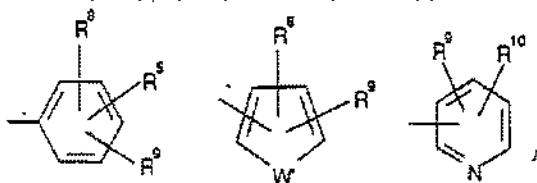


де n представляє 0 або 1, R_a представляє водень, $-CH_3$ або $-C_2H_5$, R' представляє водень, (C_1-C_3) нижчий алкіл, (C_1-C_3) нижчий алкокси або галоген, R^{20} представляє водень, галоген, (C_1-C_3) нижчий алкіл, (C_1-C_3) нижчий алкокси, NH_2 , $-NH(C_1-C_3)$ нижчий алкіл, $-N-[(C_1-C_3) \text{ нижчий алкіл}]_2$,

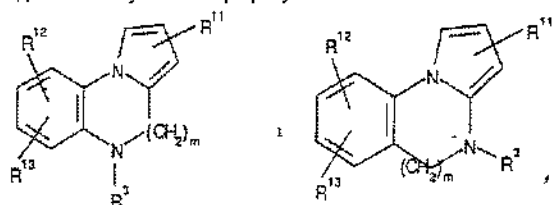


де циклоалкіл визначений як C_3-C_6 циклоалкіл, циклогексаніл або циклопентеніл, R_b , представляє водень, R_a , незалежно вибраний з водню, $-CH_3$, -

C_2H_5 або $-(CH_2)_qN(CH_3)_2$, Ar' вибрано з фрагментів



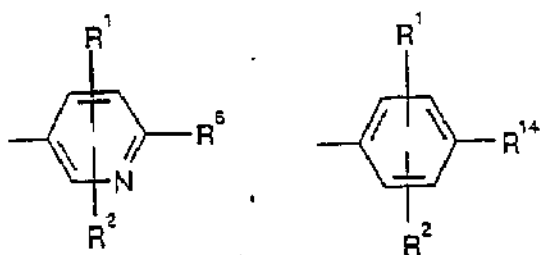
де q , X , R_a , R_b , R^5 , R^6 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} і W' мають описані раніше значення, R^{12} і R^{13} вибрані незалежно з водню, (C_1-C_3) нижчого алкілу, галогену, аміну, (C_1-C_3) нижчого алкокси або (C_1-C_3) нижчого алкіламіно. Особливу перевагу слід також надати сполукам за формулами



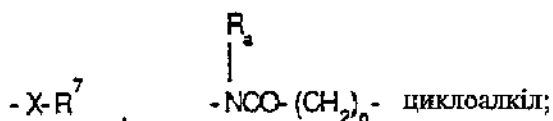
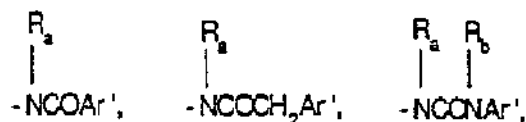
де m представляє один або два,
 R^3 представляє фрагмент



де Ar вибраний із фрагментів

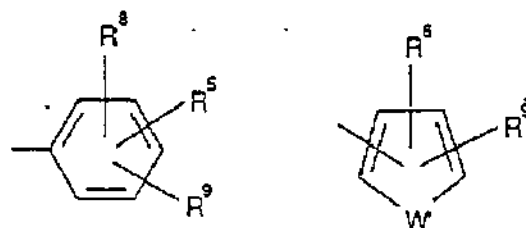


R^6 представляє



де циклоалкіл визначений як C_3-C_6 циклоалкіл,

циклогексаніл або циклопентеніл, R_b , представляє водень, R_a , незалежно вибраний з водню, $-CH_3$, $-C_2H_5$ або $-(CH_2)_qN(CH_3)_2$ і Ar' вибрано з фрагментів

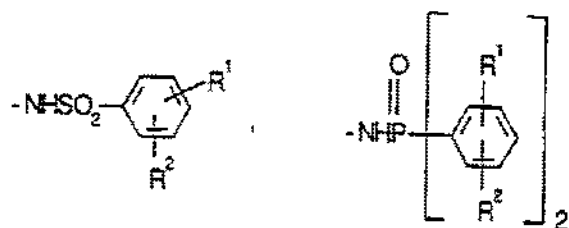
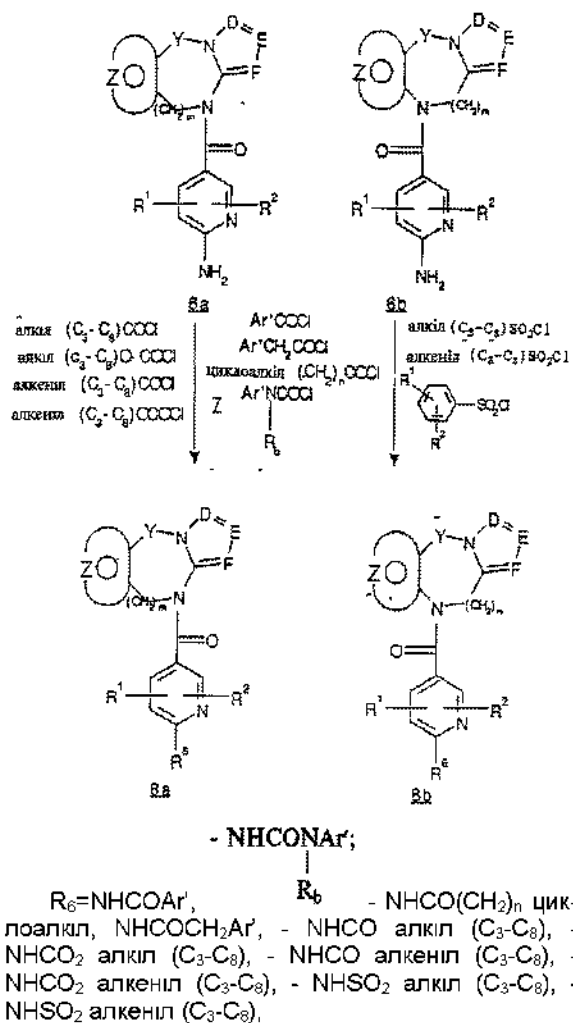
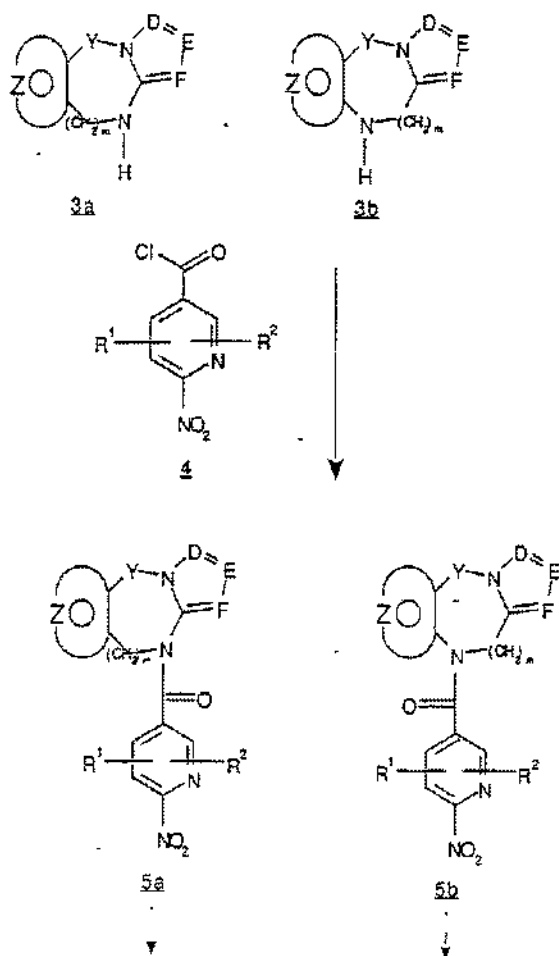


де q , X , R_a , R_b , R^5 , R^6 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} і W' мають описані тут раніше значення,

R^{12} і R^{13} вибрані незалежно з водню, (C_1-C_3) нижчого алкілу, галогену, аміну, (C_1-C_3) нижчого алкокси або (C_1-C_3) нижчого алкіламіно

Сполуки згідно з даним винаходом можуть бути одержані, як показано на Схемі 1, за допомогою реакції трициклічних похідних за формулами 3a і 3b з заміщеним або незаміщеним 6-нітропіридин-3-карбонілхлоридом 4, з одержанням проміжних сполук 5a і 5b. Відновлення нітрогрупи в проміжних сполуках 5a і 5b дає 6-амінопіридинові похідні 6a і 6b. Відновлення нітрогрупи в проміжних сполуках 5a і 5b може здійснюватись в умовах каталітичного відновлення (водень-Pd/C, Pd/C-гідрозин-етанол) або в умовах хімічного відновлення ($SnCl_2$ -етанол, Zn -оцтова кислота $TiCl_3$) і споріднених умовах відновлення, відомих в техніці для перетворення нітрогрупи в аміногрупу. Умови для перетворення нітрогрупи в аміногрупу вибираються з урахуванням сумісності із збереженням інших функціональних груп в молекулі.

Реакція сполук за формулами 6a і 6b з ароматичними хлоридом або спорідненими активованими арилкарбоновими кислотами в розчинниках, таких, як хлороформ, дихлорметан, діоксан, тетрагідрофур, толуол і аналогічні, в присутності третинної основи, такої, як триетиламін і діізопропілетиламін або піридин або аналогічні, дає сполуки 8a і 8b, які є антагоністами вазопресину



Реакція трициклічних похідних за формулами 6a і 6b або з карбамільною похідною 9 або ізоціанатною похідною 10 дає сполуки (Схема 2) за формулами 11a і 11b, які є антагоністами вазопресину за формулою 1, де R₆ представляє

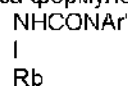
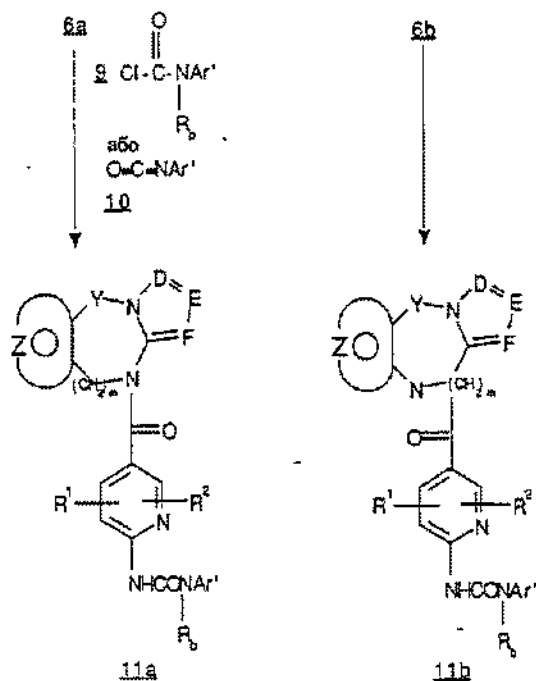
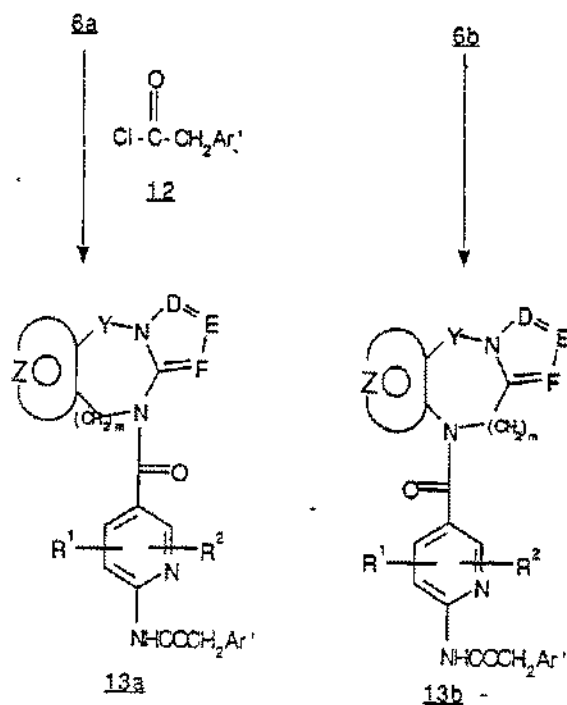


Схема 2

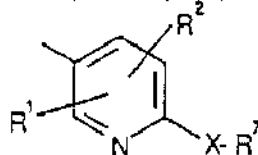


Реакція трициклічних похідних за формулами 6a і 6b або з арилоцтовими кислотами, активованими в вигляді хлорангідридів кислот 12, ангідридів, змішаних ангідридів або активованих відомими активуючими агентами, дає сполуки за формулами 13a і 13b (схема 3)

Схема 3

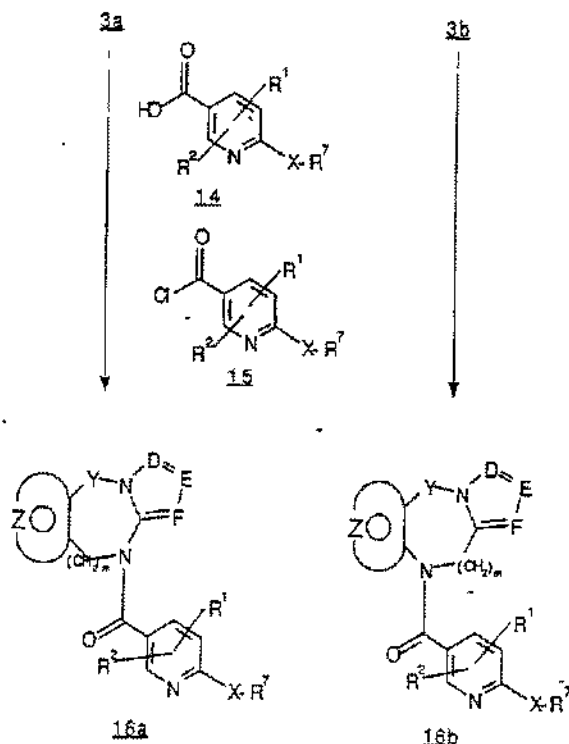


Сполуки за формулою 1, в якій Y, A - B, Z, R¹, R² і R³ мають значення, визначені вище, і Ar фрагмент радикалу R³ (-COAr) представляє

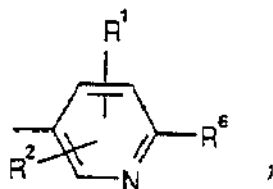


можуть одержуватись, як показано на Схемі 4, за допомогою реакції активованого складного ефіру піридин-3-карбонової кислоти 14 з трициклічними похідними 3a і 3b. Піридин-3-карбонові кислоти 14 можуть активуватись за допомогою одержання ангідриду, змішаного ангідриду або реакції з діетилянфосфонатом, N,N-карбондидімідазолом або спорідненими пептидними реагентами сполучення. Альтернативно, хлорангідридокислотні похідні 15 можуть одержуватись з похідних кислот 14 і оксалілхлориду або тонілхлориду в інертному розчиннику. Розчинник видаляється, і дана похідна піддається взаємодії із сполукою 3a або 3b при 0°C-25°C в дихлорметані в якості розчинника і з третинним аміном, таким, як триетиламін, в якості основи. Активуючий реагент для піридин-3-карбонових кислот 14 вибирається із урахуванням його сумісності з іншими групами-замісниками і реакційноздатності активованої похідної стосовно трициклічних похідних 3a і 3b для одержання антагоністів вазодепресину 16a і 16b.

Схема 4



Альтернативно сполуки за формулою 1, в якій Y, A - B, Z, R¹, R² і R³ мають значення, визначені вище, і Ar фрагмент радикалу R³ (-COAr) представляє



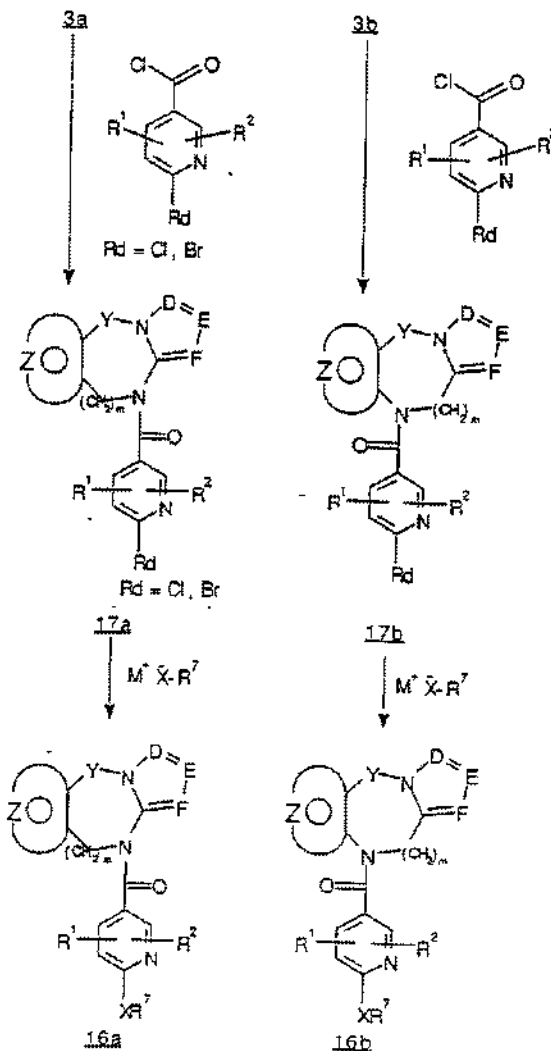
в якій R⁶ представляє фрагмент -X-R⁷, і X представляє S, NH, NCH₃,

можуть одержуватись, як показано на Схемі 5, за допомогою перетворення спочатку трициклічних похідних $3a$ і $3b$ в проміжні сполуки $17a$ і $17b$ а потім взаємодії цих проміжних сполук з аніонами калію, натрію або літію (R⁷-X⁻) з одержанням продуктів $16a$ і $16b$. Символ M⁺ представляє катіон металу, який одержують при реакції сполуки HXR⁷ з гідридом металу (гідридом натрію або калію, наприклад) або LDA, н-бутил-літєм, біс(триметилсіліл)амідом літію і аналогічними

Реакція проміжних сполук $17a$ і $17b$ з фрагментами R⁷-NH₂ і R⁷NHCH₃ може також здійснюватись

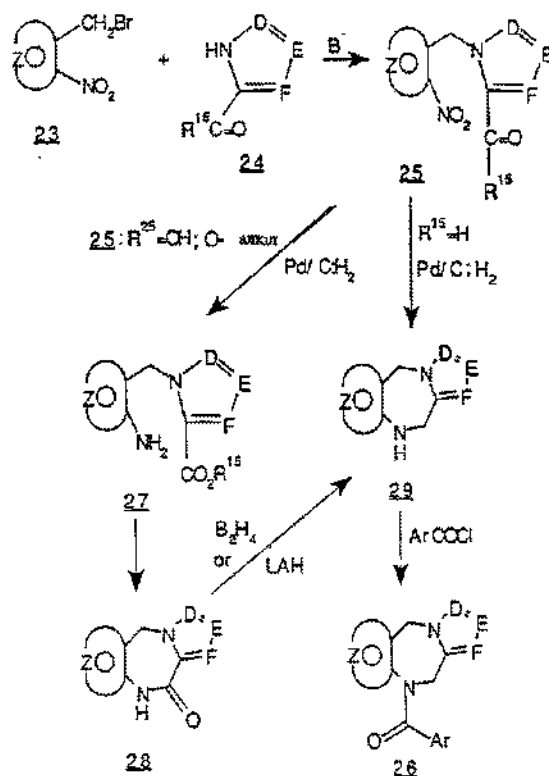
без початкового утворення відповідних аніонів. Так, нагрівання проміжних сполук $17a$ і $17b$ з надлишком R⁷-NH₂ або R⁷NHCH₃ в інертному розчиннику або без розчинника дає продукти $16a$ і $16b$ в яких X представляє NH або NCH₃.

Схема 5



Альтернативно проміжні сполуки $17a$ і $17b$ можуть перетворюватись в більш реакційноздатні фторидні похідні $18a$ і $18b$ як показано на Схемі 6. Реакція фторидних похідних $18a$ і $18b$ з амінами NH₂ R⁷ і CH₃NR⁷ дає 6-амінонікотинільні похідні $19a$ і $19b$.

Схема 8



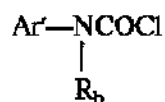
Вихідні матеріали 3a і 3b за попередніми схемами 1-7 можуть бути одержані наступним чином. У відповідності до схеми 8 алкілювання гетероциклів структурного типу 24 алкіл чим агентом, таким, як 23, дає проміжні сполуки 25. Гетероцикл 24 може містити альфа-карбоксальдегідну функцію (групу) або альфа-карбоновокислотну і/або складноєфирну функцію, як показано на схемі 8. Якщо проміжні сполуки 25 ($R^{15}=H$) містить альфа-карбоксальдегідну групу, гідрування паладієм-на-вуглєці дає відновлення і замикання кільця в одну стадію, даючи сполуку 29.

В похідних 25, в яких R^{15} представляє альфа-карбоновокислотну і/або альфа-карбоновоскладноєфирну функцію, проміжна амінокислотна похідна 27 спочатку виділяється, а потім замикається кільце. Замикання кільця похід-

них 27 може здійснюватись за допомогою нагрівання або активування кислотної функції (27 $R^{15}=H$) для замикання кільця. Циклічні лактами 28 зручно відновлюються дибораном або літійалюмініїдгидридом, даючи проміжні сполуки 29. Реакція трициклічних похідних 29 з ароматичними карбонілхлоридами ($ArCOCl$), де Ar має значення, визначені вище, дає діазепіни 26.

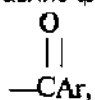
Трициклічні похідні структурного типу 36 можуть одержуватись, як показано на Схемі 9. Формілювання сполуки 32 в умовах, відомих з літератури, таких, як формілювання Вілсмайєра, дає проміжні сполуки 35, які при відновленні і замиканні кільця дають трициклічні сполуки 37.

Якщо кільце, яке містить символ Z, є заміщеним або незаміщеним фенільною групою, то дана процедура дає 4,5-дигідропіроло[1,2-a]хіноксаліни 36. Дані похідні 36 і 37 можуть піддаватись реакції з ароматичними карбонілхлоридами ($ArCOCl$), де Ar має значення, визначені вище, або із заміщеним чи незаміщеним 6-нітропіридин-3-карбонілхлоридом або з сполукою, яка захищає азот, такою, як бензилоксикарбонілхлорид, даючи сполуки 38 і 39. Сполуки 38 і 39 можуть піддаватись реакції з хлором, бромом або галогенуючими реагентами, такими, як N-хлорсукцинїмід, N-бромсукцинїмід і аналогічні, даючи сполуки 40 і 41, в яких R^{17} представляє атом галогену. Похідні 38 і 39 можуть формілюватись і ацетилуватись, даючи продукти 40 і 41, в яких R^{17} представляє CHO або $COCH_3$ групу. Галогенування, формілювання і ацетилування похідних 36 дає 1-заміщені 4,5-дигідропіроло[1,2-a]хіноксаліни. Похідні 38, 39, 40 і 41, в яких R^{17} представляє заміщену або незаміщену 6-нітро-3-піридинілкарбонільну групу, відновлюються, даючи 6-аміно-3-піридинілкарбонільні похідні 42d і 43d, які піддаються реакції з реагентами $Ar'CH_2COCl$, $Ar'OOC$ або

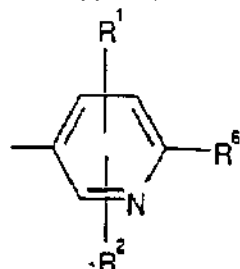


де Ar' і R_b мають значення, визначені тут раніше, даючи діазепіни 44 і 45.

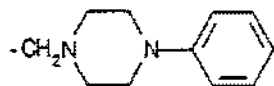
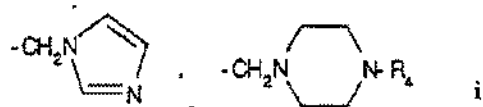
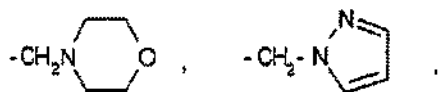
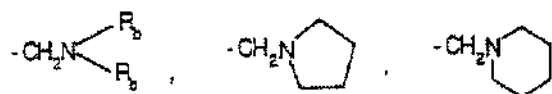
ставляє фрагмент



і Ar група представляє фрагмент



і R^6 , R_a , R_b , y , R^1 , R^2 , Z і Y мають значення, визначені раніше, і де R^{11} вибрано з фрагментів



можуть синтезуватись так, як показано на Схемі 10

Трициклічні піролодіазепіни 46 і 47 піддаються реакції з відповідними амінами в присутності формальдегду, даючи амінометиленові похідні 48 і 49. Реакція може здійснюватись з водним формальдегідом або його еквівалентом в присутності відповідного аміну в нижчому алканолі при кімнатній температурі або переважно при температурах 50°C – 100°C . Амінометиленові похідні 48 і 49 можуть перетворюватись в гідрохлоридні солі або солі янтарної і малеїнової кислоти, а також в інші фармацевтичне прийнятні солі кислот.

Схема 10

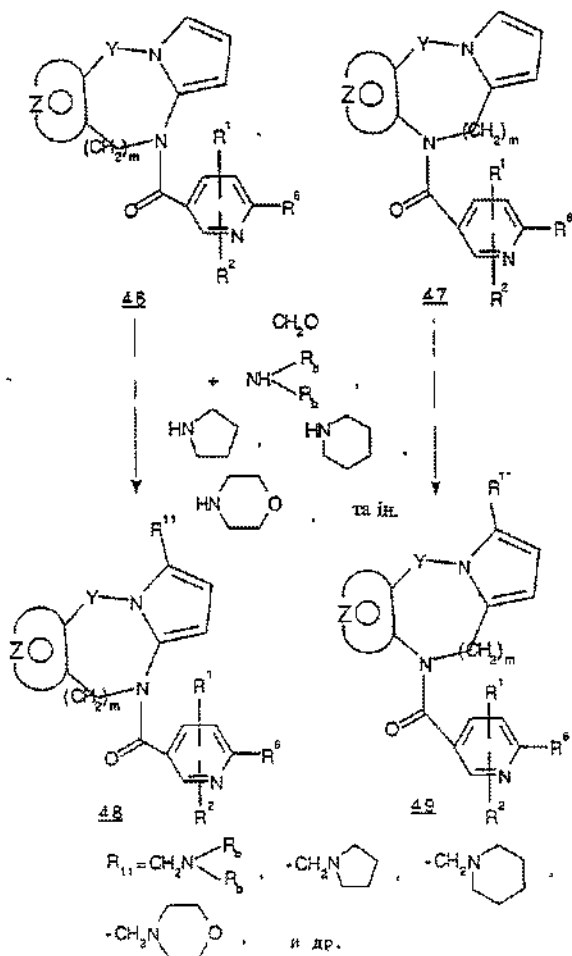


СХЕМА 11

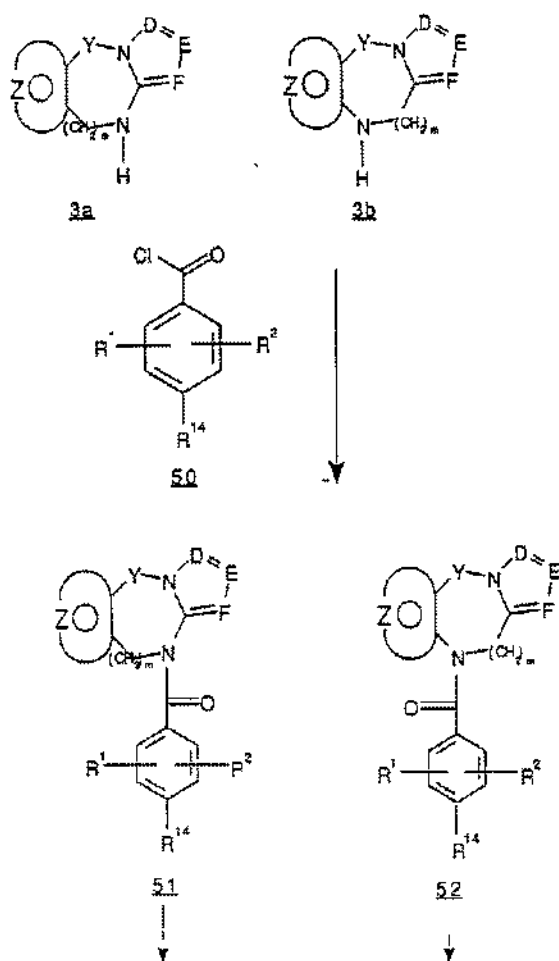
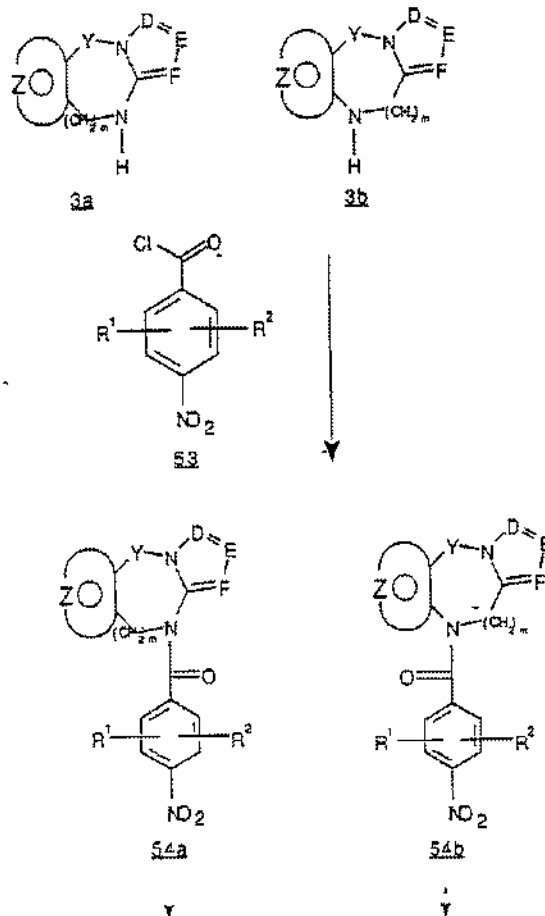
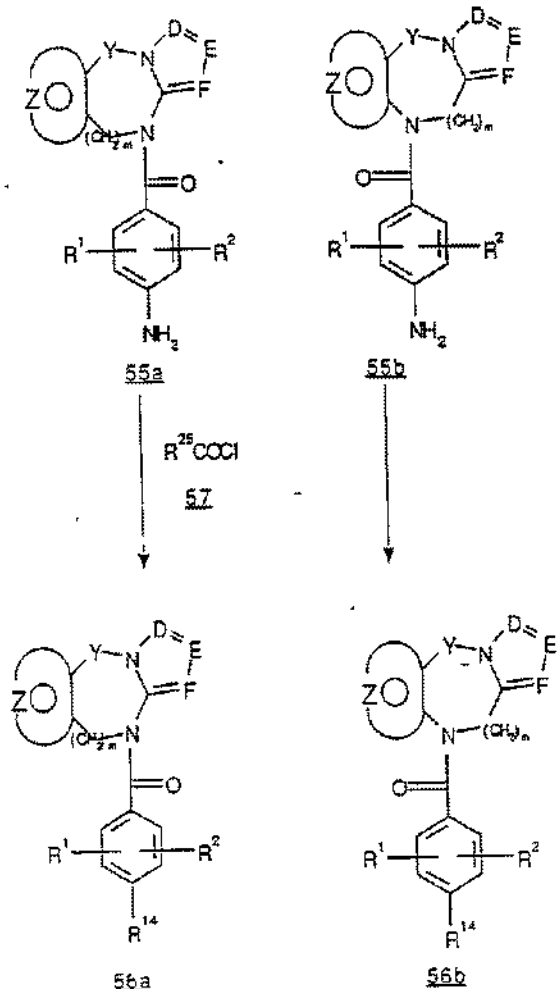


СХЕМА 12



Як показано на схемі 11, реакція трициклічних похідних за формулами **3a** і **3b** з заміщеними і незаміщеними арилкарбонільхлоридами **50**, в яких R^1 , R^2 і R^{14} мають значення, визначені вище, дає сполуки **51** і **52**, які є антагоністами вазопресину

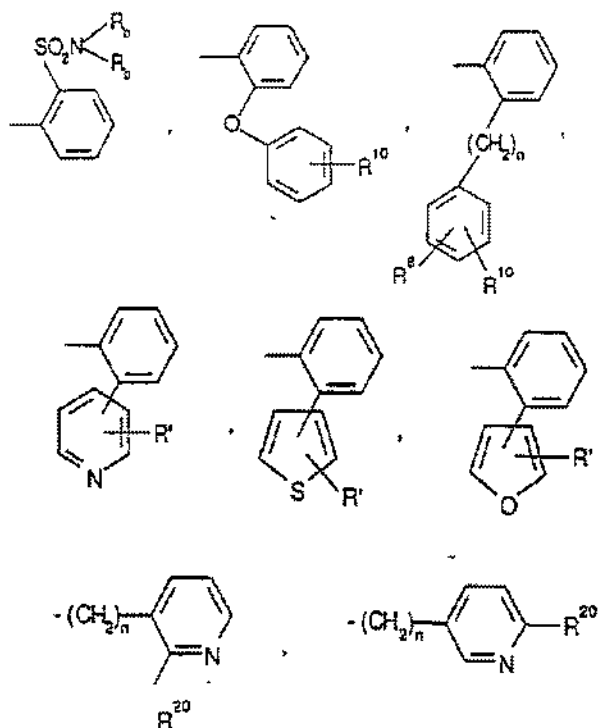
Схема 12 (продовження)



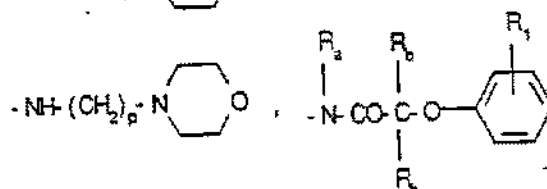
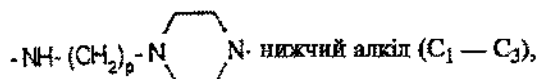
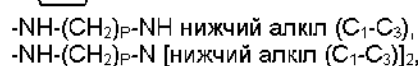
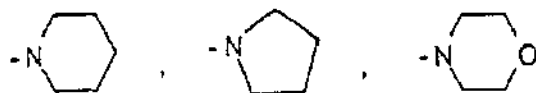
Реакція трициклічних похідних за формулами 3a і 3b з заміщенням або незаміщенням фенолкарбонілхлоридом 53 дає проміжні сполуки 54a і 54b. Відновлення нітрогрупи в проміжних сполуках 54a і 54b може здійснюватись в умовах каталітичного відновлення (водень-Pd/C, Pd/C-гідразин-етанол), або в умовах хімічного відновлення (SnCl₂-етанол, Zn-оцтова кислота TiCl₃) в відповідних умовах відновлення, відомих в техніці для перетворення нітрогрупи в аміногрупу. Умови для перетворення нітрогрупи в аміногрупу вибираються на основі сумісності із збереженням інших функціональних груп в молекулі.

Реакція сполук за формулами 55a і 55b з хлорангідридами кислот, R²⁵COCl або спорідненими активованими карбоновими кислотами в розчинниках, таких, як хлороформ, дихлорметан, діоксан, тетрагідрофуран, толуол і аналогічні, в присутності третинної основи, такої, як триетиламін і диізопропітиламін або піридин і аналогічні, дає сполуки 56a і 56b, які є антагоністами вазопресину.

Хлорангідриди кислот R²⁵COCl є сполуками, в яких R²⁵ вибрано з групи



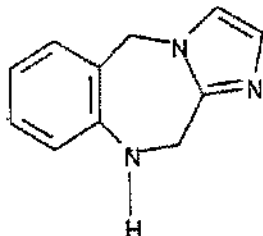
де n представляє 0 або 1, R₆ представляє водень, -CH₃ або -C₂H₅, R' представляє водень, (C₁-C₃) нижчий алкіл, (C₁-C₃) нижчий алкокси, або галоген, R²⁰ представляє водень, галоген, (C₁-C₃) нижчий алкіл, (C₁-C₃) нижчий алкокси, NH₂, -NH(C₁-C₃) нижчий алкіл, -N-[(C₁-C₃) нижчий алкіл]₂,



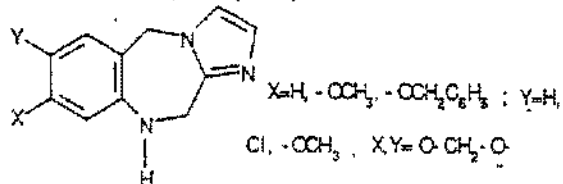
Одержання деяких трициклічних діазепінів, корисних для вихідних речовин для синтезу сполук згідно з даним винаходом, показано на Схемах 8 і 9. Інші трициклічні діазепіни одержуються за допомогою прийомів та способів, відомих в техніці, або за допомогою процедур, описаних для синтезу конкретних відомих трициклічних діазепінів Ці

діазепінові кільцеві системи, які розглядатимуться нижче, якщо піддаються дві умов, показаних на Схемах 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9 і 10, дають сполуки згідно з даним винаходом

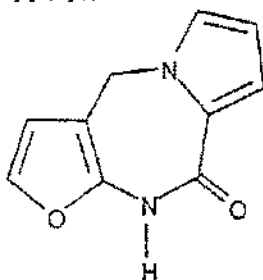
Трициклічна кільцева система, 10-11-дигідро-5Н-імідазо[2,1-с][1,4]бензодіазепін,



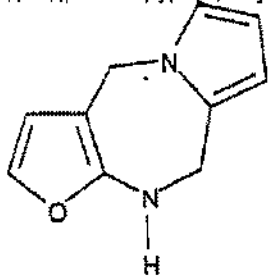
описується авторами G Stefancich, R Silvestri and M Artico, *J Het Chem* 30, 529 (1993), заміщення кільця на тій же кільцевій системі описується G Stefancich, M Artico, F Carelli, R Silvestri, G deFeo, G, Mazzanti, I Durando, M Palmery, *IL Farmaco Ed Sc* 40, 429 (1985)



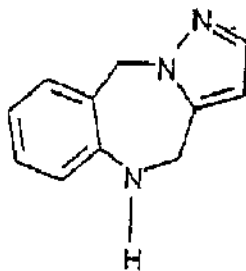
Синтез 9,10-дигідро-4Н-фуоро[2,3-е]піроло[1,2-а] [1,4] діазепін-9-она



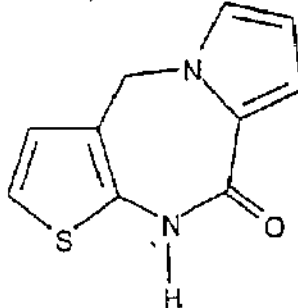
повідомляється F Povazunec, B Decroix and J Morel, *J Het Chem* 29, 1507 (1992), і він відновлюється, даючи трициклічний гетероцикл 9,10-дигідро-4Н-фуоро[2,3-е]піроло[1,2-а] [1,4] діазепін



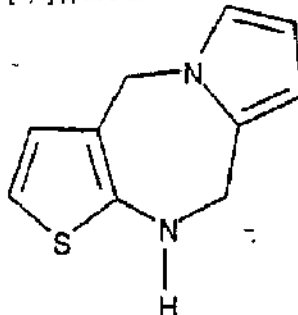
Трициклічна 5,10-дигідро-4Н-піразоло[5,1-с] [1,4] бензодіазепінова кільцева система описується L Cecchi and G Filacchioni, *J Het Chem*, 20, 871 (1983),



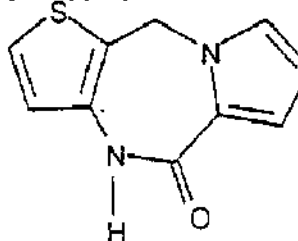
Синтез 9-оксо-9,10-дигідро-4Н-піроло[1,2-а] тієно [2,3-е] [1,4] діазепіну описується A Daich and Decroix, *Dull Soc Chm Fr* 129 360 (1992),



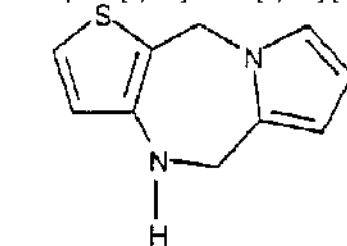
і він відновлюється бор-диметилсульфідом, даючи 9,10-дигідро-4Н-піроло[1,2-а] тієно [2,3-е] [1,4] діазепін



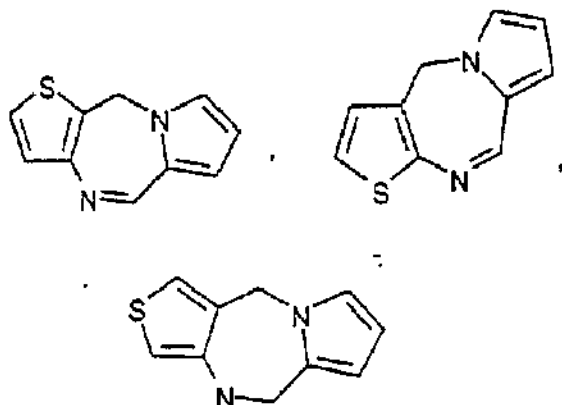
Авторами A Daich and B Decroix описується також 5-оксо-4,5-дигідро-4Н-піроло[1,2-а] тієно [3,2-е] [1,4] діазепін



який також відновлюється, даючи 4,10-дигідро-5Н-піроло[1,2-а] тієно [3,2-е] [1,4] діазепін

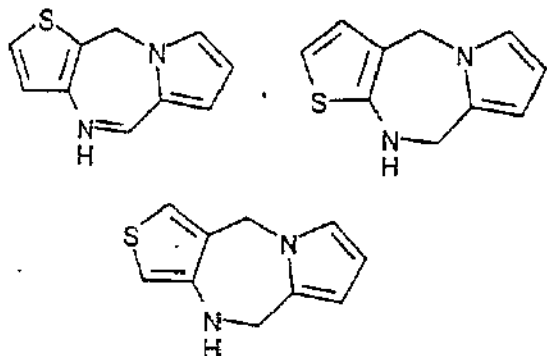


Авторами B Decroix and J Morel, *J Het Chem*, 28, 81 (1991) описується 5Н-піроло[1,2-а] тієно [3,2-е] [1,4] діазепін

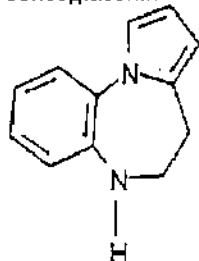


і 4H-піроло[1,2-а] тієно [3,2-е] [1,4] діазепін 10H-піроло[1,2-а] тієно [3,4-е] [1,4] діазепін описують A Daich, J Morel and B Decroix, *J Heterocyclic Chem*, 31, 341 (1991)

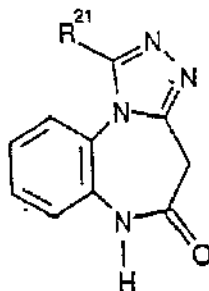
Відновлення з допомогою Pd/C або хімічне відновлення реагентами, такими, як ціаноборгідрід натрію і оцтова кислота, дає дигідро-трициклічні гетероцикли



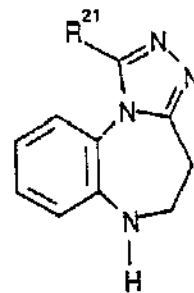
Синтез трициклічної 1,5-бензодіазепінової кільцевої системи, 6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-а] [1,5] бензодіазепіну описується авторами F Chimenti, S Vomero, R GiuUano and M Artico, *IL Farmaco Ed. Sc.*, 32, 339 (1977) Огляд анельованих 1,5-бензодіазепінів, які містять п'яти-шестичленні кільця, наводиться авторами A Chimirri, R Gitto, S Grasso, A M Monforte, G Romeo and M Zappala, *Heterocycles* 36, No 3, 604 (1993), і вони описують кільцеву систему 6,7-дигідро-5H-піроло[1,2-а] [1,5] бензодіазепін



Одержання 5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а] [1,5] бензодіазепін-5-онів з 1,2-дигідро-3H-диметиламіно-1,5-бензодіазепш-2-онів описано M DiBroccio, G Roma, G Grossi, M Ghia, and F Mattioli, *Eur J Med Chem* 26, 489 (1991) Відновлення 5,6-дигідро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а] [1,5] бензодіазепін-5-онів дибораном або піридом літєю дає трициклічні 5,6-дигідропохідні



$R^{21} = H, CH_3$



Сполуки за даним винаходом і їх отримання можна зрозуміти ще і за допомогою наведених нижче прикладів, які не мають обмежувального характеру

Приклад-посилання 1

1-(2-нітроФеніл)-1H-пірол-2-карбоксальдегід

До розчину 3,76г 1-(2-нітрофеніл)піролу в 20мл N,N-диметилформаміду при 0°C додається краплями при перемішуванні 3 мл хлорокису фосфору. Перемішування продовжується протягом 30 хвилин, і реакційна суміш нагрівається при 90°C протягом 1 години. Після охолодження до кімнатної температури суміш обробляється подрібненим льодом, і величина pH доводиться до 12 за допомогою 32 норм. гідроксиду натрію. Суспензія, яку одержують в результаті, фільтрується, промивається водою і сушиться, даючи 581г бажаного продукту в вигляді світло-жовтої твердої речовини, т пл 119-122°C

Приклад-посилання 2

4-5-дигідро-піроло[1,2-а]-хіноксалін

До розчину 1,0г 1-(2-нітрофеніл)-1H-пірол-2-карбоксальдегіду в 40мл етилового спирту і 40мл етилацетату в атмосфері аргону додається 40 мг 10% Pd/C. Суміш пдрється при 40фунт/кв дюйм (2812кг/кв см) протягом 2 годин і фільтрується через діатомову землю. Фільтрат концентрується в вакуумі до залишку, який розчиняється в ефірі і обробляється гексанами, даючи 0.35г бажаного продукту в вигляді бежевої твердої речовини, т пл 108-110°C

Приклад-посилання 3

N-(2-нітробензоіл)піроло-2-карбоксальдегід

До охолодженого за допомогою льодяної ванни розчину 5.8г 2-піролкарбоксальдегіду в 40мл тетрагідрофурану додається 2.4г 60% піриду натрію в мінеральному маслі. Температура підвищується до 40°C. Після перемішування протягом 20 хвилин краплями протягом 20 хвилин додається розчин 11.0г 2-нітробензоїлхлориду в 20мл тетрагідрофурану після перемішування на холоді протягом 45 хвилин реакційна суміш виливається в льодяну воду і ефір, а потім фільтрується. Осад на фільтрі промивається додатковим ефіром. Двох-фазний фільтрат відділяється, і ефірний шар сушиться і концентрується в вакуумі, даючи 10г залишку в вигляді темного сиропу, який протирається з етанолом, даючи кристали, які збираються фільтруванням, промиваються ефіром, а потім сушаться, даючи 3.2г твердої речовини, т пл 95-99°C

Приклад-посилання 4

10 11-дигідро-5Н-піроло[2 1-е] [1 4]-бензодіазепін-5-он

Суміш 1 5г N-(2-нітробензоіл)-пірол-2-карбоксальдегіду в 50мл етилацетату, 2 краплі концентрованої НСІ і 0 3г 10% Pd/C струшується в апараті Парра під тиском водню протягом 1 75 годин Суміш фільтрується, додається 0 4 г 10% Pd/C, і суміш струшується в апараті Парра під тиском водню протягом 2 годин Реакційна суміш фільтрується через діатомову землю, і фільтрат концентрується в вакуумі, даючи 1 0 жовтого масла Залишок очищується на пластинках для тонкошарової хроматографії за допомогою елювання сумішшю 4 1 етилацетат гексан, даючи 107мг бажаного продукту в вигляді маслянистої твердої речовини

Приклад-посилання 5

1-(2-нітробензил)-2-піролкарбоксальдегід

До 5 56г 60% гідриду натрію в мінеральному маслі, промитому тричі гексаном, додається 300мл N,N-диметилформаміду в атмосфері аргону Реакційна суміш охолоджується на льодяній бані, і повільно додається 13 2г пірол-2-карбоксальдегіду Реакційна суміш повністю стає розчином і перемішується протягом додаткових 10 хвилин При перемішуванні повільно додається 30 0г 2-нітробензилформіду Після закінчення додавання реакційна суміш перемішується протягом 30 хвилин, льодяна баня прибирається, і реакційна суміш перемішується при кімнатній температурі протягом 24 годин N,N-диметилформамід концентрується в вакуумі, даючи залишок, який перемішується з льодяною водою протягом 1 години Одержана в результаті тверда речовина збирається, сушиться на повітрі, потім сушиться в вакуумі, даючи 30 64г бажаного продукту в вигляді рудувато-коричневої твердої речовини, т пл 128-132°C

Приклад-посилання 6

10 11-дигідро-5Н-піроло[2Л-с] [1 4]-бензодіазепін

Суміш 30 6г 1-(нітробензил)-2-піролкарбоксальдегіду і 3 06г 10% Pd/C в 400мл етилацетату і 400мл етилового спирту підрується протягом 18 годин Реакційна суміш фільтрується через діатомову землю, і фільтрат обробляється активованим вуглем і фільтрується через діатомову землю Фільтрат концентрується в вакуумі, даючи залишок, який розчиняється в метиленхлориді, що містить етиловий спирт Розчин пропускається через шар силікагелю, і шар промивається 7 1 гексан-етилацетатним розчином, даючи 16 31г мг бажаного продукту в вигляді твердої речовини, т пл 145-148°C

Приклад-посилання 7

3-метилбензо[б]тіофен-2-ацетилхлорид

Суміш 2,0г 3-метилбензо[б]тіофен-2-оцтової кислоти і 19 4мл тіонілхлориду нагрівається в умовах дефлегмації протягом 1 години Леткі речовини випарюються в вакуумі, даючи залишок, який концентрується з толуолу тричі і сушиться під вакуумом, даючи 2 25г бажаного продукту в вигляді залишку

Приклад-посилання 8

4-хлор-2-метоксибензоілхлорид

Розчин 2 0г 4-хлор-о-анісової кислоти в 22мл тіонілхлориду нагрівається в умовах дефлегмації

протягом 1 години Леткі речовини випарюються в вакуумі, даючи залишок, який концентрується з толуолу тричі і сушиться під вакуумом, даючи 2 0г бажаного продукту в вигляді залишку

Приклад-посилання 9

2-(трифторметил)бензоілхлорид

Розчин 2 0г о-трифторметилбензойної кислоти в 21мл тіонілхлориду нагрівається в умовах дефлегмації протягом 1 години Леткі речовини випарюються в вакуумі, даючи залишок, який концентрується з толуолу тричі і сушиться під вакуумом, даючи 2 1г бажаного продукту в вигляді залишку

Приклад-посилання 10

2-метилфенілацетилхлорид

Розчин 2 0г о-толуолоцтової кислоти в 27мл тіонілхлориду нагрівається в умовах дефлегмації протягом 1 години Леткі речовини випарюються в вакуумі, даючи залишок, який концентрується з толуолу тричі і сушиться під вакуумом, даючи 2 1г бажаного продукту в вигляді світло-коричневого масла

Приклад-посилання 11

3-метил-4-нітро-бензоїлхлорид

Розчин 1 81г 3-метил-4-нітробензойної кислоти і 1 25г тіонілхлориду в 75мл хлороформу нагріваються в умовах дефлегмації в атмосфері аргону протягом 48 годин Леткі речовини випарюються в вакуумі до залишка, який випарюється кілька разів в вакуумі з толуолом Залишок частково розчиняється в метиленхлориді і фільтрується для вивільнення від твердих речовин, і фільтрат випарюється в вакуумі, даючи 1 47г бажаного хлорангідриду кислоти

Приклад-посилання 5

1-(о-нітробензил)-імідазол-карбоксальдегід

2 0 порція гідриду натрію (60% в маслі) промивається тричі пентаном До залишку додається 110мл N,N-диметилформаміду в атмосфері аргону При перемішуванні і зовнішньому охолодженні додається 4,80г 2-імідазолкарбоксальдегіду, і охолоджувальна баня прибирається Слабке нагрівання ззовні дає в результаті жовтий розчин Реакційна суміш охолоджується на льоду, і додається 10 8г 2-нітробензилброміду Реакційна суміш перемішується при 0°C протягом 18 годин Леткі речовини видаляються, даючи залишок, який перемішується з льодяною водою, фільтрується, а осад на фільтрі добре промивається водою і сушиться з відсосом, даючи 10 9г бажаного продукту в вигляді твердої речовини, т пл 141-144°C МН+ 232

Приклад-посилання 13

10 11-дигідро-5Н-імідазо [2 1-е] [1 4]-бензодіазепін

5 0г зразок 1-(о-нітробензил)-імідазол-2-карбоксальдегіду розчиняється в 150мл гарячого етилового спирту, охолоджується до кімнатної температури і фільтрується До фільтрату додається 0 5г 10% Pd/C, і суміш підрується при 48фунт/кв дюйм (3 375кг/кв см) протягом 4 годин Додається додатково 0 5г 10% Pd/C, і підрування продовжується протягом 2 годин при 65фунт/кв дюйм (4 570кг/кв см) Суміш фільтрується через діатомову землю, і осад на фільтрі промивається етилацетатом Фільтрат випарюється в вакуумі до залишку, який розчиняється в метилен-

хлориді, обробляється активованим вугіллям, фільтрується через діатомову землю, і до фільтрату додається гексан при кипінні, даючи 1 86г бажаного продукту в вигляді кристалічної твердої речовини, т пл 164-170°C

Приклад-посилання 14

10 11-дигідро-5Н-імідазо [2 1-е] [1,4]-бензодіазепін

До суспензії 4 ммоль літйалюмінійгідриду в 20мл безводного тетрагідрфурану додається 1 ммоль розчин 10,11-дигідро-11-оксо-5Н-імідазо[2,1-с] [1,4]бензодіазепіну, і суміш нагрівається із зворотним холодильником протягом 24 годин і охолоджується до 0°C. До суміші додається краплями 0,12мл води і 6мл 1 норм, гідроокису натрію. Суміш екстрагується етилацетатом, і розчинник видаляється, даючи бажаний продукт в вигляді твердої речовини. Перекристалізація із суміші метиленхлорид-гексан дає кристали, т пл 164-170°C

Приклад-посилання 15

9 10-дигідро-4Н-фуро [2 3-е] піроло[1 2-а] [1 4]діазепін

До суспензії 4 ммоль літйалюмінійгідриду в 25мл безводного тетрагідрфурану додається 1 ммоль розчин 9,10-дигідро-4Н-фуро[2,3-е] піроло[1,2-а][1,4]діазепін-9-она. Суміш нагрівається із зворотним холодильником протягом 12 годин і залишається стояти на ніч. До суміші додається краплями 0 12мл води, а потім 6мл 1 норм, гідроокису натрію. Суміш екстрагується етилацетатом, і екстракт сушиться (сульфатом натрію). Леткі речовини видаляються в вакуумі, даючи бажаний продукт в вигляді твердої речовини.

Приклад-посилання 16

9 10-дигідро-4Н-фуро [2 3-е] піроло[1,2-а] [1 4]діазепін

Розчин 1 ммоль 4Н-фуро[2,3-е] піроло[1,2-а][1,4]діазепіну і 0 2г 10% Pd/C в 10мл етанолу підрується протягом 18 годин. Реакційна суміш фільтрується через діатомову землю, і фільтрат випаровується в вакуумі, даючи бажаний продукт в вигляді твердої речовини.

Приклад-посилання 17

9 10-дигідро-4Н-піроло [1 2-а] тієно [2 3-е] [1 4]діазепін

До суміші 7 0г 9,10-дигідро-4Н-піроло[1,2-а]тієно [2,3-е] [1,4]діазепіну в 25мл безводного тетрагідрофурану додається 9мл 10 молярного бор-диметилсульфіду в тетрагідрофурані. Суміш нагрівається із зворотним холодильником протягом 6 годин. Розчин охолоджується до кімнатної температури і краплями додається 25мл метанолу. Леткі речовини видаляються в вакуумі. До залишку додається 100мл 2 норм, гідроокису натрію. Суміш нагрівається із зворотним холодильником 5 годин і фільтрується. Тверда речовина екстрагується дихлорметаном, і екстракт промивається 2 норм, лимонною кислотою, водою і сушиться (сульфатом натрію). Розчинник видаляється, даючи тверду речовину.

Приклад-посилання 18

4 10-дигідро-5Н-піроло [1 2-а] тієно [3 2-е] [1 4]діазепін

До суспензії 7 0г 5-оксо-4,5-дигідропіроло[1,2-а]тієно [3,2-е] [1,4]діазепіну в 25мл безводного

тетрагідрофурану додається 9мл 10М боран-диметилсульфіду в тетрагідрофурані. Суміш нагрівається із зворотним холодильником протягом 6 годин. Розчин охолоджується до кімнатної температури і краплями додається 25мл метанолу. Леткі речовини видаляються під вакуумом. До залишку додається 100мл 2 норм, гідроокису натрію. Суміш нагрівається із зворотним холодильником протягом 5 годин і фільтрується. Тверда речовина екстрагується дихлорметаном, і екстракт промивається 2 норм, лимонною кислотою, водою і сушиться (сульфатом натрію). Розчинник видаляється, даючи тверду речовину.

Приклад-посилання 19

5 6-дигідро-4Н-Ц 2 4] триазоло [4 3-а] [ІЛбензодіазепін

До суміші 7 0г 5,6-дигідро-4Н-[1,2,4]триазоло [4,3-а][1,5]бензодіазепін-5-ону в 25мл тетрагідрофурану додається 9мл 10М боран-диметилсульфіду в тетрагідрофурані. Суміш нагрівається із зворотним холодильником протягом 6 годин, охолоджується і екстрагується дихлорметаном до кімнатної температури і краплями додається 25мл метанолу. Леткі речовини видаляються під вакуумом, і до залишку додається 100мл 2 норм, гідроокису натрію. Суміш нагрівається із зворотним холодильником 5 годин, охолоджується і екстрагується дихлорметаном. Екстракт промивається 2 норм, лимонною кислотою, водою і сушиться (сульфатом натрію). Розчинник видаляється під вакуумом, даючи тверду речовину. Тверда речовина очищується за допомогою хроматографії на силікагелі, даючи бажаний продукт.

Приклад-посилання 20

1-(2-нітрофеніл)У1Н-шроп-2-карбоксальдегід

Зразок 4 7г гідриду натрію (60% в маслі) промивається гексаном (в атмосфері аргону). До гідриду натрію додається 200мл сухого N,N-диметилформаміду, і суміш охолоджується до 0°C. До суміші невеликими порціями додається 10 11г проп-2-карбоксальдегіду. Суміш переміщується протягом 10 хвилин, і краплями додається 15 0г 1-фтор-2-нітробензолу. Після закінчення додавання суміш переміщується при кімнатній температурі протягом 16 годин, і суміш концентрується (65°C) в умовах високого вакууму. До залишку додається 400мл дихлорметану, і суміш промивається з 150мл (кожного) води, розсолу, і сушиться (сульфатом натрію). Розчинник видаляється в вакуумі, даючи жовту тверду речовину. Кристалізація з суміші етилацетат-гексан (9 1) дає 17 0г світло-жовтих кристалів, т пл 119-122°C

73

Приклад-посилання 21

4 10-дигідро-5Н-піроло [1 2-а] тієно [3 2-е] [1 4]діазепін

До охолодженої льодом суміші 2 1г проп-2-карбонової кислоти і 2 3г метил 3-амінотіофен-2-карбоксилату в 40мл сухого дихлорметану додається 4г N,N-дициклогексилкарбодіміду. Суміш переміщується при кімнатній температурі протягом 3 годин і фільтрується. Осад на фільтрі промивається дихлорметаном, а потім двічі екстрагується 60мл ацетону. Ацетоновий екстракт концентрується до сухого, даючи 0 8г твердої речовини, т пл 214-218°C. До суспензії попередньої сполуки

(1 19г) в 20мл сухого тетрагідрофурану додається 0 2г гідриду натрію (60 % в маслі) Після виділення водню суміш перемішується і нагрівається із зворотним холодильником протягом 4 5 годин, охолоджується і виливається в суміш води і льоду Тверда речовина, яка випала в осад, відфільтровується, і тверда речовина розтирається з петролейним ефіром (т кип 30-60°C), даючи 0,75г 4 10-дигідро-4 10-діоксо-5Н-піроло-[1,2-а]піно[3,2-е]-[1,4]діазепіну в вигляді твердої речовини, т пл 280-290°C Попередня сполука (0,362г) додається до охолодженого льодяною водою розчину 1М диборану в тетрагідрофурані Суміш перемішується при кімнатній температурі протягом 65 годин Розчин концентрується до сухого, і до залишку додається суміш льоду і води Суміш підкислюється HCl, перемішується, а потім підлжується твердим бікарбонатом натрію Суміш фільтрується, даючи 0 223г твердої речовини (піна), т пл 80-85°C

Приклад-посилання 22

10 11-дигідро-5Н-1 2,4-триазоло [3 4-с]

[1,4]бензодіазепін

Суміш 2 2г 2-ціаноліну, 2 0г метилбромацетату і 1 3г карбонату калію в 12мл сухого N,N-диметилформаміду нагрівається при 150-155°C протягом 40 хвилин Охолоджена суміш виливається в суміш води і льоду, і суміш фільтрується, даючи 2г метил[К-(2-ціанофеніл)аміно]ацетату в вигляді жовтої твердої речовини, т пл 70-78°C Попередня сполука (2 0г) додається до розчину 0 5г метилату натрію в 50мл метанолу Суміш струється в атмосфері водню з використанням каталізатора нікелю Ренея протягом 19 годин Суміш фільтрується через діатомову землю, і фільтрат випарюється До залишку додається вода, і суміш фільтрується, даючи 2,3,4,5-тетрагідро-1Н-1,4-бензодіазепін-3-ону в вигляді жовтої твердої речовини, т пл 167-170°C

Суміш попередньої сполуки (1 6г) і 0 84г п'яти-сірчастого фосфору в 10мл сухого (висушеного над КОН) піридину перемішується і нагрівається при 80-85°C протягом 15 хвилин Суміш виливається в воду і перемішується протягом 30 хвилин Фільтрування дає 1 0г 1,2,4,5-тетрагідро-3Н-1,4-бензодіазепін-3-іону в вигляді жовтої твердої речовини, т пл 150-153°C

Попередня сполука (0 5г) і 0 5г N-формілпдазину в 6мл сухого н-бутанолу нагрівається із зворотним холодильником протягом 16 годин, і розчинник видаляється Смолоподібний залишок розтирається з холодною водою, і суміш фільтрується Тверда речовина розтирається з ацетоном, даючи 0 19г жовтої речовини, т пл 232-237°C

Приклад-посилання 23

4 5-дигідро-6Н-[1 2 4] триазоло [4 3-а]

[1 5]бензодіазепін

Суміш 2,3,4,5-тетрагідро-1Н-1,5-бензодіазепін-2-іону (0 8г) і 0 80г N-формілпдазину в 8мл н-бутанолу перемішується і нагрівається із зворотним холодильником протягом 18 годин, і розчинник видаляється під вакуумом До залишку-твердої речовини додається льодяна вода, і суміш фільтрується, даючи 0 312г сірої твердої речовини, т пл 162-165°C

Приклад-посилання 24

4 5-дигідро-6Н-імідазо[1 2-а]

[1 5]бензодіазепін

Суміш 30г акрилової кислоти, 33г о-фенілпендіамшу нагрівається на паровій бані протягом 1 5 годин, і охолоджена чорна суміш розтирається з сумішшю під-вода Водна фаза декаптується, і до залишку додається лід і водний гідроксид амонію Суміш екстрагується дихлорметаном, і екстракт концентрується до сухого Залишок розтирається з чотирхлористим вуглецем і фільтрується Масляниста тверда речовина розтирається з невеликою кількістю етанолу, даючи 9 7г твердої речовини Розтирання твердої речовини з етилацетатом дає 2,3,4,5-тетрагідро-1Н-1,5-бензодіазепін-2-он в вигляді нечистої твердої речовини, т пл 75-107°C

Суміш попередньої сполуки (11 3г) і 5 9г п'яти-сірчастого фосфору в 70мл сухого піридину перемішується і нагрівається приблизно при 80°C протягом 20 хвилин Суміш виливається в воду, і суміш перемішується протягом 30 хвилин Фільтрування дає 8 6 г 2,3,4,5-тетрагідро-3Н-1,5-бензодіазепін-2-іону в вигляді твердої речовини, т пл 154-157°C

Суміш попередньої сполуки (0 70г), 1 0г аміноацетальдегіддиметілоацетату і 15мг моногідрату 4-метилбензосульфокислоти в 6мл сухого н-бутанолу нагрівається із зворотним холодильником протягом 4 годин, і розчинник видаляється під вакуумом Залишок нагрівається (в умовах дефлеції) з 10мл 3 норм, соляної кислоти протягом 55 хвилин До охолодженої суміші додається лід, і суміш підлжується твердим бікарбонатом натрію Суміш екстрагується дихлорметаном, і екстракт сушиться (сульфатом натрію) Розчинник видаляється, даючи оранжевий сироп, який затвердіває при стоянні Масляниста тверда речовина розтирається з ацетоном, даючи світло-жовту тверду речовину (0 185г), т пл 119-122°C

Приклад-посилання 25

1-(2-нітрофеніл)-2-піролоцтова кислота, метиловий ефір

До суміші 1 88г 1-(2-нітрофеніл)піролу, 4 80г етилдіоцетату і 2 22г FeSO₄ 7H₂O в 40мл диметилсульфоксиду, яка перемішується, додається краплями 10мл 30% перекису водню при зберіганні реакційної суміші при кімнатній температурі з допомогою холодної водяної ванни Суміш перемішується при кімнатній температурі протягом одного дня Додається додатково 2 4г етилдіоцетату, 1 1г FeSO₄ 7H₂O і 5мл 30% перекису водню, і суміш перемішується при кімнатній температурі протягом одного дня Суміш розводиться водою і екстрагується діетиловим ефіром Органічний екстракт промивається водою, розсопом і сушиться (сульфатом натрію) Розчинник видаляється, і залишок (2 12г) хроматографується в силікагелі сумішшю етилацетат-гексан (1 4) в якості розчинника, даючи 0 30 г продукту в вигляді коричневої смоли

Приклад-посилання 26

6 7-дигідро-5Н-піроло

[1 2-а]

[1 5]бензодіазепін-6-он

До розчину 0 8 ммоль складного етилового ефіру 1-(2-нітрофеніл)-2-піролоцтвової кислоти в

3мл етанолу додається дигідрат хлориду дво-валентного олова ($\text{SnCl}_2 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) в 2мл концентрованої соляної кислоти (при охолодженні в водяній ванні) Суміш перемішується при кімнатній температурі протягом 5 годин і охолоджується в льодяній ванні До суміші повільно додається насичений розчин карбонату натрію Тверда речовина, яка осаджується, відфільтровується, і тверда речовина промивається водою, а потім екстрагується етилацетатом Етилацетатний екстракт сушиться (сульфатом натрію) і розчинник видаляється, даючи 0.16г твердої речовини, яка розтирається з ефіром, даючи 0.11г продукту в вигляді не зовсім білої твердої речовини

Приклад-посилання 27

6,7-дигідро-5Н-піроло [1,2-а] [1,5]бензодіазепін
До розчину 0.070г 6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-а] [1,5]бензодіазепін-6-ону в 2мл тетрагідрофурану додається 0.45мл 2.0М розчину дибора-диметилсульфіду в тетрагідрофурані Суміш нагрівається із зворотним холодильником протягом 3 годин, виливається в воду і підлягає 2 норм, гідроксидом натрію Тетрагідрофуран видаляється під вакуумом, а водна суміш, яка залишилась, екстрагується діетиловим ефіром Екстракт промивається розсоллом, сушиться (сульфатом натрію), і розчинник видаляється, даючи 0.065г безбарвного масла, одна пляма за даними тонкошарової хроматографії (силікагель) із сумішшю етилацетат-гексан (1:2) в якості розчинника (R_f 0.81)

Приклад-посилання 28

1-[2-нітро-5-(етоксикарбоніл)бензил]-пірол-2-карбоксальдегід

До суспензії, що перемішується, 2.2г гідриду натрію (80% в маслі, промитий гексаном) в тетрагідрофурані додається при 0°C розчин 4.5г пірол-2-карбоксальдегіду в 25мл тетрагідрофурану Після того, як додавання закінчується, повільно в поті азоту додається розчин 15г етил 4-нітро-3-бромметилбензоату в 30мл сухого тетрагідрофурану Реакційна суміш перемішується при 20°C протягом 8 годин і обережно гаситься водою Реакційна суміш екстрагується хлороформом, промивається водою, сушиться сульфатом натрію і концентрується в вакуумі, даючи 12г бажаного продукту в вигляді твердої речовини, мас-спектр (M^+H) 349

Приклад-посилання 29

1-[2-нітро-4-(етоксикарбоніл)бензил]-пірол-2-карбоксальдегід

Використовуються умови прикладу 28 з етил 3-нітро-4-бромметилбензоатом, даючи 13.0г бажаного продукту в вигляді твердої речовини, мас-спектр (M^+H) 349

Приклад-посилання 30

Етил 10,11-дигідро-5Н-піроло [2,1-с] [1,4]бензодіазепін-7-карбоксилат
Розчин 10.0г 1-[2-нітро-5-етоксикарбоніл)бензил]-пірол-2-карбоксальдегіду в 150мл абсолютного етанолу, який містить 1.0г 10% Pd/C гідрується в апараті Парра протягом 16 годин під тиском водню 40фунт/кв дюйм (2.812кг/кв см) Реакційна суміш фільтрується через шар діатомової землі, і фільтрат концентрується в вакуумі до залишку 5.5г бажаного продукту в вигляді твердої речовини, мас-спектр (M^+H) 255

Приклад-посилання 31

Етил 10,11-дигідро-5Н-піроло [2,1-с] [1,4]бензодіазепін-8-карбоксилат

Умови гідрування етил 10,11-дигідро-5Н-піроло[2,1-с]-[1,4]бензодіазепін-7-карбоксилату використовуються з 1-[2-нітро-4-етоксикарбоніл)бензил]-пірол-2-карбоксальдегідом 5.0г бажаного продукту в вигляді твердої речовини, мас-спектр (M^+H) 255

Приклад-посилання 32

2-метилфуран-3-карбонілхлорид

Суміш 4.0г метил-2-метилфуран-3-карбоксилату, 30мл 2 норм, гідроксиду натрію і 15мл метанолу нагрівається із зворотним холодильником протягом 1,5 годин Розчинник видаляється під вакуумом, даючи тверду речовину Дану тверду речовину екстрагується дихлорметаном (відкидається) Тверда речовина розчиняється в воді, і розчин підкислюється 2 норм, лимонною кислотою, даючи тверду речовину Тверда речовина промивається водою і сушиться, даючи 1.05г кристалів 2-метилфуран-3-карбонової кислоти Попередня сполука (0.95г) і 3мл тіонілхлориду нагріваються із зворотним холодильником протягом 1 години Розчинник видаляється, додається толуол (20мл, тричі), і розчинник видаляється, даючи продукт в вигляді масла

Приклад-посилання 33

2-[2-(трибутилстанн)-3-тієніл]-1,3-діоксопан

До розчину, що перемішується, 15.6г (0.10 моль) 2-(3-тієніл)-1,3-діоксопану в 100мл безводного ефіру додається краплями в атмосфері азоту при кімнатній температурі н-бутиллітій (1.48 норм, в гексані, 74.3мл) Після нагрівання із зворотним холодильником протягом 15 хвилин реакційна суміш охолоджується до -78°C, і краплями додається три-н-бутилового хлорид (34.18г, 0.105 моль) в 100мл сухого тетрафурану Після закінчення додавання суміш підігривається до кімнатної температури, і розчинник випаровується До маслянистого залишку додається 100мл гексану, і осад, який одержано в результаті (LiCl), відфільтровується Фільтрат випаровується, і залишок переганяється при зниженому тиску, даючи 34.16г (77%) бажаного продукту

Приклад-посилання 34

Метил 6-амінопіридин-3-карбоксилат

Сухий метанол (400мл) охолоджується в льодяній ванні, і в суміш протягом 25 хвилин барботується NeI газ До суміші метанолу і хлористого водню додається 30г 6-амідопіридин-3-карбонової кислоти, а потім суміш перемішується і нагрівається при 90°C протягом 2 годин (вся тверда речовина розчиняється) Розчинник видаляється під вакуумом, і залишкова тверда речовина розчиняється в 100мл води Кислий розчин нейтралізується насиченим бікарбонатом натрію (тверда речовина відділяється), і суміш охолоджується і фільтрується, даючи 30г білих кристалів, т пл 150°C-154°C

Приклад-посилання 35

6-((5-фтор-2-фторбензош)аміно)піридин-3-карбонова кислота

До суміші 4.5г метил 6-амінопіридин-3-карбоксилату і 5.53мл триетиламіну в 40мл дихлорметану (охолоджений в льодяній ванні) додається 6.38г 5-фтор-2-метилбензошхлориду в 10мл

дихлорметану Суміш перемішується при кімнатній температурі в атмосфері аргону протягом 18 годин, і додається додатково 34 г 5-фтор-2-метилбензошлориду Після перемішування при кімнатній температурі протягом 3 годин суміш фільтрується, даючи 30г метил 6-[[біс(фтор(5-фтор-2-фторбензоіл)]аміно)піридин-3-карбоксилату Фільтрат концентрується до сухого, і залишок розтирається з гексаном і етилацетатом, даючи додатково 90г біс-ацилійованої сполуки

Суміш 120г метил 6[[біс(5-фтор-2-метилбензоіл)]аміно]піридин-3-карбоксилату, 60мл суміші метанол-тетрагідрофуран (1/1) і 23мл 5 норм. гідроксиду натрію перемішується при кімнатній температурі протягом 16 годин Суміш концентрується під вакуумом, розводиться 25мл-ми води, охолоджується і підкислюється 1 норм. HCl Суміш фільтрується, і тверда речовина промивається водою, даючи 63г продукту в вигляді білої речовини

Як описано в прикладі-посиланні 35, але при заміні відповідними ароілхлоридами, гетероароілхлоридами, циклоалканолхлоридами, фенолацетилхлоридами і відповідними спорідненими хлорангідридами кислот, одержують наступні 6-[[ароіл]аміно]піридин-3-карбонові кислоти, 6-[[гетероароіл]аміно]шридин-3-карбонові кислоти і споріднені 6-[[ацилійовані]аміно]піридин-3-карбонові кислоти

Приклад-посилання 36

6-[[3-метил-2-тієнілкарбоніл]аміно]півдин-3-карбонова кислота

Приклад-посилання 37

6-[[2-метил-3-тієнілкарбоніл]аміно]піридин-3-карбонова кислота

Приклад-посилання 38

6- [[3-метил-2-фуранілкарбоніл]аміно]півдин-3-карбонова кислота

Приклад-посилання 39

6-[[2-метил-3-фуранілкарбоніл]аміно]півдин-3-карбонова кислота

Приклад-посилання 40

6-[[3-фтор-2-метилбензоіл]аміно]піридин-3-карбонова кислота

Приклад-посилання 41

6-[[2-метилбензоіл]аміно]піридин-3-карбонова кислота

Приклад-посилання 42

6-[[2-хлорбензоіл]алано]піридин-3-карбонова кислота

Приклад-посилання 43

6-[[2-фторбензоіл]аміно]піридин-3-карбонова кислота

Приклад-посилання 44

6-[[2-хлор-4-фторбензоіл]аміно]піридин-3-карбонова кислота

Приклад-посилання 45

6-[[2,4-дихлорбензоіл]аміно]піридин-3-карбонова кислота

Приклад-посилання 46

6-[[4-хлор-2-фторбензоїл]аміно]піридин-3-карбонова кислота

Приклад-посилання 47

6-[[3,4,5-триметоксибензоіл]аміно]тридин-3-карбонова кислота

Приклад-посилання 48

6-[[2,4-дифторбензоіл]аміно]піридин-3-карбонова кислота

Приклад-посилання 49

6-[[2-бромбензоіл]аміно]піридин-3-карбонова кислота

Приклад-посилання 50

6-[[2-хлор-4-нітробензоїл]аміно]піридин-3-карбонова кислота

Приклад-посилання 51

6-[[тетрагідрофураніл-2-карбоніл]аміно]піридин-3-карбонова кислота

Приклад-посилання 52

6-[[тетрагідротієніл-2-карбоніл]аміно]піридин-3-карбонова кислота

Приклад-посилання 53

6-[[циклогексилкарбоніл]аміно]тридин-3-карбонова кислота

Приклад-посилання 54

6-[[циклогекс-3-єнкарбоніл]аміно]піридин-3-карбонова кислота

Приклад-посилання 55

6-[[5-фтор-2-метилбензолацетил]аміно]піридин-3-карбонова кислота

Приклад-посилання 56

6-[[2-хлорбензолацетил]аміно]піридин-3-карбонова кислота

Приклад-посилання 57

6-[[циклопентилкарбоніл]аміно]піридин-3-карбонова кислота

Приклад-посилання 58

6-[[циклогексилкарбоніл]аміно]піридин-3-карбонова кислота

Приклад-посилання 59

6-[[3-метил-2-тієнілацетил]аміно]півдин-3-карбонова кислота

Приклад-посилання 60

6-[[2-метил-3-тієнілацетил]аміно]піридин-3-карбонова кислота

Приклад-посилання 61

6-[[3-метил-2-фуранілацетил]аміно]піридин-3-карбонова кислота

Приклад-посилання 62

6-[[2-метил-3-фуранілацетил]аміно]піридин-3-карбонова кислота

Приклад-посилання 63

6-[[3-метил-2-тетрагідротієнілацетил]аміно]піридин-3-карбонова кислота

Приклад-посилання 64

6-[[2-метил-3-тетрагідротієнілацетил]аміно]піридин-3-карбонова кислота

Приклад-посилання 65

6-[[2,5-дихлорбензоіл]аміно]піридин-3-карбонова кислота

Приклад-посилання 66

6-[[3,5-дихлорбензоіл]аміно]піридин-3-карбонова кислота

Приклад-посилання 67

6-[[2-метил-4-хлорбензоіл]аміно]піридин-3-карбонова кислота

Приклад-посилання 68

6-[[2,3-диметилбензоіл]аміно]піридин-3-карбонова кислота

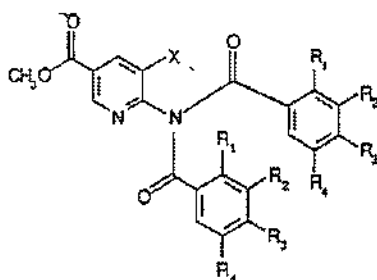
Приклад-посилання 69

6-[(2-метоксибензоіл)аміно]піридин-3-карбонова кислота
 Приклад-посилання 70
 6-[(2-трифторметоксибензоіл)аміно]піридин-3-карбонова кислота
 Приклад-посилання 71
 6-[(4-хлор-2-метоксибензоіл)аміно]піридин-3-карбонова кислота
 Приклад-посилання 72
 6-[(2-(трифторметил)бензоіл)аміно]піридин-3-карбонова кислота
 Приклад-посилання 73
 6-[(2,6-дихлорбензоіл)аміно]піридин-3-карбонова кислота
 Приклад-посилання 74
 6-[(2,6-диметилбензоіл)аміно]піридин-3-карбонова кислота
 Приклад-посилання 75
 6-[(2-метілобензоіл)аміно]тридин-3-карбонова кислота
 Приклад-посилання 76
 6-[(4-фтор-2-(трифторметил)бензоіл)аміно]піридин-3-карбонова кислота
 Приклад-посилання 77
 6-[(2,3-дихлорбензоіл)аміно]піридин-3-карбонова кислота
 Приклад-посилання 78
 6-[(4-фтор-2-метилбензоіл)аміно]піридин-3-карбонова кислота
 Приклад-посилання 79
 6-[(2,3,5-трихлорбензоіл)аміно]піридин-3-карбонова кислота
 Приклад-посилання 80
 6-[(5-фтор-2-хлорбензоіл)аміно]тридин-3-карбонова кислота
 Приклад-посилання 81
 6-[(2-фтор-5-(трифторметил)бензоіл)аміно]піридин-3-карбонова кислота
 Приклад-посилання 82
 6-[(5-фтор-2-метилбензоіл)аміно]тридин-3-карбонова кислота
 Суміш 6 2г 6-[(5-фтор-2-метилбензоіл)аміно]піридин-3-карбонової кислоти і 23мл тіонілхлориду нагрівається із зворотним холодильником протягом 1 години. Додається додатково 12мл тіонілхлориду, і суміш нагрівається із зворотним холодильником протягом 0,5 години. Суміш концентрується до сухого під вакуумом, а до залишку додається 30мл толуолу. Толуол видаляється під вакуумом, і процес (додавання толуолу і видалення) повторюється, даючи 7,7г сирового або неочищеного продукту в вигляді твердої речовини.
 Як описано у випадку прикладу-посилання 82, одержуються такі 6-[(ацил)аміно]піридин-3-карбонілхлориди
 Приклад-посилання 83
 6-[(3-метил-2-тієнілкарбоніл)аміно]піридин-3-карбонова хлорид
 Приклад-посилання 84
 6-[(2-метил-3-тієнілкарбоніл)аміно]піридин-3-карбонова хлорид
 Приклад-посилання 85
 6-[(3-метил-2-фуранілкарбоніл)аміно]піридин-

3-карбонілхлорид
 Приклад-посилання 86
 6-[(2-метил-3-фуранілкарбоніл)аміно]піридин-3-карбонілхлорид
 Приклад-посилання 87
 6-[(3-фтор-2-метилбензоіл)аміно]піридин-3-карбонілхлорид
 Приклад-посилання 88
 6-[(2-метилбензоіл)аміно]піридин-3-карбонілхлорид
 Приклад-посилання 89
 6-[(2-хлорбензоіл)аміно]піридин-3-карбонілхлорид, білі кристали
 Приклад-посилання 90
 6-[(2-фторбензоіл)аміно]піридин-3-карбонілхлорид
 Приклад-посилання 91
 6-[(2-хлор-4-фторбензоіл)аміно]піридин-3-карбонілхлорид
 Приклад-посилання 92
 6-[(2,4-дихлорбензоіл)аміно]піридин-3-карбонілхлорид
 Приклад-посилання 93
 6-[(4-хлор-2-фторбензоіл)аміно]піридин-3-карбонілхлорид
 Приклад-посилання 94
 6-[(3,4,5-триметоксибензоіл)аміно]тридин-3-карбонілхлорид
 Приклад-посилання 95
 6-[(2,4-дифторбензоіл)аміно]піридин-3-карбонілхлорид
 Приклад-посилання 96
 6-[(2-бромбензоіл)аміно]піридин-3-карбонілхлорид
 Приклад-посилання 97
 6-[(2-хлор-4-нітробензоіл)аміно]піридин-3-карбонілхлорид
 Приклад-посилання 98
 6-[(тетрагідрофураніл-2-карбоніл)аміно]піридин-3-карбонілхлорид
 Приклад-посилання 99
 6-[(тетрагідротієніл-2-карбоніл)аміно]піридин-3-карбонілхлорид
 Приклад-посилання 100
 6-[(циклогексакарбоніл)аміно]піридин-3-карбонілхлорид
 Приклад-посилання 101
 6-[(циклогекс-3-енкарбоніл)аміно]піридин-3-карбонілхлорид
 Приклад-посилання 102
 6-[(2-метилбензоацетил)аміно]піридин-3-карбонілхлорид
 Приклад-посилання 103
 6-[(2-хлорбензоацетил)аміно]піридин-3-карбонілхлорид
 Приклад-посилання 104
 6-[(циклопентілкарбоніл)аміно]піридин-3-карбонілхлорид
 Приклад-посилання 105
 6-[(циклогексацетил)аміно]піридин-3-карбонілхлорид
 Приклад-посилання 106
 6-[(3-метил-2-тієнілацетил)аміно] піридин-3-карбонілхлорид
 Приклад-посилання 107
 6-[(2-метил-3-тієнілацетил)аміно]піридин-3-

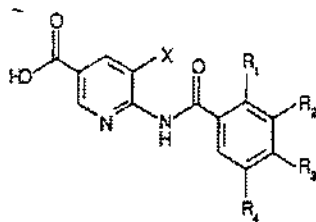
карбононілхлорид
 Приклад-посилання 108
 6-[(3-метил-2-фуранілацетил)аміно]піридин-3-карбононілхлорид
 Приклад-посилання 109
 6-[(2-метил-3-фуранілацетил)аміно]піридин-3-карбононілхлорид
 Приклад-посилання 110
 6-[(2-метил-5-фторбензоацетил)аміно]піридин-3-карбононілхлорид
 Приклад-посилання 111
 6-[(3-метил-2-тетрагідротієнілацетил)аміно]піридин-3-карбононілхлорид
 Приклад-посилання 112
 6-[(2-метил-3-тетрагідротієнілацетил)аміно]піридин-3-карбононілхлорид
 Приклад-посилання 113
 6-[(2,5-дихлорбензоіл)аміно]піридин-3-карбононілхлорид
 Приклад-посилання 114
 6-[(3,5-дихлорбензоіл)аміно]піридин-3-карбононілхлорид
 Приклад-посилання 115
 6-[(2-метил-4-фторбензоіл)аміно]піридин-3-карбононілхлорид
 Приклад-посилання 116
 6-[(2,3-диметилбензоіл)аміно]піридин-3-карбононілхлорид
 Приклад-посилання 117
 6-[(2-метоксибензоіл)аміно]піридин-3-карбононілхлорид
 Приклад-посилання 118
 6-[(2-трифторметоксибензоіл)аміно]піридин-3-карбононілхлорид
 Приклад-посилання 119
 6-[(4-хлор-2-метоксибензоіл)аміно]піридин-3-карбононілхлорид
 Приклад-посилання 120
 6-[(2-(трифторметил)бензоіл)аміно]піридин-3-карбононілхлорид
 Приклад-посилання 121
 6-[(2,6-дихлорбензоіл)аміно]піридин-3-карбононілхлорид
 Приклад-посилання 122
 6-[(2,6-диметилбензоіл)аміно]піридин-3-карбононілхлорид
 Приклад-посилання 123
 6-[(2-метилтіобензоіл)аміно]піридин-3-карбононілхлорид
 Приклад-посилання 124
 6-[(4-фтор-2-(трифторметил)бензоіл)аміно]піридин-3-карбононілхлорид
 Приклад-посилання 125
 6-[(2,3-дихлорбензоіл)аміно]піридин-3-карбононілхлорид
 Приклад-посилання 126
 6-[(4-фтор-2-метилбензоіл)аміно]піридин-3-

карбононілхлорид
 Приклад-посилання 127
 6-[(2,3,5-трихлорбензоіл)аміно]піридин-3-карбононілхлорид
 Приклад-посилання 128
 6-[(5-фтор-2-хлорбензоіл)аміно]піридин-3-карбононілхлорид
 Приклад-посилання 129
 6-[(2-фтор-5-(трифторметил)бензоіл)аміно]піридин-3-карбононілхлорид
 Приклад-посилання 130
 1-(3-нітро-2-піридиніл)-1Н-пірол-2-карбоксальдегід
 Зразок (3.6г) піриду натрію (60% в маслі) промивається гексаном в атмосфері аргону. До піриду натрію додається 100мл сухого N,N-диметилформаміду. Суміш охолоджується в льодяній ванні і невеликими порціями додається 7.8г 1Н-пірол-2-карбоксальдегду. Після додавання охолоджена суміш перемішується протягом 15 хвилин, і додається 13.0г 2-хлор-3-нітрошридину. Суміш нагрівається при 120°C протягом 16 годин. Розчинник видаляється під вакуумом при 80°C, і до темного залишку додається 200 мл етилацетату. Суміш фільтрується, і до фільтрату додається 100мл води. Суміш фільтрується через діатому землю, а потім фільтрується через тонкий шар водного силікату магнію. Фільтрат розводиться водою, органічний шар відділяється, промивається двічі 100 мл-ми води і один раз 100мл розсолу, а потім сушиться (сульфатом натрію). Розчинник видаляється під вакуумом, даючи 16г твердої речовини. Тверда речовина хроматографується на силікагельній колонці із сумішшю гексан-етилацетат (2/1) в якості розчинника, даючи кристали, які перекристалізуються із суміші етилацетат-гексан (9/1), даючи 8.5г продукту в вигляді кристалів, т.пл 122-125°C.
 Приклад-посилання 131
 5,6-дигідропіrido[3,2-е]піроло[1,2-а]піразин
 До суспензії 8.0г 1-(3-нітро-2-тридиніл)-1Н-пірол-2-карбоксальдегду в 150мл етилацетату додається 800мг 10% Pd/C. Суміш струшується в апараті гідрування Парра протягом 3 годин, а потім фільтрується через діатомову землю. Фільтрат концентрується під вакуумом, даючи 8.5г твердої речовини. Тверда речовина очищається за допомогою хроматографії на силікагелі із сумішшю гексан-етилацетат (2/1) в якості розчинника, даючи 2.6г продукту в вигляді білих кристалів, т.пл 92-94°C, і 1.6г піrido[2,3-а]піроло[1,2-а]піразину в вигляді рудувато-коричневих голок, т.пл 88-90°C. Як описано для прикладу-посилання 35, одержуються наступні біс-ациловані продукти (Таблиця А) і очищаються за допомогою хроматографії на силікагелі. Ці сполуки потім гідролізуються в кислоти, як описано в прикладі 35 (Таблиця В).
 M⁺ представляє молекулярний іон, знайдений за даними FAB мас-спектру



| Приклад- посилан- ня № | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | X | M ⁺ |
|------------------------------|-----------------|-------------------|-------------------|-------------------|----|----------------|
| 132 | CH ₃ | H | H | H | H | 388 |
| 133 | CH ₃ | H | H | F | H | 424 |
| 134 | CH ₃ | F | H | H | H | 426 |
| 135 | H | OSCH ₃ | OSCH ₃ | OSCH ₃ | H | 540 |
| 136 | Cl | H | H | H | H | 430 |
| 137 | F | H | F | H | H | 396 |
| 138 | Br | H | H | H | H | 520 |
| 139 | Cl | H | F | H | H | 512 |
| 140 | Br | H | H | H | H | 512 |
| 142 | Cl | H | H | Br | H | 474 |
| 143 | CH ₃ | F | H | F | Br | |
| 144 | CH ₃ | H | H | H | Br | 468 |

Таблиця В



| Прикла- д-посила- ння № | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | X | M ⁺ |
|-------------------------------|-----------------|-------------------|-------------------|-------------------|----|----------------|
| 145 | CH ₃ | H | H | H | F | 256 |
| 146 | CH ₃ | H | H | F | H | 274 |
| 147 | CH ₃ | F | H | H | F | 274 |
| 148 | H | OSCH ₃ | OSCH ₃ | OSCH ₃ | H | 332 |
| 149 | Cl | H | H | H | H | 276 |
| 150 | F | H | F | H | H | 278 |
| 151 | Br | H | H | H | H | 322 |
| 152 | Cl | H | F | H | F | 294 |
| 153 | Br | H | H | H | F | 318 |
| 154 | Cl | H | H | Br | F | 356 |
| 155 | CH ₃ | H | H | F | Cl | |
| 156 | CH ₃ | H | H | H | Br | 336 |

Приклад-посилання 157

6-аміно-5-бромпіридин-3-карбонова кислота
До розчину, який перемішується, 6-амінонікотинової кислоти (13,8 г, 0,1 моль) в льодяній оцтовій кислоті (100 мл) повільно додається бром (16 г, 0,1 моль) в оцтовій кислоті (20 мл). Реакційна суміш перемішується протягом 8 годин при кімнатній температурі, і оцтова кислота видаляється при зниженому тиску. Жовтий твердий осад розчиняється в воді і обережно нейтралізується 30% гідроокисом амонію. Відокремлена тверда речовина відфільтровується і промивається

ся водою, даючи 18 г твердої речовини, мас-спектр 218 (M⁺)

Приклад-посилання 158

Метил-6-аміно-5-бромпіридин-3-карбоксилат
6-аміно-5-бромпіридин-3-карбонова кислота (10 г, 50 ммоль) розчиняється в насиченому метанолі HCl (100 мл) і нагрівається із зворотним холодильником протягом 24 годин. Розчинник, метанол, видаляється при зниженому тиску, і залишок розчиняється в охолодженій льодом воді. Водний розчин нейтралізується 0,1 норм, гідроокисом натрію, і тверда речовина, яка відділяється, відфільтровується, ретельно промивається водою і сушиться повітрям, даючи 10 г продукту в вигляді твердої речовини мас-спектр 231 (M⁺) ~ 1.

Приклад-посилання 159

10-[[6-хлор-3-піридиніл]карбоніл]-10,11-дигідро-5Н-піроло-[2,1-с] [1,4]бензодіазепін

До суміші 1,84 г 10,11-дигідро-5Н-піроло-[2,1-с] [1,4]бензодіазепіну і 1,52 г триетиламіну в 20 мл дихлорметану додається розчин 2,11 г бхлорнікотинілхлориду в 5 мл дихлорметану. Суміш перемішується при кімнатній температурі протягом 2 годин і гаситься 30 мл 1 норм, гідроокису натрію. Суміш розводиться 20 мл-ми дихлорметану, і органічний шар відділяється. Органічний шар промивається двічі 20 мл-ми порціями 1 норм, гідроокису натрію, промивається розсолон і сушиться (сульфатом натрію). Розчинник видаляється під вакуумом, і залишок розтирається з ефіром, даючи 3,22 г білої твердої речовини, мас-спектр (Cl) 324 (M+H).

Приклад-посилання 160

10-[[6-[(2-диметиламіноетил)аміно]-3-шридиніл]карбоніл]-10,11-дигідро-5Н-піроло-[2,1-с] [1,4]бензодіазепін

Суміш 10-[[6-хлор-3-піридиніл]карбоніл]-10,11-дигідро-5Н-піроло-[2,1-с] [1,4] бензодіазепіну (3,2 г), карбонату калію (5 г) і 2 диметиламіноетиламіну (50 мл) нагрівається в диметилсульфоксиді (80 мл) протягом 6 годин при 100°C (при перемішуванні). Реакційна суміш гаситься водою, і тверда речовина, яка відділяється, відфільтровується і ретельно промивається водою. Аналіз ТСХ (CHCl₃/MeOH, 3:1) показав, що продукти є досить чистими, щоб використовуватись для наступних реакцій без очищення. Вихід 3,2 г, 85%, мас-спектр (Cl) 376 (M+1).

Приклад-посилання 161

6-[(2-метилбензолапетил)аміно]піридин-3-карбонова кислота

До охолодженої (0°C) суміші 5,0 г метил-6-амінопіридин-3-карбоксилату, 12,6 мл N,N-диізопропілетиламіну в 40 мл дихлорметану додається розчин 12,2 г 2-метилбензоацетилхлориду в 10 мл дихлорметану. Суміш перемішується в атмосфері аргону при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш розводиться 200 мл-ми дихлорметану і 50 мл-ми води, і органічний шар відділяється. Органічний шар промивається, з 50 мл кожного, 1M бікарбонату натрію, розсолон і сушиться (сульфатом натрію). Розчин фільтрується через тонкий шар водного силікату магнію, і фільтрат концентрується до сухого. Залишок (9,0) хроматографується на силікагельній колонці з сумішшю гексан-етилацетат (3:1) в якості елюенту, даючи 8,6 г твердої речовини. Дана тверда речовина, головним

чином 6-[[бис(2-метилбензоацетил)аміно]піридин-3-карбоксилат, розчиняється в 60мл суміші тетрагідрофуран-метанол (1 1), і до розчину додається 23мл 5 норм, гідроокису натрію. Суміш перемішується при кімнатній температурі протягом ночі, і суміш концентрується під вакуумом. Додається вода (25мл), і суміш перемішується і підкиплюється холодною 1 норм HCl. Суміш охолоджується, і тверда речовина відфільтровується і промивається водою, даючи 5 9г не зовсім білої твердої речовини.

Приклад-посилання 162

6-[(2-метилбензоацетил)аміно]піридин-3-карбонілхлорид

Суміш 4 5г 6-[(2-метилбензоацетил)аміно]піридин-3-карбонової кислоти і 25мл тіонілхлориду нагрівається із зворотним холодильником протягом 1 години, а потім концентрується до сухого в вакуумі. До залишку додається 20мл толуолу, і розчинник видаляється під вакуумом. Додавання і видалення толуолу повторюється, і залишкова тверда речовина сушиться при кімнатній температурі під вакуумом, даючи 5 3г темно-коричньової твердої речовини.

Приклад-посилання 163

6-[(2-метилбензоацетил)аміно]піридин-3-карбонова кислота

До охолодженого розчину (0°C) 5 0г метил 6-амінопіридин-3-карбоксилату і 12 6мл діізопропілетиламіну в 40мл дихлорметану в атмосфері аргону додається 12 2г 2-метилбензоацетилхлориду в 10мл дихлорметану. Суміш перемішується при кімнатній температурі протягом 16 годин і розводиться 200мл-ми дихлорметану і 200мл-ми води. Органічний шар відділяється і промивається, з 50мл кожного, 1М бікарбонатом натрію, розсолу, і сушиться (сульфатом натрію). Розчин фільтрується через тонкий шар водного силікату магнезії, і фільтрат концентрується до сухого. Залишок (9 0г) очищається за допомогою хроматографії на силікагелі з сумішшю гексан-етилацетат (3 1) в якості елюенту, даючи 0,70г метил

6-[[бис(2-метилбензоацетил)аміно]піридин-3-карбоксилату і 8 8г суміші метил 6-[(2-метилбензоацетил)аміно]піридин-3-карбоксилату і бис-ацилизованого продукту. Вказана вище суміш (8 6г) моно і бис-ацилизованого продукту розчиняється в 60мл суміші тетрагідрофуран-метанол (1 1) і додається 23мл 5 норм, гідроокису натрію. Розчин перемішується при кімнатній температурі протягом 16 годин, концентрується під вакуумом, розбавляється 25мл води і підкиплюється холодною 1 норм HCl. Осаджена тверда речовина відфільтровується і сушиться, даючи 5 9г білої твердої речовини.

Приклад-посилання 164

6-[(2-метилбензоацетил)аміно]піридин-3-карбонілхлорид

Суміш 4 5г 6-[(2-метилбензоацетил)аміно]піридин-3-карбонової кислоти і 17мл тіонілхлориду нагрівається на паровій бані протягом півгодини. Додається додатково 815мл тіонілхлориду, і суміш нагрівається із зворотним холодильником протягом 0 5 години. Леткі речовини видаляються під вакуумом, і додається толуол (20мл, двічі), і розчинник видаляється

під вакуумом, даючи 5 3г забарвленої в темний колір твердої речовини.

Приклад-посилання 165

2-біфенілкарбонілхлорид

Суміш 5 6г 2-біфенілкарбонілової кислоти і 29мл тіонілхлориду нагрівається на паровій бані протягом 0 5 години, і леткі речовини видаляються під вакуумом. Додається толуол (40мл, двічі), і розчинник видаляється під вакуумом, даючи 6 8г жовтого масла.

Приклад-посилання 166

Метил

6-[[бис(2-біфенілкарбоніл)аміно]піридин-3-карбоксилат

До охолодженого (0°C) розчину 2 64г метил 6-амінопіридин-3-карбоксилату і 5 5мл діізопропілетиламіну в 30мл дихлорметану в атмосфері аргону додається 6 8г 2-біфенілкарбонілхлориду в 10мл дихлорметану. Суміш перемішується при кімнатній температурі 2 дні, а потім розводиться 120мл-ми дихлорметану і 50мл води. Органічний шар відділяється, промивається (з 50мл кожного) 1М бікарбонатом натрію і розсолу, і сушиться (сульфатом натрію). Розчин фільтрується через тонкий шар безводного силікату магнезії, і фільтрат концентрується під вакуумом, даючи тверду речовину. Кристалізація з етилацетату дає 6 2г білих кристалів, т. пл. 180-188°C.

Приклад-посилання 167

6-[(2-біфенілкарбоніл)аміно]піридин-3-карбонова кислота

До охолодженої (0°C) суміші 6 0г метил 6-[[бис(2-біфенілкарбоніл)аміно]піридин-3-карбоксилату в 40мл метанолу і 30мл тетрагідрофурану повільно додається 18мл 2 норм, гідроокису натрію. Суміш перемішується при кімнатній температурі протягом ночі і доводиться до pH5 льодяною оптовою кислотою. Суміш концентрується, підкиплюється до pH2-3 1 норм HCl і екстрагується 250мл етилацетату. Екстракт промивається 50 мл розсолу, сушиться (сульфатом натрію), і розчинник видаляється під вакуумом. Залишкова біла тверда речовина розтирається з 15мл етилацетату, даючи 3 35 г білих кристалів, т. пл. 215-217°C.

Приклад-посилання 168

6-[(2-біфенілкарбоніл)аміно]піридин-3-карбонілхлорид

Суміш 1 9г метил 6-[(2-біфенілкарбоніл)аміно]піридин-3-карбонової кислоти і 9мл тіонілхлориду нагрівається із зворотним холодильником протягом 1 години, а потім концентрується до сухого під вакуумом. До залишку додається (двічі) толуол (15мл), і розчинник видаляється під вакуумом, даючи 2 1г світло-коричньового масла.

Приклад-посилання 169

6-[(циклогексилкарбоніл)аміно]піридин-3-карбонова кислота

До охолодженого розчину (0°C) 5 0г метил 6-амінопіридин-3-карбоксилату і 12 6мл діізопропілетиламіну в 50мл дихлорметану в атмосфері аргону додається розчин 9 7мл циклогексилкарбонілхлориду в 10мл дихлорметану. Суміш перемішується при кімнатній температурі протягом ночі і розводиться 200мл-ми дихлорметану і 60мл-ми води. Органічний шар відділяється, промивається 60мл розсолу і сушиться (сульфатом натрію). Роз-

чин фільтрується через тонкий шар водного силікату магнію, і фільтрат концентрується під вакуумом, даючи 12,8г твердої речовини. Вказана вище тверда речовина (12.0г) в суміші 150мл тетрагідрофурану і метанолу (1:1) охолоджується (0°C) і додається 62мл 2 норм. гідроокису натрію. Суміш перемішується при кімнатній температурі протягом 3 годин, нейтралізується 10мл льодяної оцтової кислоти і концентрується під вакуумом. Суміш (яка містить тверду речовину) підкислюється до pH1 за допомогою 1 норм. HCl і екстрагується 250мл-ми етилацетату і двічі - 100мл-ми етилацетату. Об'єднаний екстракт промивається 100мл розсолу, сушиться (сульфатом натрію) і концентрується до білої твердої речовини. Розтирання з гексаном дає 6.5г продукту в вигляді білої твердої речовини.

Приклад-посилання 170

5-[(8-хлор-3-піридиніл)карбоніл] 5,10-дипро-4Н-шразоло-[5,1-с] [1,4]-бензодіазепін

До розчину 10 ммоль 5,10-дипро-4Н-піразоло [5,1-с] [1,4]-бензодіазепіну і 1.5г триетиламіну в 20мл дихлорметану додається розчин 2.11г 8-хлорпіридин-3-карбонілхлориду в 5мл дихлорметану. Суміш перемішується при кімнатній температурі протягом 3 годин, розводиться 20мл-ми дихлорметану і промивається 30мл NaOH. Органічний шар промивається двічі 20мл 1 норм. гідроокису натрію, сушиться (сульфатом натрію), розсолу і сушиться (сульфатом натрію), і розчинник видаляється. Залишок розтирається з ефіром, даючи 3г твердої речовини.

Приклад-посилання 171

Метил 4-[[[1,1'-біфеніл]-2-карбоніл)аміно]-3-метоксибензоат

Суміш 10.0г [1,1'-біфеніл]-2-карбонової кислоти в 75мл метиленхлориду і 12.5г оксалілхлориду перемішується при кімнатній температурі протягом 15 годин. Леткі речовини випарюються в вакуумі, даючи 11.06г масла. 2.16г порція вказаного вище масла в 25мл метиленхлориду піддається реакції з 1.81г метил 4-аміно-3-метоксибензоату і 1.30г N,N-диізопропілетиламіну при перемішуванні при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційна суміш промивається водою, насиченим водним бікарбонатом натрію, і органічний шар сушиться (сульфатом натрію). Органічний шар пропускається через водний силікат магнію, і до фільтрату при кипінні додається гексан, даючи 3.20г бажаного продукту в вигляді кристалічної твердої речовини, т.пл. 115-117°C.

Приклад-посилання 172

Метил 4-[[[1,1'-біфеніл]-2-карбоніл)аміно]-2-хлорбензоат

Розчин 2.37г [1,1'-біфеніл]-2-карбонілхлориду в 10мл метиленхлориду додається краплями до охолодженого льодом розчину 1.84г метил 4-аміно-2-хлорбензоату і 1.49г N,N-диізопропілетиламіну в 50мл метиленхлориду. Реакційна суміш перемішується при кімнатній температурі протягом 18 годин і промивається водою, насиченим водним бікарбонатом натрію, і органічний шар сушиться (сульфатом натрію). Органічний шар пропускається через шар водного силікату магнію, і при кипінні додається гексан, даючи 1.1г бажаного продукту в вигляді кристалічної твердої речовини, т.пл. 132-134°C. M+N=365.4

Приклад-посилання 173

4-[[[1,1'-біфеніл]-2-карбоніл)аміно]-2-хлорбензойна кислота

Суміш 3.0г метил 4-[[[1,1'-біфеніл]-2-карбоніл)аміно]-2-хлорбензоату в 75мл абсолютного етанолу і 2.0мл 10 норм. гідроокису натрію нагрівається на паровій бані протягом 3 годин. Додається вода з одержанням розчину, який екстрагується метиленхлоридом. Водна фаза підкислюється оцтовою кислотою, і одержана в результаті тверда речовина збирається і сушиться в вакуумі при 80°C, даючи 0.1г бажаного продукту в вигляді кристалічної твердої речовини, т.пл. 217-219°C.

Приклад-посилання 174

4-[[[1,1'-біфеніл]-2-карбоніл)аміно]-3-метоксибензоілхлорид

Розчин 2.69г 4-[[[1,1'-біфеніл]-2-карбоніл)аміно]-3-метоксибензойної кислоти в 5мл тіонілхлориду нагрівається на паровій бані протягом 1 години в атмосфері аргону. Леткі речовини видаляються в вакуумі, даючи залишок, який змішується з гексаном, даючи 2.58г кристалічної твердої речовини, т.пл. 121-123°C. M+=361.

Приклад-посилання 175

Метил [[1,1'-біфеніл]-2-карбоніл)аміно]бензоат
Суміш 10.0г [1,1'-біфеніл]-2-карбонової кислоти в 75мл метиленхлориду і 12.5г оксалілхлориду перемішується при кімнатній температурі протягом 18 годин. Леткі речовини випарюються в вакуумі, даючи 11.66г масла. 7.5мл порція вказаного вище масла в 25мл метиленхлориду додається краплями до розчину 4.53г N,N-диізопропілетиламіну в 100мл метиленхлориду при 0°C. Реакційна суміш перемішується при кімнатній температурі протягом 18 годин і промивається водою і насиченим водним бікарбонатом натрію, і органічний шар сушиться (сульфатом натрію). Органічний шар пропускається через водний силікат магнію, і до фільтрату при кипінні додається гексан, даючи 8.38г бажаного продукту в вигляді кристалічної твердої речовини, т.пл. 163-165°C.

Приклад-посилання 175

4-[[[1,1'-біфеніл]-2-карбоніл)аміно]бензойна кислота

3.15г зразок метил 4-[[[1,1'-біфеніл]-2-карбоніл)аміно]бензоату нагрівається із зворотним холодильником протягом 8 годин в 100мл етилового спирту і 2.5мл 10 норм. гідроокису натрію. Холодна реакційна суміш підкислюється соляною кислотою, і бажаний продукт збирається і сушиться, даючи 2.9г бажаного продукту в вигляді твердої речовини, т.пл. 246-249°C. M+N=318.

Приклад-посилання 177

4-[[[1,1'-біфеніл]-2-карбоніл)аміно]бензоілхлорид

Суміш 1.39г 4-[[[1,1'-біфеніл]-2-карбоніл)аміно]бензойної кислоти в 2.0мл тіонілхлориду нагрівається на паровій бані протягом 1 години. Додається холодний гексан, і кристалічна тверда речовина збирається і сушиться, даючи 1.34г бажаного продукту, т.пл. 118-120°C.

Приклад-посилання 178

2-(фенілметил)бензоілхлорид
Суміш 5.0г 2-(фенілметил)бензойної кислоти в 5мл тіонілхлориду нагрівається на паровій бані

протягом 1 години. Леткі речовини випарюються в вакуумі, даючи 5,74г бажаного продукту в вигляді масла. $M^+ = 227$ в вигляді складного ефіру

Приклад-посилання 179

Метил 4-[[2-(фенілметил)бензоіл]аміно]бензоат

До 3,03г метил 4-амінобензоату і 3,12г N,N-диізопропілетиламіну в 75мл метиленхлориду додається 5,54г 2-(фенілметил)бензоілхлориду, і реагенти перемішуються при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційна суміш промивається водою, насиченим водним бікарбонатом натрію, і органічний шар сушиться (сульфатом натрію). Органічний шар пропускається через водний силікат магнію двічі, і до фільтрату при кипінні додається гексан, даючи 5,04г бажаного продукту в вигляді кристалічної твердої речовини, т.пл. 138-139°C

Приклад-посилання 180

Натрій 4-[[2-(фенілметил)бензоіл]аміно]бензоат

Суміш 4,90г метил 4-[[2-(фенілметил)бензоіл]аміно]бензоату в 100мл абсолютного етанолу і 3,50мл 10, норм, гідроксиду натрію нагрівається на паровій бані протягом 3 годин. Водна фаза фільтрується, а одержана в результаті тверда речовина збирається і сушиться, даючи 4,25г бажаного продукту, т.пл. 340-346°C

Приклад-посилання 181

4-[[2-(фенілметил)бензоіл]аміно]бензойна кислота

Суміш 4,0г натрій 4-[[2-(фенілметил)бензоіл]аміно]бензоату суспендується в воді, і значення pH доводиться до 5 за допомогою оцтової кислоти. Тверда речовина збирається фільтруванням і сушиться при 80°C в вакуумі, даючи 3,75г бажаного продукту, т.пл. 246-247°C. $M^+ = 332$

Приклад-посилання 182

4-[[2-(фенілметил)бензоіл]аміно]бензоілхлорид

Суміш 2,0г 4-[[2-(фенілметил)бензоіл]аміно]бензойної кислоти в 2,0мл тіонілхлориду нагрівається на паровій бані протягом 1 години. Леткі речовини видаляються в вакуумі, даючи 1,53г бажаного продукту в вигляді масла. $M^+ = 346$ в вигляді складного ефіру

Приклад-посилання 183

Метил 4-[[2-(фенілметил)бензоіл]аміно]-2-хлорбензоат

Суміш 5,0г 2-(фенілметил)бензойної кислоти в 5,0мл тіонілхлориду нагрівається на паровій бані протягом 1 години. Леткі речовини випарюються в вакуумі, даючи 5,70г масла. 2,85г порція вказаного вище масла в 25мл метиленхлориду додається в розчин 50мл метиленхлориду, який містить 1,85г метил 4-аміно-2-хлорбензоату і 1,65г N,N-диізопропілетиламіну, при перемішуванні при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційна суміш промивається водою, насиченим водним бікарбонатом натрію, і органічний шар сушиться (сульфатом натрію). Органічний шар пропускається через водний силікат магнію двічі, і до фільтрату додається гексан при кипінні, даючи 2,96г бажаного продукту в вигляді кристалічної твердої речовини, т.пл. 133-135°C, $M^+ = 380$

106

Приклад-посилання 184

Метил 4-[[2-(фенілметил)бензоіл]аміно]-3-метоксибензоат

Суміш 2,85г 2-(фенілметил)бензоілхлориду в 25мл метиленхлориду додається краплями до охолодженого льодом розчину 1,84г метил 4-аміно-3-метоксибензоату і 1,61г N,N-диізопропілетиламіну в 50мл метиленхлориду. Реакційна суміш перемішується при кімнатній температурі протягом 18 годин і промивається водою, насиченим водним бікарбонатом натрію, і органічний шар сушиться (сульфатом натрію). Органічний шар пропускається через шар водного силікату магнію, і додається гексан при кипінні, даючи 2,2г бажаного продукту в вигляді кристалічної твердої речовини, т.пл. 129-131°C, $M^+ = 376$

Приклад-посилання 185

2-хлор 4-[[2-(фенілметил)бензоіл]аміно]бензойна кислота

Суміш 2,8г метил 2-хлор 4-[[2-(фенілметил)бензоіл]аміно]бензоату в 75мл абсолютного етанолу і 1,84мл 10, норм, гідроксиду натрію нагрівається на паровій бані протягом 3 годин. Додається вода з одержанням розчину, який екстрагується метиленхлоридом. Водна фаза підкислюється оцтовою кислотою, а одержана в результаті тверда речовина збирається і сушиться в вакуумі при 80°C, даючи 2,6г бажаного продукту в вигляді кристалічної твердої речовини, т.пл. 184-187°C, $M^+ = 366$

Приклад-посилання 186

3-метокси 4-[[2-(фенілметил)бензоіл]аміно]бензоат

Суміш 2,05г метил 4-[[2-(фенілметил)бензоіл]аміно]-3-метоксибензоату в 75мл абсолютного етанолу і 1,4мл 10, норм, гідроксиду натрію нагрівається на паровій бані протягом 3 годин. Додається вода з одержанням розчину, який екстрагується метиленхлоридом. Водна фаза підкислюється оцтовою кислотою, а одержана в результаті тверда речовина збирається і сушиться в вакуумі при 80°C, даючи 1,87г бажаного продукту в вигляді кристалічної твердої речовини, т.пл. 174-178°C, $M^+ = 362$

Приклад-посилання 187

3-метокси 4-[[2-(фенілметил)бензоіл]аміно]бензоілхлорид

Суміш 1,71г 3-метокси 4-[[2-(фенілметил)бензоіл]аміно]бензойної кислоти в 2,0мл тіонілхлориду нагрівається на паровій бані в атмосфері аргону протягом 1 години і додається гексан. Одержана в результаті тверда речовина збирається і сушиться, даючи 1,71г бажаного продукту в вигляді кристалічної твердої речовини, т.пл. 130-135°C, $M^+ = 376$ в вигляді складного метилового ефіру

Приклад-посилання 188

[4'-(трифторметил)-[1,1'-біфеніл]-2-карбонілхлорид

Суміш 5,0г 4'-(трифторметил)-[1,1'-біфеніл]-2-карбонілової кислоти в 5мл тіонілхлориду нагрівається на паровій бані в атмосфері аргону протягом 1 години, і додається гексан. Одержана в результаті тверда речовина збирається і сушиться, даючи 5,38г бажаного продукту в вигляді безбарвного

масла $M^+ = 280$ в вигляді складного метилового ефіру

Приклад-посилання 189

Метил-2-хлор-4-[[4'-(трифторметил)-[1,1'-біфеніл]карбоніл]аміно]бензоат

Розчин 3,13г 4'-(трифторметил)-[1,1'-біфеніл]-2-карбонілхлориду в 25 мл метиленхлориду додається краплями до охолодженого льодом розчину 1,84г метил 4-амінобензоату і 1,43г N,N-диізопропілетиламіну в 50 мл метиленхлориду. Реакційна суміш перемішується при кімнатній температурі протягом 18 годин і промивається водою, насиченим водним бікарбонатом натрію, і органічний шар сушиться (сульфатом натрію). Органічний шар пропускається через шар водного силікату магнію, і додається гексан при кипінні, даючи 3,36г бажаного продукту в вигляді кристалічної твердої речовини, т.пл 164-165°C, $M^+ = 398$

Приклад-посилання 190

3-метокси-4-[[4'-(трифторметил)-[1,1'-біфеніл]-2-карбоніл]аміно]бензоїлхлорид

Суміш 2,0г 3-метокси-4-[[4'-(трифторметил)-[1,1'-біфеніл]-2-карбоніл]аміно]бензойної кислоти в 20мл тіонілхлориду нагрівається на паровій бані в атмосфері аргону протягом 1 години, і додається гексан. Одержана в результаті тверда речовина збирається і сушиться, даючи 1,92г бажаного продукту в вигляді кристалічної твердої речовини, т.пл 136-38°C

Приклад-посилання 191

3-метокси-4-[[4'-(трифторметил)-[1,1'-біфеніл]-2-карбоніл]аміно]бензойна кислота

Суміш 3,78г метил 3-метокси-4-[[4'-(трифторметил)-[1,1'-біфеніл]-2-карбоніл]аміно]бензоату в 75мл абсолютного етанолу і 2,20мл 10 норм, гідроокису натрію нагрівається на паровій бані протягом 3 годин. Додається вода з одержанням розчину, який екстрагується метиленхлоридом. Водна фаза підкислюється оцтовою кислотою, а одержана в результаті тверда речовина збирається і сушиться в вакуумі при 80°C, даючи 3,49г бажаного продукту в вигляді кристалічної твердої речовини, т.пл 213-215°C

Приклад-посилання 192

Метил 3-метокси-4-[[4'-(трифторметил)-[1,1'-біфеніл]-2-карбоніл]аміно]бензоат

Розчин 3,56г 4'-(трифторметил)-[1,1'-біфеніл]-2-карбонілхлориду в 25мл метиленхлориду додається краплями до охолодженого льодом розчину 1,81г метил 4-аміно-3-метоксибензоату і 1,62г N,N-диізопропілетиламіну в 50мл метиленхлориду. Реакційна суміш перемішується при кімнатній температурі протягом 18 годин і промивається водою, насиченим водним бікарбонатом натрію, і органічний шар сушиться (сульфатом натрію). Органічний шар пропускається через шар водного силікату магнію, і додається гексан при кипінні, даючи 3,9 г бажаного продукту в вигляді кристалічної твердої речовини, т.пл 112-113°C

Приклад-посилання 193

2-хлор-4-[[4'-(трифторметил)-[1,1'-біфеніл]-2-карбоніл]аміно]бензоїлхлорид

Суміш 1,39г 2-хлор-4-[[4'-(трифторметил)-[1,1'-біфеніл]-2-карбоніл]аміно]бензойної кислоти в 20мл тіонілхлориду нагрівається на паровій бані

протягом 1 години. Реакційна суміш концентрується в вакуумі до залишку. До залишку додається холодний гексан, і тверда речовина збирається і сушиться, даючи 1,39г бажаного продукту

Приклад-посилання 194

3-метокси-4-[[4'-(трифторметил)-[1,1'-біфеніл]-2-карбоніл]аміно]бензоату

Суміш 3,78г метил 3-метокси-4-[[4'-(трифторметил)-[1,1'-біфеніл]-2-карбоніл]аміно]бензоату в 75мл абсолютного етанолу і 2,20мл 10 норм, гідроокису натрію нагрівається на паровій бані протягом 3 годин. Додається вода з одержанням розчину, який екстрагується метиленхлоридом. Водна фаза підкислюється оцтовою кислотою, а одержана в результаті тверда речовина збирається і сушиться в вакуумі при 80°C, даючи 3,42г бажаного продукту в вигляді кристалічної твердої речовини, т.пл 187-189°C

Приклад-посилання 195

Метил 2-хлор-4-[[4'-(трифторметил)-[1,1'-біфеніл]-2-карбоніл]аміно]бензоат

Розчин 3,56г 4'-(трифторметил)-[1,1'-біфеніл]-2-карбонілхлориду в 10мл метиленхлориду додається краплями до охолодженого льодом розчину 1,86г метил 2-хлор-4-амінобензоату і 1,6г N,N-диізопропілетиламіну в 50мл метиленхлориду. Реакційна суміш перемішується при кімнатній температурі протягом 18 годин і промивається водою, насиченим водним бікарбонатом натрію, і органічний шар сушиться (сульфатом натрію). Органічний шар пропускається через шар водного силікату магнію (3X), і до фільтрату додається гексан при кипінні, даючи 4,0г бажаного продукту в вигляді кристалічної твердої речовини, т.пл 130-132°C

Приклад-посилання 196

4-[[4'-(трифторметил)-[1,1'-біфеніл]-2-карбоніл]аміно]бензойна кислота

Суміш 3,0г метил 4-[[4'-(трифторметил)-[1,1'-біфеніл]-2-карбоніл]аміно]бензоату в 75мл абсолютного етанолу і 2,0мл 10 норм, гідроокису натрію нагрівається на паровій бані протягом 3 годин. Додається вода з одержанням розчину, який екстрагується метиленхлоридом. Водна фаза підкислюється оцтовою кислотою, а одержана в результаті тверда речовина збирається і сушиться в вакуумі при 80°C, даючи 3,42г бажаного продукту в вигляді кристалічної твердої речовини, т.пл 243-245 °C $M^+ = 385$

Приклад-посилання 197

Метил 6-[[3-(2-метилпіридиніл)карбоніл]аміно]піридин-3-карбоксилат

До розчину, що перемішується, 3г метил 6-амінопіридин-3-карбоксилату і 4мл N,N-диізопропілетиламіну в 100мл метиленхлориду додається краплями розчин 6,4г 2-метилпіридин-3-карбонілхлориду в 25мл метиленхлориду. Реакційна суміш перемішується при кімнатній температурі протягом 2 годин і гаситься водою. Органічний шар промивається водою, сушиться (сульфатом натрію), фільтрується і випаровується в вакуумі до залишку, який змішується з ефіром, а отримана в результаті тверда речовина збирається і сушиться на повітрі, даючи 6,8г бажаного продукту $M^+ = 390$

Приклад-посилання 198

6-[[3-(2-метилпіридиніл)карбоніл]аміно]піридин-3-карбоксилат

но]пиридин-3-карбонова кислота

До розчину 6 5г [[3-(2-метилпиридиніл)карбоніл]аміно]пиридин-3-карбокси-лату в 100мл 1:1 суміші тетрагідрофуран метиловий спирт додається 20мл 5 норм, гідроокису натрію. Реакційна суміш перемішується протягом ночі і випарюється в вакуумі до залишку. Залишок розчиняється в воді і нейтралізується оцтовою кислотою. Тверда речовина, яка відокремилась, відфільтровується і сушиться на повітрі, даючи 3 0г бажаного продукту. $M^+ = 257$

Приклад-посилання 199

Метил 6-[[[1,1'-біфеніл]-2-карбоніл]-аміно]пиридин-3-карбоксилат

До розчину 15г метил 6-амінопіридин-3-карбоксилату в 100мл метиленхлориду додається 3мл N,N-диізопропілетиламіну при кімнатній температурі. До реакційної суміші повільно додається розчин 2,5г [1,1'-біфеніл]-2-карбонілхлориду. Реакційна суміш перемішується при кімнатній температурі протягом 4 годин, а потім гаситься водою і сушиться над безводним сульфатом магнію, фільтрується і випарюється в вакуумі до твердого залишку. Залишок змішується з ефіром, фільтрується і сушиться, даючи 3 0г бажаного продукту. $M^+ = 332$

Приклад-посилання 200

6-[[[1,1'-біфеніл]-2-карбоніл]-аміно]пиридин-3-карбонова кислота

До розчину, який перемішується, 2 5г [[1,1'-біфеніл]-2-карбоніл]аміно-пиридин-3-карбоксилату в 50мл суміші 1:1 тетрагідрофуран метиловий спирт додається 10мл 5 норм, гідроокису натрію, і суміш перемішується при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційна суміш концентрується в вакуумі до залишку, який розчиняється в воді і нейтралізується оцтовою кислотою. Тверда безбарвна речовина, яка відокремилась, відфільтровується і сушиться на повітрі, даючи 2 0г бажаного продукту. $M^+ = 318$

Приклад-посилання 201

Метил 2-(2-пиридиніл)бензоат

Суміш 12г метил 2-(йодметил)бензоату, 20г н-бутилстаннану і 2г тетракіс(трифенілфосфин)паладію (0) нагрівається із зворотним холодильником в дегазованому толуолі

протягом 48 годин. Реакційна суміш концентрується в вакуумі до залишку, який очищається з допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з елююванням сумішшю 1:1 етилацетат-гексан, даючи 5 5г бажаного продукту в вигляді масла. $M^+ = 213$

Приклад-посилання 202

2-(2-пиридиніл)бензойна кислота

Суміш 3 0г метил 2-(2-пиридиніл)бензоату і 600мг гідроокису натрію в 50мл 9:1 суміші метанол-вода нагрівається із зворотним холодильником протягом 4 годин. Реакційна суміш концентрується в вакуумі, і залишок розчиняється в 50мл холодної води. Розчин нейтралізується льодяною оцтовою кислотою, і продукт, який одержується в результаті, фільтрується, промивається водою і сушиться, даючи 2 5г бажаного продукту. $M^+ = 200$

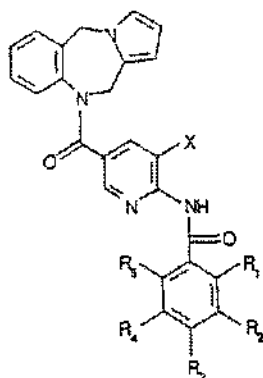
Приклад 1

N-[5-(5H-піроло[2,1-c][1,4] бензодіазепін-10(11H)-ілкарбоніл)-2-пиридиніл]-5-фтор-2-метилбензамід

Суміш тійонілхлориду (100мл) і 6-[(5-фтор-2-метилбензоіл)аміно]пиридин-3-карбонової кислоти (2 7г, 10 ммоль) нагрівається до дефлегмації протягом 5 годин. В кінці надлишок тійонілхлориду видаляється, і хлорангідрид кислоти розчиняється в метиленхлориді (100мл). При кімнатній температурі повільно додається метиленхлоридний розчин 6-[(5-фтор-2-метилбензоіл)-аміно]-пиридин-3-карбонілхлориду. Реакційна суміш перемішується при кімнатній температурі протягом 2 годин і гаситься охолодженою льодом водою. Реакційна суміш промивається 0 1 норм NaOH і потім промивається водою. Метиленхлоридний шар відділяється, сушиться (сульфатом магнію), фільтрується і концентрується. Продукт очищається за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі при елююванні сумішшю 10% етилацетат-гексан (1л), а потім сумішшю 30% етилацетат-гексан. Продукт кристалізується із суміші етилацетат-гексан. Вихід 1 0г, 46, мас-спектр (FAB), $M^+ 1 441$, $M^+ Na 462$

Як описано в прикладі 1, одержуються такі сполуки (Таблиця C)

Таблиця С



| Пр | № | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ | X | M+1 |
|----|---|-----------------|------------------|------------------|------------------|----------------|----|-----|
| 2 | | C ₄₃ | H | F | - | H | F | 423 |
| 3 | | C ₄₃ | - | - | F | - | - | - |
| 4 | | C ₄₃ | - | - | - | H | - | 441 |
| 5 | | H | OC ₄₃ | OC ₄₃ | OC ₄₃ | - | - | 457 |
| 6 | | Cl | - | - | F | F | - | 443 |
| 7 | | F | - | - | - | - | - | 445 |
| 8 | | Br | - | - | - | - | - | 480 |
| 9 | | C ₄₃ | - | - | - | - | - | 441 |
| 10 | | F | - | - | - | - | - | - |
| 11 | | Cl | - | - | Br | - | - | - |
| 12 | | C ₄₃ | - | - | - | - | Br | 502 |
| 13 | | C ₄₃ | - | - | - | - | C | - |
| 14 | | C | - | - | C | - | - | - |
| 15 | | C ₄₃ | C ₄₃ | - | - | - | - | - |
| 16 | | Br | - | - | - | - | - | - |
| 17 | | C | - | - | C ₄₃ | - | - | - |
| 18 | | C ₄₃ | - | - | - | - | - | - |
| 19 | | C | - | - | - | - | - | - |

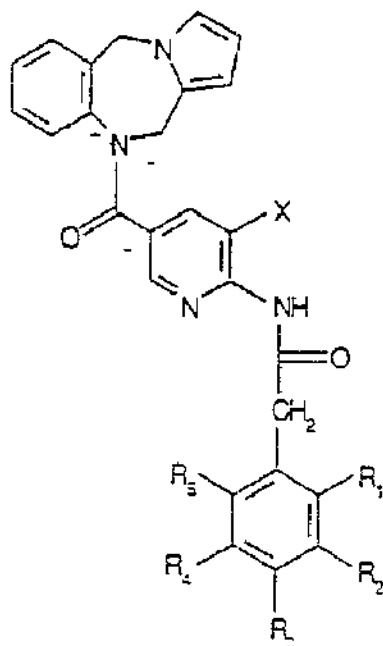
| Пр | № | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ | X | M+1 |
|----|---|-------------------|-----------------|-----------------|-------------------|-----------------|-----------------|-----|
| 20 | | Cl | - | - | - | - | - | - |
| 21 | | | - | - | - | - | F | - |
| 22 | | | H | H | H | H | H | - |
| 23 | | C ₄₃ | H | F | - | C ₄₃ | F | - |
| 24 | | C ₄₃ | - | H | H | H | C ₄₃ | - |
| 25 | | C ₄₃ | - | F | H | H | Cl | - |
| 26 | | C ₄₃ | Cl | H | H | H | H | - |
| 27 | | C ₄₃ | H | F | Cl | - | H | - |
| 28 | | -OC ₄₃ | H | H | - | H | H | - |
| 29 | | OC ₄₃ | - | - | F | F | H | - |
| 30 | | -OC ₄₃ | H | - | H | F | F | - |
| 31 | | Cl | C ₄₃ | - | Cl | - | - | - |
| 32 | | -SC ₄₃ | - | F | H | - | - | - |
| 33 | | C ₄₃ | - | NO ₂ | - | H | F | - |
| 34 | | C ₄₃ | - | - | C ₄₃ | - | - | - |
| 35 | | - | - | - | C | - | F | - |
| 36 | | C | - | - | N ₄₃ | - | - | - |
| 37 | | - | C ₄₃ | - | - | - | - | - |
| 38 | | -OC ₄₃ | - | - | C | - | - | - |
| 39 | | C | - | - | -SC ₄₃ | - | - | - |
| 40 | | - | - | - | - | C ₄₃ | F | - |
| 41 | | F | - | C ₄₃ | - | - | - | - |
| 42 | | C ₄₃ | - | - | - | - | - | - |
| 43 | | NO ₂ | - | - | - | - | - | - |
| 44 | | - | - | - | - | - | - | - |
| 45 | | C ₄₃ | - | - | - | - | - | - |

Приклад 46

M-[5-(5H-піроло[2,1-c][1,4]бензодіазепін-10(11H)-ілкарбонід)-2-піридиніл]-2-метилбензоацетамід

Суміш 20 ммоль 10,11-дигідро-10-(6-аміно-3-піридинілкарбоніл)-5H-піроло[2,1-c][1,4]бензодіазепіну 21 ммоль 2-метилбензоацетилхлориду і 5 ммоль триетиламіну в 10мл дихлорметану перемішується в атмосфері аргону при кімнатній температурі протягом 16 годин. Розчинник видаляється в вакуумі і залишок розподіляється між 50мл етилацетату і 25мл води. Органічний шар відокремлюється промивається водою 1 норм бікарбонатом натрію розсопом і сушиться (сульфатом натрію). Розчинник видаляється і залишок хроматографується на силікагелі з сумішшю етилацетат-гексан в якості розчинника даючи продукт в вигляді твердої речовини. Як описано в прикладі 46 одержуються такі сполуки (Таблиця D)

Таблиця D



| Пр. № | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ | X |
|-------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|----------------|----|
| 47 | CH ₃ | - | - | CH ₃ | - | F |
| 48 | CH ₃ | - | - | F | - | Br |
| 49 | CH ₃ | - | - | F | - | Cl |
| 50 | Cl | - | - | - | - | F |
| 51 | Cl | - | - | - | - | Br |
| 52 | Cl | - | - | - | - | Cl |
| 53 | Cl | - | Cl | - | - | H |
| 54 | Cl | - | Cl | - | - | Br |
| 55 | Cl | - | Cl | - | - | Cl |
| 56 | -OCH ₃ | - | - | - | - | - |
| 57 | -OCH ₃ | - | - | - | - | Br |
| 58 | -OCH ₃ | - | - | - | - | Cl |
| 59 | -OCH ₃ | - | - | -OCH ₃ | - | H |
| 60 | -OCH ₃ | - | - | -OCH ₃ | - | Br |
| 61 | -OCH ₃ | - | - | -OCH ₃ | - | Cl |
| 62 | - | -OCH ₃ | -OCH ₃ | - | - | - |
| 63 | - | -OCH ₃ | -OCH ₃ | - | - | Br |
| 64 | - | -OCH ₃ | -OCH ₃ | - | - | Cl |
| 65 | - | CH ₃ | - | - | - | H |
| 66 | - | CH ₃ | - | - | - | Br |
| 67 | - | CH ₃ | - | - | - | Cl |
| 68 | - | - | CH ₃ | - | - | - |
| 69 | - | - | CH ₃ | - | - | Br |
| 70 | - | - | CH ₃ | - | - | Cl |
| 71 | - | - | - | - | - | - |
| 72 | - | - | - | - | - | Br |
| 73 | - | - | - | - | - | Cl |
| 74 | - | - | - | - | - | - |
| 75 | - | - | - | - | - | Br |
| 76 | - | - | - | - | - | Cl |
| 77 | - | - | - | - | - | - |
| 78 | - | - | - | - | - | Br |
| 79 | - | - | - | - | - | Cl |

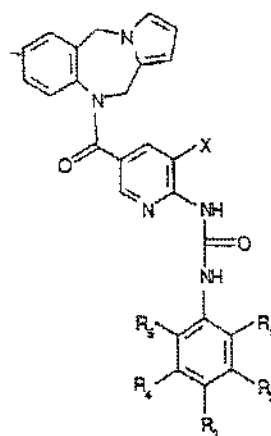
| Пр. № | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|
| 79 | H | H | F | H | F |
| 80 | H | CH ₃ | H | H | H |
| 81 | H | CH ₃ | H | H | H |
| 82 | H | CH ₃ | H | H | H |

Приклад 83

10,11-дигідро-10-[6-[[[2-(2-метилфеніл)аміно]карбоніл]-3-піридиніл]карбоніл]-5H-піроло[2,1-c][1,4]бензодіазепін

Суміш 20 ммоль 10,11-дигідро-10-(6-аміно-3-піридинілкарбоніл)-5H-піроло[2,1-c][1,4]бензодіазепіну і 40 ммоль (2-метилфеніл)ізоціанату в 12мл тетрагідрофурану нагрівається із зворотним холодильником протягом 16 годин. Розчинник видаляється і залишок хроматографується на силікагелі з використанням суміші етилацетат-гексан в якості розчинника, даючи продукт в вигляді твердої речовини. Як описано в прикладі 83 одержуються такі сполуки (Таблиця E)

Таблиця E



| Пр. № | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ | X |
|-------|----------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|----|
| 84 | - | CH ₃ | - | - | - | H |
| 85 | - | CH ₃ | - | - | - | Br |
| 86 | - | CH ₃ | - | - | - | Cl |
| 87 | - | - | CH ₃ | - | - | - |
| 88 | F | - | CH ₃ | - | - | Br |
| 89 | - | - | CH ₃ | - | - | Cl |
| 90 | Cl | - | - | - | - | - |
| 91 | Cl | - | - | - | - | Br |
| 92 | Cl | - | - | - | - | Cl |
| 93 | - | CH ₃ | - | - | - | - |
| 94 | - | CH ₃ | - | - | - | Br |
| 95 | - | CH ₃ | - | - | - | Cl |
| 96 | - | - | CH ₃ | - | - | - |
| 97 | - | - | CH ₃ | - | - | Br |
| 98 | - | - | CH ₃ | - | - | Cl |

| Рр | Р1 | Р2 | Р3 | Р4 | Р5 | Х |
|-----|----|----|----|----|----|----|
| 98 | Н | Н | С1 | Н | Н | С1 |
| 99 | С1 | С1 | Н | Н | Н | Н |
| 100 | С1 | С1 | Н | Н | Н | Вг |
| 101 | С1 | С1 | Н | Н | Н | С1 |
| 102 | С1 | Н | С1 | Н | Н | Н |
| 103 | С1 | Н | С1 | Н | Н | Вг |
| 104 | С1 | Н | С1 | Н | Н | С1 |
| 105 | С1 | Н | Н | Н | С1 | Н |
| 106 | С1 | Н | Н | Н | С1 | Вг |
| 107 | С1 | Н | Н | Н | С1 | С1 |
| 108 | Н | С1 | С1 | Н | Н | Н |
| 109 | Н | С1 | С1 | Н | Н | Вг |
| 110 | Н | С1 | С1 | Н | Н | С1 |
| 111 | Н | Н | Н | Н | Н | Н |
| 112 | Н | Н | Н | Н | Н | Вг |
| 113 | Н | Н | Н | Н | Н | С1 |
| 114 | Н | Н | Н | Н | Н | Н |
| 115 | Н | Н | Н | Н | Н | Вг |
| 116 | Н | Н | Н | Н | Н | С1 |
| 117 | Н | Н | Н | Н | Н | Н |
| 118 | Н | Н | Н | Н | Н | Вг |
| 119 | Н | Н | Н | Н | Н | С1 |

Приклад 120

N-[5-[[3-[(диметилтіламіно)метил]-[5H-піроло[2,1-с][1,4]бензодіазепін-10(11H)-іл]карбоніл]-2-піридиніл]-5-фтор-2-метилбензамід

Суміш 0.44г N-[5-(5H-піроло[2,1-с][1,4]бензодіазепін-10(11H)-ілкарбоніл]-2-піридиніл]-5-фтор-2-метилбензаміду, 5мл 40% водного розчину діетиламіну і 5мл водного розчину формальдегду в 50мл суміші тетрагідрофуран-метанол (1:1) нагрівається зі зворотним холодильником протягом 16 годин в присутності краплі льодяної оцтової кислоти. Суміш концентрується під вакуумом, а залишок екстрагується хлороформом. Екстракт промивається водою, сушиться (сульфатом магнію), і розчинник видаляється. Залишок очищається за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з 5% метанолом в хлороформі в якості елюента, даючи 0.45г твердої речовини мас-спектр (СІ) 499 (М+1).

Сполуки в наведених нижче прикладах одержуються, як описано в прикладі 120, з формальдегдом і відповідним аміном.

Приклад 121

N-[5-[[3-[(диметилтіламіно)метил]-[5H-піроло[2,1-с][1,4]бензодіазепін-10(11H)-іл]карбоніл]-2-піридиніл]-5-хлор-2-метилбензамід

Приклад 122

N-[5-[[3-[(диметилтіламіно)метил]-[5H-піроло[2,1-с][1,4]бензодіазепін-10(11H)-іл]карбоніл]-2-піридиніл]-3-фтор-2-метилбензамід

Приклад 123

N-[5-[[3-[(диметилтіламіно)метил]-[5H-піроло[2,1-с][1,4]бензодіазепін-10(11H)-іл]карбоніл]-2-піридиніл]-2-хлор-4-фторбензамід

Приклад 124

N-[5-[[3-[(диметилтіламіно)метил]-[5H-піроло[2,1-с][1,4]бензодіазепін-10(11H)-іл]карбоніл]-2-піридиніл]-2-хлор-5-фторбензамід

Приклад 125

N-[5-[[3-[(диметилтіламіно)метил]-[5H-піроло[2,1-с][1,4]бензодіазепін-10(11H)-

іл]карбоніл]-2-піридиніл]-2-хлорбензамід

Приклад 126

N-[5-[[3-[(диметилтіламіно)метил]-[5H-піроло[2,1-с][1,4]бензодіазепін-10(11H)-іл]карбоніл]-2-піридиніл]-2-фтор-5-хлорбензамід

Приклад 127

N-[5-[[3-[(диметилтіламіно)метил]-[5H-піроло[2,1-с][1,4]бензодіазепін-10(11H)-іл]карбоніл]-2-піридиніл]-2,4-дихлорбензамід

Приклад 128

N-[5-[[3-[(диметилтіламіно)метил]-[5H-піроло[2,1-с][1,4]бензодіазепін-10(11H)-іл]карбоніл]-2-піридиніл]-2-хлор-4-фторбензамід

Приклад 129

N-[5-[[3-[(диметилтіламіно)метил]-[5H-піроло[2,1-с][1,4]бензодіазепін-10(11H)-іл]карбоніл]-2-піридиніл]-2-хлорбензоацетамід

Приклад 130

N-[5-[[3-[(диметилтіламіно)метил]-[5H-піроло[2,1-с][1,4]бензодіазепін-10(11H)-іл]карбоніл]-2-піридиніл]-5-фтор-2-метилбензамід

До розчину 0.75г 10-[[6-[2-(диметиламіно)етиламіно]-3-піридиніл]-карбоніл]-10,11-дигідро-5H-піроло[2,1-с][1,4]бензодіазепіну і 5мл дізопропілетиламіну в 75 мл дихлорметану додається (повільно) 0.35 г 5-фтор-2-метилбензоілхлориду в 10мл дихлорметану. Суміш перемішується при кімнатній температурі протягом 16 годин, і розчин ретельно промивається водою. Органічний шар сушиться (сульфатом магнію), і розчинник видаляється під вакуумом. Залишок очищається за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з 30% метанолом в хлороформі в якості елюента, даючи 0.80г жовтої твердої речовини, мас-спектр (СІ), 511 (М+1).

Приклад 131

N-[3-(диметиламіно)пропіл]-N-[5-(5H-піроло[2,1-с][1,4]бензодіазепін-10(11H)-іл)карбоніл]-2-піридиніл]-5-фтор-2-метилбензамід

Розчин 6.35г 5-фтор-3-метилбензоілхлориду в 1 мл дихлорметану додається до розчину 2 ммоль 10-[[6-[3-(диметиламіно)пропіламіно]-3-піридиніл]карбоніл]-10,11-дигідро-5H-піроло[2,1-с][1,4]бензодіазепіну і 5мл дізопропілетиламіну в 75мл дихлорметану. Розчин перемішується при кімнатній температурі протягом 16 годин, промивається водою, сушиться (сульфатом магнію), і розчинник видаляється. Залишок очищається за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з 30% метанолом в хлороформі в якості елюента, даючи 0.75г твердої речовини, мас-спектр (СІ), 525 (М+1).

Приклад 132

N-[2-(диметиламіно)метил]-N-[5-(5H-піроло[2,1-с][1,4]бензодіазепін-10(11H)-іл)карбоніл]-2-піридиніл]-5-фтор-3-метилбензамід

Як описано в прикладі 130, розчин 2 ммоль 10-[[6-[2-(диметиламіно)етиламіно]-3-піридиніл]карбоніл]-10,11-дигідро-5H-піроло[2,1-с][1,4]бензодіазепіну, 8мл дізопропілетиламіну і 2.2 ммоль 5-фтор-2-метилбензоілхлориду в 100мл дихлорметану перемішується при кімнатній температурі протягом 16 годин. Розчинник видаляється і продукт очищається за допомогою хроматографії на силікагелі, даючи тверду речовину.

Приклад 133

N-[5-[[3-[(диметилтіламіно)метил]-[5H-піроло[2,1-c][1,4]бензодіазепін-10(11H)-іл]карбоніл]-2-піридиніл]-3,4,5-триметоксибензамід

Суміш 10г N-[5-(5H-тіроло[2,1-c][1,4]бензодіазепін-10(11H)-іл]карбоніл]-2-піридиніл]-3,4,5-триметоксибензаміду 10мл 10% водного диметиламіну 10мл 35% водного формальдегіду в 50мл суміші тетрагідрофуран-метанол (1:1) плюс 1 крапля оцтової кислоти нагріваються із зворотним холодильником протягом 16 годин. Суміш концентрується, а залишок екстрагується хлороформом. Екстракт промивається водою, сушиться (сульфатом магнію), концентрується і залишок очищається за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з 5% метанолом в хлороформі в якості елюента. Фракції, які містять продукт, об'єднуються, даючи 0,80г твердої речовини мас-спектр (CI) 556 (M+1).

Приклад 134

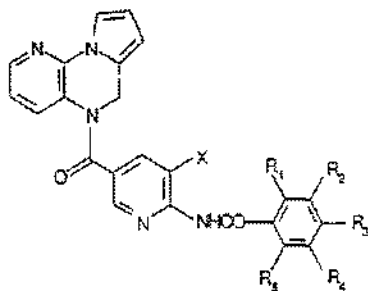
N-[5-піrido[3,2-e]-піроло[1,2-a]піразин-5(6H)-іл]карбоніл]-2-піридиніл]-5-фтор-2-метилбензамід

До охолодженого (0°C) розчину 0,343г 5,6-дигідропіrido[3,2-e]піроло[1,2-a]піразину і 11мл триетиламіну в 5мл дихлорметану додається 1,17г 6-[(5-фтор-2-метилбензоіл)аміно]піридин-3-карбонілхлориду. Суміш перемішується при кімнатній температурі протягом 16 годин. До суміші додається 50мл дихлорметану і 20мл води. Органічний шар відокремлюється і промивається по 20мл кожного з 1М бікарбонату натрію і розсолу. Органічний шар сушиться (сульфатом натрію) і пропускається через шар водного силікату магнію і даний шар промивається дихлорметаном. Фільтрат концентрується і залишок хроматографується на силікагельних преп-пластинах з сумішшю етилацетат-гексан (1:1) в якості елюента. Продукт кристалізується з етилацетату, даючи 0,38г білих кристалів т.пл 226-234°C.

Як описано в прикладі 134

одержуються такі сполуки (Таблиця F)

(Таблиця F)



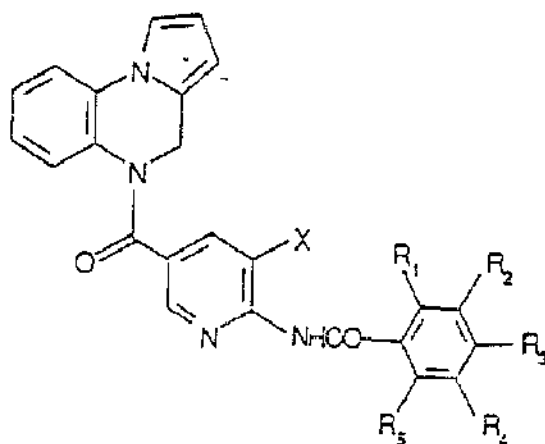
| Гр | № | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ | X |
|-----|---|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----|
| 133 | - | C ₁ | - | - | - | - | - |
| 134 | - | C ₁ | - | - | - | - | Br |
| 3* | - | C ₁ | - | - | - | - | C |
| 3- | - | - | - | C ₁ | - | - | - |

| Гр | № | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ | X |
|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 135 | a | - | - | C ₁ | a | - | Br |
| 140 | a | - | - | C ₁ | - | - | Cl |
| 141 | C ₁ | - | - | - | - | - | - |
| 142 | C ₁ | - | - | - | - | - | Br |
| 143 | C ₁ | - | - | - | - | - | C |
| 144 | a | C ₁ | - | - | - | - | - |
| 145 | a | C ₁ | - | - | - | - | Br |
| 146 | b | C ₁ | - | - | - | - | Cl |
| 147 | a | - | - | C ₁ | - | - | H |
| 148 | a | - | - | C ₁ | - | - | Br |
| 149 | a | - | - | C ₁ | - | - | Cl |
| 150 | C ₁ | C ₁ | - | - | - | - | - |
| 151 | C ₁ | C ₁ | - | - | - | - | Br |
| 152 | C ₁ | C ₁ | - | - | - | - | Cl |
| 153 | C ₁ | - | - | C ₁ | - | - | - |
| 154 | C ₁ | - | - | C ₁ | - | - | Br |
| 155 | C ₁ | - | - | C ₁ | - | - | C |
| 156 | C ₁ | - | - | - | - | C ₁ | - |
| 157 | C ₁ | - | - | - | - | C ₁ | Br |
| 158 | C ₁ | - | - | - | - | C ₁ | C |
| 159 | - | C ₁ | C ₁ | - | - | - | - |
| 160 | - | C ₁ | C ₁ | - | - | - | Br |
| 161 | - | C ₁ | C ₁ | - | - | - | Cl |
| 162 | - | - | - | - | - | - | - |
| 163 | - | - | - | - | - | - | Br |
| 164 | - | - | - | - | - | - | C |
| 165 | - | - | - | - | - | - | - |
| 166 | - | - | - | - | - | - | Br |
| 167 | - | - | - | - | - | - | C ₁ |
| 168 | - | - | - | - | - | - | - |
| 169 | - | - | - | - | - | - | Br |
| 170 | - | - | - | - | - | - | C |

Приклад 171

N-[5-(піроло[1,2-a]хіноксалін-5(4H)-іл]карбоніл]-2-піридиніл]-5-фтор-2-метилбензамід

До охолодженого (0°C) розчину 0,341г 4,5-дигідропіроло[1,2-a]хіноксалину і 11мл триетиламіну в 5мл дихлорметану додається 1,17г 6-[(5-фтор-2-метилбензоіл)аміно]піридин-3-карбонілхлориду. Суміш перемішується в атмосфері аргону при кімнатній температурі протягом 16 годин. Суміш розводиться 50мл дихлорметану і 20мл води і органічний шар відокремлюється. Органічний шар промивається по 20мл кожного з 1М бікарбонату натрію і розсолу і сушиться (сульфатом натрію). Розчин фільтрується через тонкий шар водного силікату магнію і даний шар промивається дихлорметаном. Фільтрат концентрується і залишок очищається на силікагельних преп-пластинах сумішшю етилацетат-гексан (1:1) в якості елюента. Продукт кристалізується з етилацетату, даючи 0,38г білих кристалів т.пл 190-196°C. Як описано в прикладі 171 одержуються такі сполуки (Таблиця G)



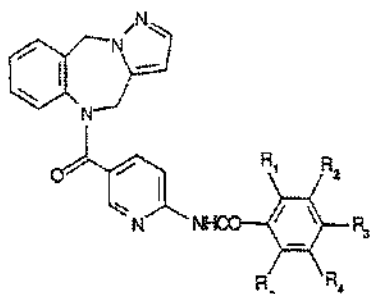
| Пр № | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ | X |
|------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|---|
| 172 | - | CH ₃ | г | н | г | г |
| 173 | - | CH ₃ | г | н | г | г |
| 174 | - | CH ₃ | - | г | - | г |
| 175 | - | - | CH ₃ | г | г | - |
| 176 | - | - | CH ₃ | г | г | г |
| 177 | - | г | CH ₃ | г | - | г |
| 178 | CH ₃ | г | - | г | г | - |
| 179 | CH ₃ | г | - | г | г | г |
| 180 | CH ₃ | г | - | г | г | г |
| 181 | г | CH ₃ | г | г | - | - |
| 182 | г | CH ₃ | г | г | - | г |
| 183 | - | CH ₃ | г | г | г | г |
| 184 | г | г | CH ₃ | г | г | - |
| 185 | г | - | CH ₃ | г | - | г |
| 186 | г | г | CH ₃ | г | г | г |
| 187 | г | CH ₃ | г | г | - | - |
| 188 | г | г | г | г | - | г |
| 189 | г | CH ₃ | - | г | - | г |
| 190 | CH ₃ | - | г | - | - | - |
| 191 | г | - | г | - | - | г |
| 192 | CH ₃ | - | г | г | - | г |
| 193 | г | г | - | - | CH ₃ | - |
| 194 | г | - | - | г | г | г |
| 195 | г | - | - | г | CH ₃ | г |
| 196 | г | г | г | г | - | - |
| 197 | - | г | г | г | - | г |
| 198 | - | г | г | г | - | г |
| 199 | - | - | - | - | - | - |
| 200 | - | - | - | - | - | г |
| 201 | - | - | - | - | - | - |
| 202 | - | - | - | - | - | - |
| 203 | - | - | - | - | - | г |

| Пр № | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ | X |
|------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---|
| 204 | - | г | г | г | - | г |
| 205 | - | г | г | г | г | г |
| 206 | - | - | - | г | г | г |
| 207 | г | - | г | г | - | г |

Приклад 208

N-[5-(4H-піразоло[5-1-с] [1,4]бензодіазепін-5(10H)-іл карбоніл)-2-піридиніл]-5-фтор-2-метилбензамід

До охолодженого (0°C) розчину 0,37г 5-10-дигідро-4H-піразоло[5-1-с][1,4]бензодіазепіну і 863 мікролітрів триетиламіну в 5мл дихлорметану додається 0,761г 6-[(5-фтор-2-метилбензоіл)аміно]піридин-3-карбонілхлориду. Суміш перемішується в атмосфері аргону при кімнатній температурі протягом 5 годин. Додається додатково 420 мікролітрів триетиламіну і 0,38г 6-[(5-фтор-2-метилбензоіл)аміно]піридин-3-карбонілхлориду і суміш перемішується протягом 16 годин. Суміш розводиться 60мл дихлорметану і промивається по 25мл кожного з 1М бікарбонату натрію і розсолу і сушиться (сульфатом натрію). Розчин фільтрується (двічі) через тонкий шар водного силікату магнію і даний шар промивається дихлорметаном. Фільтрат концентрується даючи жовте скло (0,68г) яке кристалізується з етилацетату даючи 0,38г білих кристалів т пл 250-260°C мас-спектр (FAB/L) 442,4 (M+H)



| Пр. № | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ | X |
|-------|----------------|------------------|------------------|----------------|----------------|----|
| 209 | - | C ⁺ 3 | F | - | - | F |
| 210 | - | C ⁺ 3 | F | - | - | Br |
| 211 | - | C ⁺ 3 | F | - | - | Cl |
| 212 | - | - | C ⁺ 3 | - | - | - |
| 213 | - | - | C ⁺ 3 | - | - | Br |
| 214 | - | - | C ⁺ 3 | - | - | Cl |
| 215 | C | - | - | - | - | - |
| 216 | C | - | - | - | - | Br |
| 217 | C | - | - | - | - | Cl |
| 218 | - | Cl | - | - | - | - |
| 219 | - | C ⁺ 3 | - | - | - | Br |
| 220 | - | C | - | - | - | Cl |
| 221 | - | - | - | - | - | - |
| 222 | - | - | C | - | - | Br |
| 223 | - | - | C ⁺ 3 | - | - | Cl |
| 224 | C | C | - | - | - | - |
| 225 | C | C | - | - | - | Br |
| 226 | C | C | - | - | - | Cl |

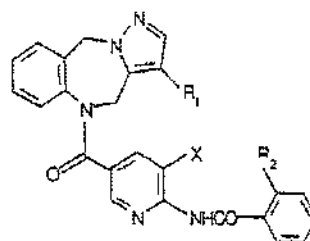
| Пр. № | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ | X |
|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----|
| 227 | Cl | - | Cl | - | - | - |
| 228 | Cl | - | Cl | - | - | Br |
| 229 | Cl | - | Cl | - | - | Cl |
| 230 | Cl | - | - | - | Cl | - |
| 231 | Cl | - | - | - | Cl | Br |
| 232 | Cl | - | - | - | Cl | Cl |
| 233 | F | Cl | Cl | - | F | - |
| 234 | F | Cl | Cl | - | F | Br |
| 235 | H | Cl | Cl | - | F | Cl |
| 236 | F | H | - | - | H | - |
| 237 | F | - | - | - | F | Br |
| 238 | F | - | - | - | H | Cl |
| 239 | F | - | - | - | - | - |
| 240 | F | - | - | - | F | Br |
| 241 | F | - | - | - | - | Cl |
| 242 | F | - | - | - | - | - |
| 243 | F | - | - | - | - | Br |
| 244 | F | - | - | - | - | Cl |

Приклад 245

N-[5-(4H-піразоло[5,1-c][1,4]бензодіазепін-5(10H)-іл карбоніл)-2-піридині]-[1,1-біфеніл]-2-карбоксамід

До охолодженого (0°C) розчину 0,185г 5,10-дигідро-4H-піразоло[5,1-c][1,4]бензодіазепіну і 417мкл триетиламіну в 3 мл дихлорметану додається 0,35г 6-(2-біфенілкарбоніл)амідопіридин-3-карбонілхлориду в 15мл дихлорметану. Суміш перемішується при кімнатній температурі в атмосфері аргону протягом 16 годин, розводиться 40мл дихлорметану і 20мл води. Органічний шар промивається 20мл розсолу і сушиться (сульфатом натрію). Розчин фільтрується через тонкий шар водного силікату магнію. Фільтрат концентрується до сухого під вакуумом, даючи 0,4г твердої речовини. Дану тверду речовину очищається на силікагельних преп-пластинах з використанням суміші етилацетат-гексан (3:1) в якості елюента, даючи 170г коричневого скла т.пл. 110-150°C. Так як описано в прикладі 245, одержуються такі сполуки (Таблиця Н).

Таблиця Н



| Пр. № | R ₁ | X | R ₂ |
|-------|----------------|----|----------------|
| 246 | - | Cl | |
| 247 | - | - | |
| 248 | - | - | |
| 249 | - | - | |

| | | | |
|-----|----|----|--|
| 250 | H | H | |
| 251 | Cl | Cl | |
| 252 | Cl | H | |
| 253 | H | Cl | |
| 254 | H | H | |
| 255 | Cl | H | |
| 256 | H | Cl | |
| 257 | H | H | |
| 258 | H | Cl | |
| 259 | H | H | |
| 260 | H | H | |

Приклад 261

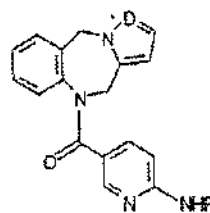
10-[[6-[(2-метилпропіл)аміно]-3-пиридиніл]карбоніл]-10,11-дигідро-5Н-піроло-[2,1-с][1,4]бензодіазепін

Суміш 0.16г 10-[[6-(хлор-3-пиридиніл)карбоніл]-10,11-дигідро-5Н-піроло[2,1-с][1,4]бензодіазепіну, 40мг пиридину і 2мл 2-метилпропіламіну перемішується і нагрівається при 100°C в герметизованій посуді протягом 1 години. До суміші додається 0.2мл N,N'-диметилпропіленсечовини, і суміш нагрівається при 110°C протягом 7 годин. Леткі речовини видаляються під вакуумом, а до залишку додається 10мл 0.5 норм. гідроксиду натрію. Суміш фільтрується, і тверда речовина промивається водою, а потім гексаном. Тверда речовина розчиняється в етилацетаті, і розчин промивається 0.5 норм. NaOH, розсолон і сушиться (сульфатом натрію). Розчин фільтрується через тонкий шар водного силікату магнію, і фільтрат концентрується до сухого. Залишок розтирається з сумішшю диізопропіловий ефір-гексан, даючи 0.18г білої твердої речовини, мас-спектр (CI) 361 (M+H). Як описано в прикладі 261, одержуються такі сполуки (Таблиця I)

* мас-спектр (CI) 389 (M+1)

** мас-спектр (CI) 401 (M+1)

Таблиця I



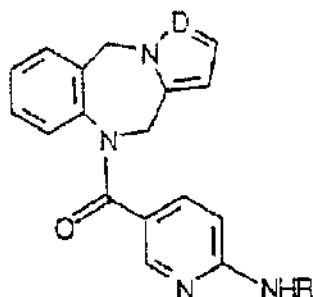
| Пр. № | D | R |
|-------|---|--|
| *262 | C | -CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₃ |
| **263 | C | -CH ₂ - |
| 264 | C | - |
| 265 | C | -CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₂ -CH ₂ CH ₃ |
| 266 | C | -CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₃ |
| 267 | C | -CH ₂ - |
| 268 | C | -CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂ |
| 269 | N | -CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₃ |
| 270 | N | -CH ₂ - |
| 271 | N | - |
| 272 | N | -CH ₂ (CF ₂) ₄ CH ₃ |

Приклад 273

10-[[8-[(фенілметил)аміно]-3-пиридиніл]карбоніл]-10,11-дигідро-5Н-піроло-[2,1-с][1,4]бензодіазепін

Суміш 0.16г 10-[[6-(хлор-3-пиридиніл)карбоніл]-10,11-дигідро-5Н-піроло[2,1-с][1,4]бензодіазепіну, 0.5мл бензиламіну перемішується і 0.2мл N,N'-диметилпропіленсечовини перемішується і нагрівається при 100°C протягом 7 годин. Після охолодження до кімнатної температури суміш промивається гексаном (3 рази 10мл). Залишок розчиняється в воді і підлучується 1 норм. гідроксиду натрію. Суспензія промивається водою і екстрагується етилацетатом. Органічний екстракт промивається розсолон, сушиться (сульфатом натрію) і фільтрується через тонкий шар водного силікату магнію. Фільтрат випарюється, і залишок розтирається з сумішшю диетилловий ефір-гексан, даючи 0.20г білої твердої речовини, мас-спектр (CI) 395 (M+H). Так, як описано в прикладі 273, одержуються такі сполуки (Таблиця J)

Таблиця J



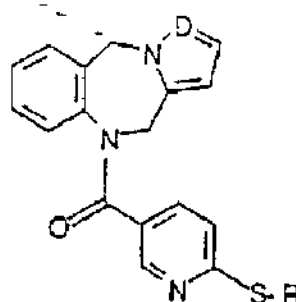
| Пр. № | В | R |
|-------|---|---|
| 274 | С | |
| 275 | С | |
| 276 | С | |
| 277 | С | |
| 278 | С | |
| 279 | С | |
| 280 | С | |
| 281 | Н | |
| 282 | Н | |
| 283 | Н | |
| 284 | Н | |
| 285 | Н | |
| 286 | Н | |
| 287 | Н | |

Приклад 286

10,11-дигідро-10-[[6-(циклогексиліто)-3-пиридиніл]карбоніл]-5Н-тропо-[2,1-с][1,4]бензодіазепін

До суспензії 35мг гідриду натрію (60% в маслі) в 3мл тетрагідрофурану додається в атмосфері аргону 0,10г циклогексилмеркаптану. Утворюється білий осад, і через 0,5 години при кімнатній температурі додається 1мл N,N'-диметилпропіленсечовини. До суміші додається 0,13г 10-[[6-хлор-3-пиридиніл]карбоніл]-10,11-дигідро-5Н-піроло[2,1-с][1,4]бензодіазепіну в 2мл тетрагідрофурану. Суміш перемішується при кімнатній температурі протягом 18 годин, гаситься водою і хлоридом амонію і концентрується під вакуумом. Водна суспензія фільтрується, і тверда речовина промивається водою та гексаном. Тверда речовина очищається за допомогою хроматографії на силікагельних преп'ястинах з використанням суміші етилацетат-гексан в якості елюента, даючи 0,13г білої твердої речовини, мас-спектр (CI) 404 (M+H). Так, як описано в прикладі 288, одержуються такі похідні (Таблиця K).

Таблиця K



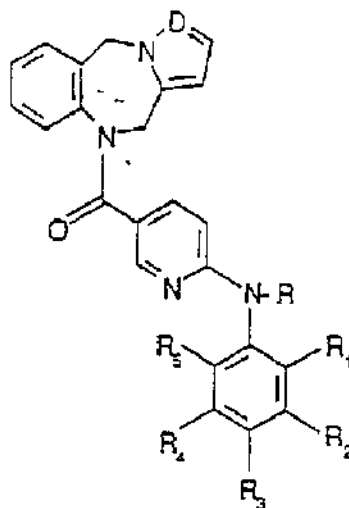
| Пр. № | D | R |
|-------|---|--|
| 289 | C | $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_{11}$ |
| 290 | C | $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ |
| 291 | C | $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ |
| 292 | C | $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ |
| 293 | C | $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4\text{S}$ |
| 294 | A | $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_{11}$ |
| 295 | A | $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ |
| 296 | A | $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ |
| 297 | B | $\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ |
| 298 | A | $\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4\text{S}$ |
| 299 | A | $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4\text{N}$ |
| 300 | C | $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4\text{N}$ |

Приклад 301

10-11-дигідро-10-[[6-[(2-метилфеніл)аміно]-1,3-піридиніл]карбоніл]-5Н-піроло[2,1-с][1,4]бензодіазепін

Суміш 0,5г 10-[[6-(2-хлор-3-піридиніл)карбоніл]-10-11-дигідро-5Н-піроло[2,1-с][1,4]бензодіазепіну і 0,36г о-толуїдину в 60мл N,N-диметилформаміду нагрівається з оберненим холодильником протягом 16 годин. Суміш виливається в 200мл суміші лід-вода і екстрагується трьома порціями по 100мл хлороформу. Екстракт промивається водою, сушиться сульфатом натрію і розчинник видаляється. Залишок очищається за допомогою хроматографії на силікагеліних преп-пластинах з використанням суміші етилацетат-гексан (5:1) в якості розчинника, даючи 0,56г жовтої твердої речовини мас-спектр (CI) 395,2 (M+H). Так як описано в прикладі 301, одержуються такі похідні (Таблиця L).

Таблиця L



| Пр. № | D | R | R1 | R2 | R3 | R4 | R5 |
|-------|---|-----------------|-----------------|----|----|----|----|
| 302 | C | h | Cl | h | h | H | h |
| 303 | C | h | Cl | h | Cl | F | F |
| 304 | C | h | Cl | F | F | F | F |
| 305 | C | h | F | F | F | h | h |
| 306 | C | h | C ²³ | h | h | F | F |
| 307 | C | h | C ²³ | h | h | h | F |
| 308 | C | C ²³ | C ²³ | h | h | h | F |
| 309 | C | h | h | h | h | h | F |
| 310 | h | h | h | h | h | h | F |
| 311 | h | C ²³ | h | h | Cl | F | h |
| 312 | h | h | C ²³ | h | Cl | F | h |
| 313 | h | h | C ²³ | h | h | h | F |
| 314 | h | h | h | h | h | h | h |
| 315 | h | h | C ²³ | h | h | h | F |
| 316 | h | h | C ²³ | h | Cl | h | h |
| 317 | h | h | C ²³ | h | h | h | h |

Приклад 318

N-[4-(5Н-піроло[2,1-с][1,4]бензодіазепін-10(11Н)-ілкарбоніл)-2-метоксиазеніл]-[1,1'-біфеніл]-2-карбоксамід

До розчину 0,70г 10-11-дигідро-5Н-піроло[2,1-с][1,4]бензодіазепіну і 0,56г N,N-диізопропілетиламіну в 50 мл метиленхлориду додається 1,35г 4-[[[1,1'-біфеніл]-2-карбоніл)аміно]-3-метоксибензоїлхлориду з наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційна суміш промивається водою і насиченим водним бікарбонатом натрію і органічний шар сушиться (сульфатом натрію). Органічний шар пропускається через водний силікат магнію і фільтрат концентрується в вакуумі, даючи залишок, який розчиняється в метиленхлориді і пропускається через шар водного силікату магнію додатково двічі, даючи після концентрування в вакуумі 1,5 г аморфної твердої речовини. M+=512.

Приклад 319

N-[4-(5H-піроло[2,1-c][1,4]бензодіазепін-10(11H)-іл карбоніл)-3-хлорфеніл]-[1,1'-біфеніл]-2-карбоксамід

До розчину 0 52г 10,11-дигідро-5H-піроло[2,1-c][1,4] бензодіазепіну і 0 39г N,N-диізопропілетиламіну в 25мл метиленхлориду додається 1 1г 4-[[[1,1'-біфеніл]-2-карбоніл)аміно]-2-хлорбензоїлхлориду з наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом 18 годин Реакційна суміш промивається водою і насиченим водним бікарбонатом натрію, і органічний шар сушиться сульфатом натрію Органічний шар пропускається через водний силікат магнію, і фільтрат концентрується в вакуумі, даючи залишок, який розчиняється в метиленхлориді і пропускається через водний силікат магнію додатково двічі, даючи після концентрування в вакуумі 1 10г бажаного продукту в вигляді залишку, $C^+=516, 518, 520$

Приклад 320

N-[4-(5H-піроло[2,1-c][1,4]бензодіазепін-10(11H)-іл карбоніл)-феніл]-[1,1'-біфеніл]-2-карбоксамід

До розчину 0 65г 10,11-дигідро-5H-піроло[2,1-c][1,4]бензодіазепіну і 0 52г N,N-диізопропілетиламіну в 25мл метиленхлориду додається 1 34г 4-[[[1,1'-біфеніл]-2-карбоніл)аміно]-бензоїлхлориду з наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом 18 годин Реакційна суміш промивається водою і насиченим водним бікарбонатом натрію, і органічний шар сушиться сульфатом натрію Органічний шар пропускається через водний силікат магнію, і фільтрат концентрується в вакуумі, даючи залишок, який розчиняється в метиленхлориді і пропускається через водний силікат магнію додатково двічі, даючи після концентрування в вакуумі 1 02г бажаного продукту в вигляді залишку, $M^+=482$

Приклад 321

N-[4-(5H-піроло[2,1-c][1,4]бензодіазепін-10(11H)-іл карбоніл)-феніл]-2-(фенілметил)бензамід

До розчину 0 75г 10Д1-дигідро-5H-піроло[2,1-c][1,4] бензодіазепіну і 0 57г N,N-диізопропілетиламіну в 50мл метиленхлориду додається 1 53г 4-[[2-(фенілметил)бензоїл]аміно]-бензоїлхлориду з наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом 18 годин Реакційна суміш промивається водою і насиченим водним бікарбонатом натрію, і органічний шар сушиться (сульфатом натрію) Органічний шар пропускається через водний силікат магнію, і фільтрат концентрується в вакуумі, даючи залишок, який розчиняється в метиленхлориді і пропускається через водний силікат магнію додатково двічі, даючи після концентрування в вакуумі 1 97г бажаного продукту в вигляді аморфної твердої речовини

Приклад 322

N-[4-(5H-піроло[2,1-c][1,4]бензодіазепін-10(11H)-іл карбоніл)-3-хлорфеніл]-2-(фенілметил)бензамід

До розчину 0 92г 10,11-дигідро-5H-піроло[2,1-c][1,4] бензодіазепіну і 0 72г N,N-диізопропілетиламіну в 50мл метиленхлориду додається 2 4г 2-хлор-4-[[2-(фенілметил)бензоїл]аміно]-бензоїлхлориду з на-

ступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом 18 годин Реакційна суміш промивається водою і насиченим водним бікарбонатом натрію, і органічний шар сушиться (сульфатом натрію) Органічний шар пропускається через водний силікат магнію, і фільтрат концентрується в вакуумі, даючи залишок, який розчиняється в метиленхлориді і пропускається через водний силікат магнію додатково двічі, даючи після концентрування в вакуумі 2 87г бажаного продукту в вигляді аморфної сполуки

Приклад 323

N-[4-(5H-піроло[2,1-c][1,4]бензодіазепін-10(11H)-іл карбоніл)-2-метоксифеніл]-2-(фенілметил)бензамід

До розчину 0 75г 10,11-дигідро-5H-піроло[2,1-c][1,4]бензодіазепіну і 0 58г N,N-диізопропілетиламіну в 50мл метиленхлориду додається 1 69г 3-метокси-4-[[2-(фенілметил)бензоїл]аміно]-бензоїлхлориду з наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом 18 годин Реакційна суміш промивається водою і насиченим водним бікарбонатом натрію, і органічний шар сушиться (сульфатом натрію) Органічний шар пропускається через водний силікат магнію, даючи після концентрування в вакуумі 1 92г бажаного продукту в вигляді аморфної твердої речовини

Приклад 324

N-[4-(5H-піроло[2,1-c][1,4]бензодіазепін-10(11H)-іл карбоніл)-феніл]-[4'-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-2-карбоксамід

Розчин 1 14г [4'-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-2-карбонилхлориду в 10мл метиленхлориду додається краплями до охолодженого льодом розчину 1 0г 10,11-дигідро-10-(4-амінобензоїл)-5H-піроло[2,1-c][1,4]бензодіазепіну і 0 52г N,N-диізопропілетиламіну в 25мл метиленхлориду Реакційна суміш перемішується при кімнатній температурі протягом 18 годин і промивається водою, насиченим водним бікарбонатом натрію, і органічний шар сушиться (сульфатом натрію) Органічний шар пропускається через водний силікат магнію двічі, даючи 1 70г бажаного продукту в вигляді аморфної сполуки

Приклад 325

N-[4-(5H-піроло[2,1-c][1,4]бензодіазепін-10(11H)-іл карбоніл)-3-метоксифеніл]-[4'-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-2-карбоксамід

Розчин 1 87г [4'-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-2-карбонилхлориду в 10мл метиленхлориду додається краплями до охолодженого льодом розчину 0 74г 10,11-дигідро-10-(4-амінобензоїл)-5H-піроло[2,1-c][1,4]бензодіазепіну і 0 56г N,N-диізопропілетиламіну в 50мл метиленхлориду Реакційна суміш перемішується при кімнатній температурі протягом 18 годин і промивається водою, насиченим водним бікарбонатом натрію, і органічний шар сушиться (сульфатом натрію) Органічний шар пропускається через водний силікат магнію двічі, даючи бажаний продукт в вигляді залишку, який кристалізується з етилацетату, даючи 2 33г бажаного продукту, 211-212°C

Приклад 326

N-[4-(5H-піроло[2,1-c][1,4]бензодіазепін-10(11H)-іл карбоніл)-2-хлорфеніл]-[4'-(

(трифторметил)[1 1'-біфеніл]-2-карбоксамід

Розчин 1.35г 2-хлор-[[4'-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-2-карбоніл]аміно]-бензоїлхлориду в 10мл метиленхлориду додається краплями до охолодженого льодом розчину 0.63г 10,11-дигідро-10-5Н-піроло[2,1-с][1,4]бензодіазепіну і 0.48г N,N-дизопропілетиламіну в 50мл метиленхлориду. Реакційна суміш перемішується при кімнатній температурі протягом 18 годин і промивається водою, насиченим водним бікарбонатом натрію, і органічний шар сушиться (сульфатом натрію). Органічний шар пропускається через шар водного силікату магнію двічі, даючи 1.63г бажаного продукту в вигляді некристалічної твердої речовини.

Приклад 327

N-[4-(5Н-піроло[2,1-с][1,4]бензодіазепін-10(11Н)-іл карбоніл)феніл]-2-метилпіридин-3-карбоксамід

До розчину, який перемішується, 1.0г 10,11-дигідро-10-(4-амінобензоїл)-5Н-піроло[2,1-с][1,4]бензодіазепіну і 3мл N,N-дизопропілетиламіну в 100мл метиленхлориду повільно додається 600мг 2-метилпіридин-3-карбонілхлориду, розчиненого в 15мл метиленхлориду. Реакційна суміш перемішується при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційна суміш гаситься водою, і органічний шар ретельно промивається водою. Органічний шар сушиться (сульфатом магнію), фільтрується і випарюється в вакуумі до залишку, який очищається за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елююванні сумішшю 1:1 етилацетат:гексан, даючи 800мг бажаного продукту в вигляді блідо-жовтого залишку. $M^+ = 422$

Приклад 328

N-[4-(5Н-піроло[2,1-с][1,4]бензодіазепін-10(11Н)-іл карбоніл)-3-хлорфеніл]-2-метилпіридин-3-карбоксамід

Суміш 1.1г 10,11-дигідро-10-(4-амінобензоїл)-5Н-піроло[2,1-с][1,4]бензодіазепіну і 3мл N,N-дизопропілетиламіну в 100мл метиленхлориду перемішується, при цьому повільно додається 600мг 2-метилпіридин-3-карбонілхлориду в 15мл метиленхлориду. Реакційна суміш перемішується при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційна суміш гаситься водою, і органічний шар промивається водою, сушиться (сульфатом магнію), фільтрується і випарюється в вакуумі до залишку. Продукт очищається за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елююванні сумішшю 1:1 етилацетат:гексан, даючи бажаний продукт в вигляді блідо-жовтого залишку. $M^+ = 456$

Приклад 329

N-[5-(5Н-піроло[2,1-с][1,4]бензодіазепін-10(11Н)-іл карбоніл)-2-піридиніл]-2-метилпіридин-3-карбоксамід

Суміш 2.5г 6-[[3-(2-метилпіридин)карбоніл]аміно]піридин-3-карбонової кислоти і 25мл тіонілхлориду нагрівається із зворотним холодильником протягом 3 годин, і суміш випарюється до сухого в вакуумі, даючи тверду речовину. До розчину твердої речовини в 50мл метиленхлориду додається 2г 10,11-дигідро-5Н-піроло[2,1-с][1,4]бензодіазепіну, розчинені в 50мл дихлорметану, який містить 3 мл N,N-дизопропілетиламіну, при кімнатній температурі

Реакційна суміш перемішується при кімнатній температурі протягом 2 годин і гаситься водою, промивається водою, сушиться (сульфатом магнію), фільтрується і випарюється в вакуумі до залишку. Залишок очищається за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елююванні сумішшю 1:1 етилацетат:гексан, даючи 2.0г бажаного продукту в вигляді твердої речовини. $M^+ = 423$

Приклад 330

Гідрохлорид N-[5-(5Н-піроло[2,1-с][1,4]бензодіазепін-10(11Н)-іл карбоніл)-2-піридиніл]-2-метилпіридин-3-карбоксаміду

До розчину 1.0г N-[5-(5Н-піроло[2,1-с][1,4]бензодіазепін-10(11Н)-іл карбоніл)-2-піридиніл]-2-метилпіридин-3-карбоксаміду в 50мл метанолу додається хлорводневий газ. Суміш перемішується при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, і розчинник видаляється під вакуумом. Залишок розтирається з ефіром, даючи 1.0г бажаного продукту в вигляді твердої речовини. мас-спект (СІ), 459 (M⁺)

Приклад 331

Гідрохлорид N-[4-(5Н-піроло[2,1-с][1,4]бензодіазепін-10(11Н)-іл карбоніл)феніл]-2-[N-метилпіперазініл]-піридин-3-карбоксаміду

Використовується спосіб з прикладу 330 з одержанням бажаного продукту в вигляді твердої речовини. $M^+ = 543$

Приклад 332

Гідрохлорид N-[4-(5Н-піроло[2,1-с][1,4]бензодіазепін-10(11Н)-іл карбоніл)феніл]-2-(диметиламіно)-піридин-3-карбоксаміду

Використовується спосіб з прикладу 330 з одержанням бажаного продукту в вигляді твердої речовини. $M^+ = 487$

Приклад 333

N-[4-(5Н-піроло[2,1-с][1,4]бензодіазепін-10(11Н)-іл карбоніл) феніл]-2-хлорпіридин-3-карбоксамід

До розчину, який перемішується, 6.06г 10,11-дигідро-10-(4-амінобензоїл)-5Н-піроло[2,1-с][1,4]бензодіазепіну і 10мл N,N-дизопропілетиламіну додається розчин 4.0г 2-хлорпіридин-3-карбонілхлориду в 25мл метиленхлориду. Реакційна суміш перемішується при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційна суміш гаситься водою, і органічний шар ретельно промивається водою. Органічний шар сушиться, фільтрується і випарюється в вакуумі до блідо-жовтого продукту, який кристалізується з суміші 1:1 етилацетат:гексан, даючи 7.0г бажаного продукту, $M^+ = 442$

Приклад 334

N-[4-(5Н-піроло[2,1-с][1,4]бензодіазепін-10(11Н)-іл карбоніл)-феніл]-2-(метипаіно)піридин-3-карбоксамід

Суміш 1г N-[4-(5Н-піроло[2,1-с][1,4]бензодіазепін-10(11Н)-іл карбоніл)-феніл]-2-хлорпіридин-3-карбоксаміду, 1г карбонату калію і 10мл 40% розчину монометиламіну нагрівається в 25мл диметилсульфоксиду протягом 8 годин при 100°C. Реакційна суміш виливається в воду і відокремлюється блідо-жовта тверда речовина. Реакційна суміш фільтрується, і зібрана тверда речовина очищається за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі при елююванні сумішшю 9:1

етилацетат метанол, даючи 850мг бажаного продукту в вигляді блідо-жовтої твердої речовини $M^+=437$

Приклад 335

N-[4-(5H-піроло[2,1-e][1,4]бензодіазепін-10(11H)-іл карбоніл)-феніл]-2-[(3-диметиламінопропіл)аміно]піридин-3-карбоксамід

Використання умов прикладу 334 і N-[4-(5H-піроло[2,1-c][1,4]бензодіазепін-10(11H)-іл карбоніл)феніл]-2-хлорпіридин-3-карбоксаміду і 3-(диметиламіно)пропіламіну дає 900мг бажаного продукту $M^+=508$

Приклад 336

N-[4-(5H-піроло[2,1-e][1,4]бензодіазепін-10(11H)-іл карбоніл)-феніл]-2-(1-піперидиніл)-піридин-3-карбоксамід

Використання умов прикладу 334 і 1г N-[4-(5H-піроло[2,1-c][1,4]бензодіазепін-10(11H)-іл карбоніл)феніл]-2-хлорпіридин-3-карбоксаміду і 5мл піридину дає 700мг бажаного продукту $M^+=491$

Приклад 337

N-[4-(5H-піроло[2,1-c][1,4]бензодіазепін-10(11H)-іл карбоніл)-феніл]-2-(4-метил-1-піперазиніл)-піридин-3-карбоксамід

Використання умов прикладу 334 і 1г N-[4-(5H-піроло[2,1-c][1,4]бензодіазепін-10(11H)-іл карбоніл)феніл]-2-хлорпіридин-3-карбоксаміду і 5мл N-метилпіперазину дає 1г бажаного продукту $M^+=500$

Приклад 338

N-[4-(5H-піроло[2,1-c][1,4]бензодіазепін-10(11H)-іл карбоніл)-феніл]-2-(диметиламіно)-піридин-3-карбоксамід

Використання умов прикладу 334 і 1г N-[4-(5H-піроло[2,1-c][1,4]бензодіазепін-10(11H)-іл карбоніл)феніл]-2-хлорпіридин-3-карбоксаміду і 10мл 40% N,N-диметиламіну дає 700мг бажаного продукту $M^+=451$

Приклад 339

N-[4-(5H-піроло[2,1-c][1,4]бензодіазепін-10(11H)-іл карбоніл)-феніл]-2-(морфоліно)-піридин-3-карбоксамід

Використання умов прикладу 334 і 1г N-[4-(5H-піроло[2,1-c][1,4]бензодіазепін-10(11H)-іл карбоніл)феніл]-2-хлорпіридин-3-карбоксаміду і 5мл морфоліну дає 800мг бажаного продукту $M^+=493$

Приклад 340

N-[5-(5H-піроло[2,1-c][1,4]бензодіазепін-10(11H)-іл карбоніл)-2-піридиніл]-[1,1'-біфеніл]-2-карбоксамід

Суміш 20г 6-[[[1,1'-біфеніл]-2-карбоніл)аміно]піридин-3-карбонової кислоти і 20мл тіонілхлориду нагрівається із зворотним холодильником протягом 3 годин. Надлишок тіонілхлориду видаляється в вакуумі, даючи залишок, який розчиняється в 50мл метиленхлориду. Даний розчин додається краплями до розчину, що перемішується, 20г 10,11-дигідро-5H-піроло[2,1-c][1,4]бензодіазепіну в 50мл метиленхлориду і 5мл N,N-диізопропілетиламіну. Реакційна суміш перемішується при кімнатній температурі протягом 2 годин і гаситься водою. Органічний шар ретельно промивається водою і сушиться над безводним сульфатом магнію. Органічний шар концентрується в вакуумі до залишку, який очищається за допомогою копонкової хроматографії на силікагелі

при елююванні сумішшю 40% етилацетат гексан, даючи 1 2г безбарвної твердої речовини $M^+=484$

Приклад 341

N-[4-(5H-піроло[2,1-c][1,4]бензодіазепін-10(11H)-іл карбоніл)-феніл]-2-піридиніл)бензамід

Суміш 194г N-[4-(5H-піроло[2,1-c][1,4]бензодіазепін-10(11H)-іл карбоніл)-феніл]-2-бромбензаміду, 2,95г 2-піридилтри-н-бутилолова і 400мг тетракіс(трифенілфосфін)паладію(O) нагрівається із зворотним холодильником протягом 24 годин в дегазованому толуолі. Реакційна суміш концентрується в вакуумі до залишку, який очищається за допомогою копонкової хроматографії на силікагелі при елююванні сумішшю 70% етилацетат-гексан, даючи 900мг блідо-жовтої твердої речовини $M^+=485$

Приклад 342

N-[5-(5H-піроло[2,1-c][3,4]бензодіазепін-10(11H)-іл карбоніл)-2-піридиніл]-2-(2-піридиніл)бензамід

Суміш 484мг N-[5-(5H-піроло[2,1-c][1,4]бензодіазепін-10(11H)-іл карбоніл)-2-піридиніл]-2-бромбензаміду, 814мг 4-(N,N-диметил)аніліно-три-н-бутилстанану і 100мг тетракіс(трифенілфосфін)паладію(O) нагрівається із зворотним холодильником протягом 24 годин в дегазованому толуолі. Реакційна суміш концентрується в вакуумі до залишку, який очищається за допомогою копонкової хроматографії на силікагелі при елююванні етилацетатом, даючи 200мг бажаного продукту $M+1=528$

Приклад 343

10,11-дигідро-10-(4-(4-бутилокси)бензоіл)-5H-піроло[2,1-c][1,4]бензодіазепін

До розчину 92мг 10,11-дигідро-5H-піроло[2,1-c][1,4]бензодіазепіну в 2мл метиленхлориду додається 100мг триетиламіну з наступними 130мг 4-(н-бутилокси)бензоілхлориду. Реакційна суміш перемішується при кімнатній температурі протягом 24 годин, а потім обробляється 4мл-ми 1 норм, гідроксиду натрію. Суміш екстрагується 10мл-ми етилацетату, і екстракт промивається 1 норм, гідроксидом натрію і 5мл розсолу. Органічний шар сушиться над безводним сульфатом натрію і фільтрується через водний силікат магнію. Фільтрат концентрується в вакуумі до залишку, який перемішується з сумішшю ефір-гексани, даючи 160мг бажаного продукту в вигляді білої твердої речовини мас-спектр (CI), 361 (M^+)

Приклад 344

5,10-дигідро-2-гідроксиметил-5-(4-(4-бутилокси)бензоіл)-4H-піразоло[5,1-c][1,4]бензодіазепін

Як описано в прикладі 343, 4-(н-бутилокси)бензоілхлорид піддається і реакції з 5,10-дигідро-4H-піразоло[5,1-c][1,4]бензодіазепіном, даючи бажаний продукт в вигляді твердої речовини мас-спектр (CI), 392 (M^+)

Приклад 345

10,11-дигідро-10-(4-(5-пентилокси)бензоіл)-5H-піроло[2,1-c][1,4]бензодіазепін

Як описано в прикладі 343, 4-(н-пентилокси)бензоілхлорид піддається реакції з 10,11-дигідро-5H-піроло[2,1-c][1,4]бензодіазепіном, даючи бажаний продукт в вигляді твердої речовини

ни мас-спектр (Cl), 375 (M+)

Приклад 346

N-[4-(5H-піроло[2,1-c][1,4]бензодіазепін-10(11H)-іл карбоніл)феніл]-2-(4-хлорфенілокси)піридин-3-карбоксамід

Умови прикладу 325 використовуються з 2-(4-хлорфенокси)піридин-3-карбонілхлоридом, даючи бажаний продукт в вигляді кристалічної твердої речовини, т пл 211-212°C (M+Na)=557 3

Приклад 347

N-[4-(5H-піроло[2,1-c][1,4]бензодіазепін-10(11H)-іл карбоніл)феніл]-2-метил-2-(4-хлорфенілокси)пропіонамід

Умови прикладу 325 використовуються з 2-(4-хлорфенокси)піридин-2-метилпропіонілхлоридом, даючи бажаний продукт в вигляді твердої речовини M+=499

Приклад 348

10-[[6-(1,1-диметилетил)аміно]-3-придиніл]карбоніл-10 11-дигідро-5H-піроло[2,1-c][1,4]бензодіазепін

Використання умов прикладу 273 і трет-бутиламіну дає бажаний продукт в вигляді бежевої твердої речовини MS(Cl) 361 (M+H)

Приклад 349

10-[[6-(1-метилетил)аміно]-3-придиніл]карбоніл-10 11-дигідро-5H-піроло[2,1-c][1,4]бензодіазепін

Використання умов прикладу 273 і ізопропіламіну дає бажаний продукт в вигляді білої твердої речовини MS(Cl) 347 (M+H)

Приклад 350

10-[[6-(1-інданіламіно)-3-придиніл]карбоніл]-10,11-дигідро-5H-піроло[2,1-c][1,4]бензодіазепін

Використання умов прикладу 273 і 1-аміноіндану дає бажаний продукт в вигляді бежевої твердої речовини MS(Cl) 421 (M+H)

Приклад 351

10-[[6-(2,4-диметоксифеніламіно)-3-придиніл]карбоніл]-10,11-дигідро-5H-піроло[2,1-c][1,4]бензодіазепін

Використання умов прикладу 273 з 2,4-диметоксибензаламіном дає бажаний продукт в вигляді світло-жовтої твердої речовини MS(Cl) 455 (M+H)

Приклад 352

10-[[6-(2-бромфеніламіно)-3-придиніл]карбоніл]-10 11-дигідро-5H-піроло[2,1-c][1,4]бензодіазепін

Використання умов прикладу 273 і 2-бромбензиламіну дає бажаний продукт в вигляді не зовсім білої твердої речовини MS(Cl) 474 (M+H)

Приклад 353

N-[5-(5H-піроло[2,1-c][1,4]бензодіазепін-10(11H)-іл карбоніл)-2-придиніл]-2-метилфуран-5-карбоксамід

Використання умов прикладу 1 зі сполукою з прикладу-посилання 86 і перемішування протягом ночі дає бажаний продукт в вигляді білих кристалів після колонкової хроматографії на силікагелі при елюванні сумішшю 2:1 етилацетат:гексан і кристалізації з етилацетату, т пл 210-212°C

Приклад 354

N-[5-(5H-піроло[2,1-c][1,4]бензодіазепін-10(11H)-іл карбоніл)-2-придиніл]-2-амінобензамід

Розчин кімнатної температури N-[5-(5H-піроло[2,1-c][1,4]бензодіазепін-10(11H)-іл карбоніл)-2-придиніл]-2-нітробензаміду в 100мл етилового спирту підрується над 200мг 10% Pd/C в апараті Парра під тиском водню 40 фунт/кв дюйм (2,812кг/кв см) протягом 2 годин. Реакційна суміш фільтрується через діатомову землю, і осад на фільтрі промивається додатковою кількістю етилового спирту. Об'єднані фільтрати концентруються в вакуумі, і залишок очищається за допомогою кристалізації із суміші 2:1 етилацетат:гексан, даючи бажаний продукт в вигляді біло-жовтих кристалів M+Na 445 M+423

Аналіз зв'язування з рецепторами V₁ з печінки щурів

Плазматичні мембрани з печінки щурів, експресуючі рецептори вазопресину підтипу V₁, виділяють на градієнті щільності сахарози у відповідності до методики, описаної Lesko et al., (1973). Дані мембрани швидко суспензують в 50 0мМ буфері Тріс HCl, pH 7.4, який містить 0.2% бичачий сироватковий альбумін (BSA) і 0.1мМ фенілметилсульфонілфторид (ФМСФ), і зберігають замороженими при -70°C до тих пір, поки не починають працювати з ними в наступних експериментах із вивчення зв'язування. Для проведення експериментів із вивчення зв'язування в лунки дев'яностошестилункового планшета для мікротитрування додають такі компоненти: 100мкл 100 0мМ буферу Тріс HCl, який містить 10 0мМ MgCl₂, 0.2% температурно інактивованого BSA і суміш інгібіторів протеаз: лейпептину, 1 0мг% апротиніну, 1 0мг%, 1 10 фенатроліну, 2 0мг%, інгібітору трипсину, 10 0мг% і 0.1мМ ФМСФ, 20 0мкл (фенілапаніл-3, 4, 5-³H) вазопресину (Пит А 45 1Кі/ммоль) при 0.8нМ, і реакцію ініціюють додаванням 80мкл тканинних мембран, які містять 20мкг тканинного білка. Планшети витримують в спокої на верхній полиці шафи при кімнатній температурі протягом 120 хвилин для досягнення рівноваги. Неспецифічні зразки аналізують в присутності 0.1мкМ міченого антагоніста фенілапанілвазопресину, який додається в об'ємі 20 0мкл. Що ж стосується сполук, які випробовуються, то їх розчиняють в 50% диметилсульфоксиді (ДМСО) і додають в об'ємі 20 0мкл до кінцевого інкубаційного об'єму 200мкл. Після закінчення зв'язування вміст кожної лунки фільтрують з використанням харвестеру клітин Brandel[®] (Gaithersburg, MD). Радіоактивність, яка вловлюється комплексом ліганд-рецептор, на диску фільтру, оцінюють методом вимірювання в рідкому сцинтиляторі на лічильниках Packard LS з ефективністю 65% для тритію. Дані аналізують за величинами I_{K50} за допомогою LUNDON-2 на предмет конкуренції (LUNDON SOFTWARE, OH).

Аналіз зв'язування з рецепторами V₂ з мозкової речовини нирок щурів

Мозкову речовину з нирок щурів вирізують, розрізають на невеличкі шматочки, дають просякати 0.154мМ розчином хлориду натрію, який містить 1 0мМ EDTA, з численними змінами рідкої фази доти, доки розчин не очиститься від крові, тканину гомогенізують в 0.25М розчині сахарози, який містить 1 0мМ EDTA і 0.1мМ ФМСФ, застосовуючи гомогенізатор з тефлоновим товкачиком

Potter-Elvehjem Гомогенат фільтрують через кілька шарів (4 шари) марлі. Фільтрат знову гомогенізують з використанням гомогенізатора Даунса з щільно притертим товчачиком. Одержаний в результаті гомогенат центрифугують при 1500хg протягом 15 хвилин. Осад з ядер відкидають, і надосадкову рідину центрифугують знову при 40000хg протягом 30 хвилин. Утворений в результаті - осад містить темну внутрішню частину з зовнішньою світло-рожевою. Рожеву зовнішню частину суспендують в невеликій кількості 50 мМ буферу Tris HCl, pH 7.4, Вміст білка визначають за методом Lowry (Lowry et al, J Biol Chem, 1953). Суспензію мембран зберігають при -70°C, в 50 мМ буферу Tris HCl, який містить 0.2% інактивованій БСА і 0.1мМ ФМСФ в аликвотах по 1 мл, який містить 10 мкг білка на мл суспензії, до тих пір, поки не почнуть працювати з ними в наступних експериментах із вивчення зв'язування.

Для проведення експериментів із вивчення зв'язування в мкл об'єми в лунки дев'яностошестилункового планшета для мікротитрування додають такі компоненти: 100мкл 100 мМ буферу Tris HCl, який містить 0.2% температурно інактивованого БСА, 10 мМ MgCl₂ і суміш інгібіторів протеаз: лейпептину, 1 мМ%, апротиніну, 1 мМ%, 1 10-фенантроліну, 2 мМ%, інгібітору трипсину, 10 мМ% і 0.1мМ ФМСФ, 20 мкл [³H] аргінін-вазопресину (Пит А 75 ОК/ммоль) при 0.8нМ, і реакцію ініціюють додаванням 80мкл тканинних мембран (200 мкг тканинного білка). Планшети витримують в стані спокою на верхній полиці шафи при кімнатній температурі протягом 120 хвилин для досягнення рівноваги. Неспецифічні зв'язування оцінюють в присутності 0.1мМ неміченого ліганду, який додається в об'ємі 20 мкл. Що ж стосується сполук, які випробовуються, то їх розчиняють в 50% диметилсульфоксиді (ДМСО) і додають в об'ємі 20 мкл до кінцевого інкубаційного об'єму 200 мкл. Після закінчення зв'язування вміст кожної лунки фільтрують з використанням харвестеру - клітин Brandel[®] (Gaithersburg, MD). Радіоактивність, яка вловлюється комплексом ліганд-рецептор, на диску фільтру, оцінюють методом вимірювання в рідкому сцинтиляторі на лічильниках Packard LS з ефективністю 65 % для тритію. Дані аналізують за величинами ІК₅₀ за допомогою LUNDON-2 на предмет конкуренції (LUNDON SOFTWARE, OH). Результати цього випробування на прикладі характерних представників сполук згідно з даним винаходом показані в Таблицях 1, 2 і 3.

Експерименти із зв'язування радіолігандів з мембранами тромбоцитів людини

Тромбоцити одержують із Hudson Valley Blood Services, Westchester Medical Center, Valhalla, NY

Одержання мембран тромбоцитів

Заморожену, багату на тромбоцити плазму (БПТ), одержану з Hudson Valley Blood Services, Westchester, залишають розтавати при кімнатній температурі. Пробірки, які містять БПТ, центрифугують при 16000хg протягом 10 хвилин при 4°C, і надосадкову рідину видаляють. Тромбоцити ресуспендують в рівному об'ємі 50 мМ Tris HCl, pH7.5, який містить 120мМ хлориду натрію і 20 мМ EDTA. Суспензію центрифугують знову

при 16000хg протягом 10 хвилин. Дану стадію промивання повторюють ще раз. Змив відкидають, і лізований залишок гомогенізують в буфері Tris HCl з низькою іонною силою, 5 мМ, pH7.5, який містить 5 мМ EDTA. Гомогенат центрифугують при 39000хg протягом 10 хвилин. Одержаний осад повторно суспендують в буфері Tris HCl, 70 мМ, pH7.5, і знову центрифугують при 39000хg протягом 10 хвилин. Одержаний в результаті осад повторно суспендують в буфері 50 мМ Tris HCl, pH7.4, який містить 120мМ хлорид натрію і 5 мМ KCl з одержанням 1.0-2.0 мкг білка на мл суспензії.

Зв'язування з рецепторами вазопресину під-типу у1 мембран тромбоцитів людини

В лунки дев'яностошестилункового планшета для мікротитрування додають 100мкл 50 мМ буферу Tris HCl, який містить 0.2% БСА і суміш інгібіторів протеаз (апротиніну, лейпептину і т.п.). Потім додають 20мкл [³H] ліганду (Manning Arg⁸ вазопресин) з одержанням кінцевої концентрації в границях від 0.01 до 10 мМ. Ініціюють зв'язування додаванням 80 мкл суспензії тромбоцитів (приблизно 100мкг білка). Змішують всі реагенти шляхом розпіпетування суміші кілька разів. Неспецифічне зв'язування вимірюють в присутності 1 мМ неміченого ліганду (Manning Arg⁸ вазопресину). Витримують суміш в стані спокою при кімнатній температурі протягом 90 хвилин. Після закінчення вказаного періоду швидко відфільтровують інкубовану суміш з вакуумним відсмоктуванням через фільтри GF/B, використовуючи харвестер Brandel[®]. Визначають радіоактивність, яку вловлюють диски фільтрів, шляхом допущення рідкого сцинтилятора і вимірювання в рідкому сцинтиляторі.

Зв'язування з мембранами мишних фібробластів клітинної лінії (LV-2), трансфікованих кДНК, яка експресує вазопресинний рецептор V₂ людини

Одержання мембран

Колби ємністю 175мл, які містять прикріплені клітини, вирощені до злиття, вивільнюють від культурального середовища шляхом аспірації. Колби, які містять прикріплені клітини, промивають 2х5мл фосфатно-буферного сольового розчину (ФБР), і рідину щоразу аспірують. В кінці додають 5 мл вільного від ферментів дисоціюючого розчину Хенка (Speciality Media, Inc., Lafayette, NJ), і колби витримують в стані спокою протягом 2 хвилин. Вміст усіх колб виливають в центрифужну пробірку, і клітини осаджують при 300хg протягом 15 хвилин. Розчин Хенка аспірують, і клітини гомогенізують за допомогою Політрон в режимі №6 протягом 10 секунд в 10мМ буфері Tris HCl, pH7.4, який містить 0.25М сахарозу і 1 мМ EDTA. Гомогенат центрифугують при 1500хg протягом 10 хвилин для видалення "тіней" мембран. Надосадкову рідину центрифугують при 10000хg протягом 60 хвилин для осадження рецепторного білка. Після закінчення осад ресуспендують в невеликому об'ємі 50 мМ буфері Tris HCl, pH7.4. Вміст білка визначають за методом Лоури, і мембрани, які містять рецептор, суспендують в 50 мМ буфері Tris HCl, який містить 0.1мМ фенілметилсульфонілфторид (ФМСФ) і 0.1% бичачий сироватковий аль-

бумін (BCA) з одержанням 2.5мг білка рецептора на мл суспензії

Зв'язування з рецептором

Для проведення експериментів із вивчення зв'язування в мкл об'ємі в лунки дев'яностошестилункового планшета для мікротитрування додають такі компоненти: 100мкл 100.0мМ буферу Tris HCl, який містить 0.2% BCA, 10.0мМ MgCl₂ і суміш інгібиторів протеаз: лейпептину 1.0мг%, апротинину 1.0мг%, 1.10-фенантролшу, 2.0мг%, інгібітору трипсину 10.0мг% і 0.1мМ ФМСФ, 20.0мкл [³H] арпін[®] вазопресину (Пит А 75.0Кі/ммоль) при 0.8нМ, і реакцію ініціюють додаванням 80мкл тканинних мембран (200.0мкг тканинного білка). Планшети витримують в стані спокою на верхній полиці шафи протягом 120 хвилин для досягнення рівноваги. Неспецифічні зв'язування оцінюють в присутності 0.1мкМ неміченого ліганду, який додається в об'ємі 20.0мкл. Сполуки, які випробовуються, розчиняють в 50% диметилсульфоксиді (ДМСО) і додають в об'ємі 20.0мкл до кінцевого інкубаційного об'єму 200мкл. Після закінчення зв'язування вміст кожної лунки фільтрують з використанням харвестеру клітин Brandel[®] (Gaithersburg, MD). Радіоактивність, яка вловлюється комплексом ліганд-рецептор на диску фільтру, оцінюють методом вимірювання в рідкому сцинтиляторі на лічильниках Packard LS з ефективністю 65% для тритію. Дані аналізують за величинами I_{K50} за допомогою LUNDON-2 на предмет конкуренції (LUNDON SOFTWARE, OH).

Зв'язування з окситоциновими рецепторами

(а) Одержання мембран

Самкам щурів Sprague-Dawley, вагою приблизно 200-250г, внутрішньом'язово (в/м) вводять дієтильєстерол (ДЕС) з розрахунку 0.3мг/кг маси тіла. Щурів вбивають через 18 годин в стані пентобарбітальної анестезії. Матки вирізують, очищують від жирових та з'єднувальних тканин і проми-

вають в 50мл звичайного сольового розчину Тканину, зібрану від шести щурів, гомогенізують в 50мл 0.01мМ Tris HCl, який містить 0.5мМ дитіотреп і 1.0мМ ЕДТА, доведеного до рН7.4 з використанням Політрон у режимі 6 з трьома пропусками, по 10 секунд кожен. Гомогенат пропускають через два шари марлі, і фільтрат центрифугують при 1000хg протягом 10 хвилин. Прозорий супернатант видаляють і центрифугують знову при 16500хg протягом 30 хвилин. Одержаний осад, який містить окситоцинові рецептори, ресуспендують в 50.0мМ Tris HCl, який містить 5.0мМ MgCl₂ при рН 7.4 з одержанням концентрації білка 2.5мг/мл суспензії тканини. Даний препарат використовують в наступних аналізах зв'язування з [³H] окситоцином.

(б) Зв'язування радіоліганду

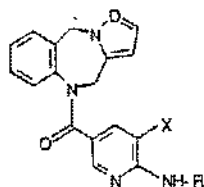
Зв'язування 3,5-[³H] окситоцину ([³H]OT) з його рецепторами проводять в планшетах для мікротитрування, застосовуючи [³H]OT з різними концентраціями в аналітичному буфері Tris HCl, рН7.4, який містить 5.0 MgCl₂ і суміш інгібиторів протеаз: BCA 0.1мг, 1.10-фенантролін 2.0мг, інгібітор трипсину 10.0мг, і ФМСФ 0.3мг на 100мл буферного розчину. Неспецифічне зв'язування оцінюють в присутності 1.0мкМ неміченого ОТ. Реакцію зв'язування зупиняють через 60 хвилин при 22°C за допомогою швидкого фільтрування через скловолочні фільтри, з використанням харвестеру клітин Brandel[®] (Biomedical Research and Development Laboratories, Inc., Gaithersburg, MD). Експерименти з вивчення конкуренції проводять в рівновазі, використовуючи 1.0нМ [³H]OT і варіюючи концентрації агентів-замісників. Концентрація агента, який заміщує 50% [³H]OT в місцях його зв'язування, (I_{K50}) розраховують за допомогою комп'ютерної програми LUNDON-2 (LUNDON SOFTWARE INC., Ohio, USA).

Результати цього аналізу на характерних прикладах показані в таблиці 4.

Таблиця 1

Аналіз зв'язування з рецепторами V₁ печинки щурів і рецепторами V₂ мозкової речовини нирок щурів або "зв'язування з рецепторами піптіну V₁ тромбоцитів людини і "зв'язування з мембранами митохондрій фібробластів клітинної лінії (LV-2), трансформованих cDNK, які експресують рецептор V₂

у людини

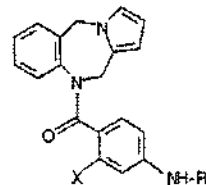


| Пр. №. | D | X | R | V ₁ IC ₅₀ (μM) | V ₂ IC ₅₀ (μM) |
|--------|---|---|---|---|---|
| 1 | C | H | | 0.033 *0.020 | 0.084 **0.005 |
| 3 | C | H | | *51% при 10 μM | **47% при 10 μM |
| 4 | C | H | | *0.044 | 0.001 |
| 261 | C | H | -CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₂ | 65% при 1 μM | 32% при 1 μM |
| 208 | C | H | | 0.057 | 0.011 |

| Пр. №. | D | X | R | V ₁ IC ₅₀ (μM) | V ₂ IC ₅₀ (μM) |
|--------|---|----|---|---|---|
| 273 | C | H | | 0.190 | 0.082 |
| 262 | C | H | -CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₂ | 64% при 1 μM | 50% при 1 μM |
| 263 | C | H | | 0.200 | 0.360 |
| 12 | C | Br | | 0.210 | 0.024 |
| 7 | C | H | | 32% при 1 μM | 58% при 10 μM |
| 6 | C | H | | 0.011 | 0.0018 |
| 8 | C | H | | 0.007 | 0.0016 |
| 301 | C | H | | 94% при 10 μM | 91% при 10 μM |
| 33 | C | H | | 0.450 | 0.030 |
| 9 | C | H | | 0.006 | 0.0011 **0.0009 |
| 261 | C | H | -CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₂ | 69% при 10 μM | 55% при 10 μM |

Таблиця 1А

Аналіз зв'язування з рецепторами V_1 печінки щури і рецепторами V_2 мозкової речовини норок щурів або зв'язування з рецепторами платівки V_1 тромбоцитів людини; **зв'язування з мембранами мишиних фібробластів клітинної лінії (1.V-2), трансформованих ЕДНК, які експресують рецептор V_2 у людини



| Пр № | D | X | R | V ₁ IC ₅₀ (μM) | V ₂ IC ₅₀ (μM) |
|------|---|---|---|---|---|
| 274 | C | - | | 90% при 1 μM | 97% при 10 μM |
| 10 | C | + | | 96% при 1 μM | 95% при 1 μM |
| 11 | C | + | | 100% при 1 μM | 93% при 1 μM |
| 342 | C | + | | | |
| 352 | C | + | | 0.088 | 0.059 |
| 346 | C | - | | 0.08 | 43% при 1 μM |
| 250 | C | + | | 0.015 | 0.034 |
| 245 | h | + | | 0.019 | 0.001 |
| 229 | C | - | | 0.1 | 0.01 |

| Пр № | D | X | R | V ₁ IC ₅₀ (μM) | V ₂ IC ₅₀ (μM) |
|------|---|---|---|---|---|
| 330 | C | - | | 89% при 1 μM | 79% при 1 μM |
| 353 | C | + | | 93% при 1 μM | 86% при 1 μM |
| 43 | C | + | | 93% при 1 μM | |
| 351 | C | + | | 73% при 1 μM | 56% при 1 μM |
| 254 | C | + | | 29% при 1 μM | 66% при 1 μM |
| 16 | C | + | | 100% при 1 μM | 99% при 1 μM |
| 18 | C | - | | 98% при 1 μM | 94% при 1 μM |

| Пр № | X | R | V ₁ IC ₅₀ (μM) | V ₂ IC ₅₀ (μM) |
|------|---|---|---|---|
| 341 | + | | 0.02 | 0.004 |
| 321 | | | 0.05 | 0.028 |
| 341 | + | | 0.16 | 0.42 |
| 228 | C | | 3.3 | 0.019 |

| Пр № | X | R | V ₁ IC ₅₀ (μM) | V ₂ IC ₅₀ (μM) |
|------|---|---|---|---|
| 324 | h | | 0.42 | 0.12 |
| 333 | + | | 0.25 | 0.41 |
| 338 | + | | 0.037 | 0.0048 |
| 332 | + | | 0.031 | 0.0034 |
| 337 | + | | 1.3 | 0.65 |
| 331 | + | | 87% при 10 μM | 43% при 1 μM |

Таблиця 2

Аналіз зв'язування з рецепторами V_1 печінки щури і рецепторами V_2 мозкової речовини мишок мурин або *зв'язування з рецепторами піатину V_1 тромбоцитів людини і **зв'язування з мембранами митохондрій фібробластів клітинної лінії (LV-2), трансформованих cDNK, які експресують рецептор V_2 у людини

| Пр. № | X | R | V_1 IC ₅₀ (μM) | V_2 IC ₅₀ (μM) |
|-------|---|---|--------------------------------|--------------------------------|
| 336 | H | | 99% при 1 μM | 69% при 1 μM |
| 334 | H | | 15% при 1 μM | 79% при 1 μM |
| 339 | H | | 41% при 1 μM | 55% при 1 μM |
| 346 | H | | 44% при 10 μM | 76% при 10 μM |

| Пр. № | X | R | V_1 IC ₅₀ (μM) | V_2 IC ₅₀ (μM) |
|-------|----|---|--------------------------------|--------------------------------|
| 326 | Cl | | 41% при 10 μM | 91% при 10 μM |
| 319 | Cl | | 0.016 | 0.0015 |
| 320 | H | | 0.0034 | 0.0026 |
| 321 | H | | 0.018 | 0.0051 |
| 322 | Cl | | 0.67 | 0.011 |
| 335 | H | | *100% при 1 μM | 60% при 1 μM |

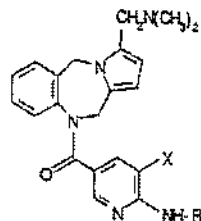
| Пр. № | Структура | V_1 IC ₅₀ (μM) | V_2 IC ₅₀ (μM) |
|-------|-----------|-------------------------------------|--------------------------------|
| 171 | | 0.630 | 0.031 |
| 288 | | 83% при 10 μM 49% при 1 μM | 34% при 10 μM |
| 131 | | 66% при 10 μM | 82% при 1 μM |

| Пр. № | Структура | V_1 IC ₅₀ (μM) | V_2 IC ₅₀ (μM) |
|-------|-----------|--------------------------------|--------------------------------|
| 130 | | 98% при 10 μM | 92% при 10 μM |
| 134 | | 23% при 10 μM | 94% при 10 μM |

Таблиця 3

Аналіз зв'язування з рецепторами V₁ починки ліурія і рецепторами V₂ мозкової основи нитрок ліурія або "зв'язування з рецепторами ліурія V₁ тромбоцитів людини і "зв'язування з мембранами мішених фібробластів клітинної лінії (L.V-2), трансформованих cDNK, які експресують рецептор V₂

У людини



| Пр. No | X | R | V ₁ IC50 (μM) | V ₂ IC50 (μM) |
|--------|---|---|--------------------------|--------------------------|
| 133 | H | | ~11% при 10 μM | 21% при 10 μM |
| 122 | F | | 0.059 | 0.033 |

Таблиця 4

Аналіз зв'язування окситоцину

| № прикладу | Дозування (мкМ) | % інгібування | ІК ₅₀ (мкМ) |
|------------|-----------------|---------------|------------------------|
| 1 | 10 | 92 | 0.20 |
| 5 | 10 | 93 | |
| 344 | 1 | 58 | 3.8 |
| 4 | 10 | 100 | 0.67 |
| 133 | 10 | 59 | |
| 261 | | | 0.15 |
| 120 | 1 | 8 | |
| 208 | 10 | 95 | 0.73 |
| 273 | 2.5 | 95 | 0.056 |
| 262 | 10 | 76 | 1.6 |
| 263 | 10 | 98 | 0.38 |
| 171 | 10 | 73 | 1.1 |
| 12 | 10 | 98 | 0.8 |
| 7 | 10 | 66 | |
| 6 | 1 | 90 | 0.14 |
| 8 | 1 | 69 | 0.15 |
| 301 | 10 | 89 | 0.66 |
| 283 | 10 | 94 | 1.36 |
| 73 | 10 | 95 | 0.51 |
| 5 | 2.5 | 95 | 0.17 |
| 131 | 10 | 60 | |
| 130 | 10 | 57 | |
| 134 | 1 | 63 | |
| 341 | 1 | 74 | |
| 347 | 1 | 55 | |
| 347 | 10 | 66 | |
| 378 | 10 | 86 | 0.57 |
| 324 | 1 | 45 | |
| 323 | 10 | 95 | 0.86 |
| 356 | 10 | 55 | 0.72 |

| № прикладу | Дозування (мкМ) | % інгібування | ІК ₅₀ (мкМ) |
|------------|-----------------|---------------|------------------------|
| 332 | 10 | 98 | 0.83 |
| 337 | 1 | 16 | |
| 331 | 1 | 13 | |
| 336 | 10 | 94 | 1.63 |
| 334 | 1 | 5 | |
| 339 | 10 | 48 | 8.56 |
| 346 | 1 | 0 | |
| 326 | 1 | 0 | |
| 352 | 1.25 | 96 | 0.105 |
| 348 | 10 | 95 | 0.71 |
| 350 | 10 | 95 | 0.205 |
| 240 | 10 | 98 | 0.61 |
| 329 | 10 | 91 | 0.19 |
| 330 | 10 | 93 | 0.99 |
| 353 | 10 | 83 | 2.05 |
| 43 | 10 | 99 | 0.92 |
| 331 | 1 | 0 | |
| 354 | 1 | 7 | |
| 1- | 10 | 96 | 0.58 |
| 18 | 5 | 87 | 0.21 |

Сполуки згідно з цим винаходом можуть використовуватись в формі солей, які виробляють з фармацевтичне чи фізіологічно прийнятних кислот і основ. До цих солей входять, але ними не обмежуються, такі:

солі неорганічних кислот, таких, як соляної, сірчаної, азотної, фосфорної кислоти, а можуть бути і органічних кислот, таких, як оцтова, щавелева, бурштинова і малеїнова кислоти. До інших солей входять солі із лужними металами або лужно-земельними металами, такими, як натрій, калій, кальцій і магній, або з органічними основами. Сполуки можуть також використовуватись в формі складних ефірів, карбаматів і інших загальноприйнятих "про-лікарських" форм, які при введенні в такий форми перетворюються in vivo в активні частини молекули.

Якщо дані сполуки застосовуються для вказаних вище областей застосування, то вони можуть комбінуватись або поєднуватись з одним або більше фармацевтичне прийнятними носіями, наприклад, розчинниками, розріджувачами і аналогічними, і можуть вводитись перорально в таких формах, як таблетки, капсули, порошки, які диспергуються, гранули або суспензії, які містять, наприклад, приблизно від 0.05 до 5% агента, що суспендується, сиропи, які містять, наприклад, від 10 до 50% цукру, і еліксири, які містять, наприклад, приблизно від 20 до 50% етанолу, і аналогічні, або парентерально в формі стерильних розчинів для ін'єкцій, або суспензій, які містять приблизно від 0.05 до 5% агента, що суспендується, в ізотонічному, середовищі. Такі фармацевтичні препарати можуть містити, наприклад, приблизно від 25 до 90% активного інгредієнта в поєднанні з носієм, більше звичайного, приблизно між 5% і 60% ваги.

Застосовувати ефективні дозування активного інгредієнта, які можуть змінюватись в залежності від конкретно застосовуваної сполуки, способу введення і тяжкості стану, який підлягає лікуванню. Однак звичайно задовільні результати досягаються тоді, коли сполуки за винаходом вводяться з добовим дозуванням приблизно від 0.5 до 500мг/кг тіла тварини, переважно з виданням окремих доз від 2 до 4 разів на день, або в формі

препарату уповільненої дії. Для найбільших ссавців загальна добова доза складає приблизно від 1 до 100мг, перевагу надають приблизно від 2 до 80мг. Дозовані форми, призначені для приймання всередину, містять приблизно від 0.5 до 500мг активного інгредієнта в щільній суміші з твердим або рідким фармацевтичним прийнятним носієм. Даний режим дозування може регулюватись для забезпечення оптимальної терапевтичної реакції відповіді. Наприклад, щоденно може вводитись кілька окремих доз, або доза може пропорційно зменшуватись в залежності від нагальної необхідності в терапевтичній ситуації.

Дані активні сполуки можуть вводитись через рот (перорально), а також внутрішньовенним, внутрішньом'язовим або підшкірним шляхами. Твердими носіями можуть бути крохмаль, лактоза, дикальцій-фосфат, мікрокристалічна целюлоза, "сахароза і каолін, тоді як рідкими носіями можуть бути стерильна вода, поліетиленгліколь, неіонні поверхнево-активні речовини і істивні олії, такі, як кукурудзяна, арахісова і кунжутна олії, що відповідає природі активного інгредієнта і бажаній конкретній формі введення. Можуть успішно використовуватись і звичайно застосовувані для одержання фармацевтичних композицій ад'юванти, такі, як смакові агенти, агенти-барвники, консерванти і захисні агенти та антиоксиданти, наприклад, вітамін Е, аскорбінова кислота, ВНТ і ВНА.

З точки зору простоти приготування і введення перевагу слід надавати твердим фармацевтичним композиціям, особливо таблеткам і заповненням твердими або рідкими речовинами капсулам. Перевагу слід надати пероральному введенню сполук.

Дані активні сполуки можуть також вводитись парентерально або інтраперитонально. Розчини або суспензії даних активних речовин в вигляді вільних основ або фармакологічно прийнятних солей можуть готуватись в воді, відповідним чином змішані з поверхнево-активним агентом, таким, як гідроксипропілцелюлоза. Дисперсії можуть також готуватись в гліцерині, рідині, поліетиленгліколях і їх сумішах в маслах. За звичайних умов

зберігання і використання ці препарати містять захисні або консервуючі добавки для запобігання росту мікроорганізмів.

До фармацевтичних форм, придатні для використання в якості ін'єкцій, відносяться стерильні водні розчини або дисперсії, стерильні порошки для імпрізованого або термінового приготування стерильних розчинів або дисперсій, які вводяться в вигляді ін'єкцій. В усіх випадках форма повинна бути стерильною і повинна бути досить текучою або рідкою до такої міри, коли існує можливість легкого її введення за допомогою шприца. Вона повинна бути стабільною в умовах виробництва і зберігання, і повинна захищатись від забруднюючої дії мікроорганізмів, таких, як бактерії і грибки. Носієм може бути розчинник або дисперсійне середовище, яка містить, наприклад, воду, етанол (наприклад, гліцерин, пропіленгліколь і рідкий поліетиленгліколь), відповідні суміші їх, і рослинні масла.

Нові трициклічні неопептидні антагоністи вазопресину даного винаходу корисні при лікуванні станів, за яких бажаними є знижені рівні вазопресину, таких, як застійна серцева недостатність, при лікуванні хворобливих станів з надлишковою ренальною реабсорбцією води і при станах з підвищеною судинною стійкістю і коронарною вазоконстрикцією.

Зокрема, антагоністи вазопресину, згідно з даним винаходом, є терапевтично корисними при лікуванні і/або профілактиці гіпертонії, серцевої недостатності, спазмів коронарних судин, серцевої ішемії, ренальних вазоспазмів, цирозу печінки, застійної серцевої недостатності, синдрому нефриту, едеми мозку, церебральної ішемії, церебральних крововиливів-інсультів, тромбозної кровотечі і стану аномального затримування води.

Зокрема, антагоністи окситоцину, згідно з даним винаходом, корисні в профілактиці передчасних родів і народженні недоношених дітей, що є важливою причиною проблем із здоров'ям немовлят і дитячої смертності.