

Изобретение относится к новым 2,3-бензодиазепинам, замененным одним или двумя атомами галогена, и к фармацевтическим составам, содержащим то же.

Известны различные биологически активные и используемые терапевтически 2,3-бензодиазепины, в которых бензольное кольцо заменено двумя метокси- группами или метилendioкси- группой. 7,8-диметокси- производные описаны в HU-P Nos. 155 572, 179 018, 191 702 и 195 788. Эти соединения обладают, в первую очередь, транквилизаторной и/или антидепрессантной, также как позитивной инотропической, активностями. Соединения, содержащие метилendioкси- заменитель в тех же позициях бензольного кольца, известны из HU-P Nos. 191 698, 191 702 и 206 719, также как US-P No. 5, 459, 137. В контрасте с диметокси-2,3-бензодиазепинами метилendioкси- соединения характеризуются, в основном, спазмоингибирующей, расслабляющей мускулы и нейрозащитной активностями.

Из литературы известно, что латтер-соединения выражают свою активность через неконкурентное ингибирование AMPA рецептора. (См. среди прочих: S.D.Donevan et al., *Neuron*, 10, 51 – 59 (1993); S.D.Donevan et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 271, 25 – 29 (1994); также I. Tarnawa et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 3, 99 – 104 (1993).

Далее, известно, что в центральной нервной системе млекопитающих L-глутаминовая кислота является наиболее важным нейротрансмиттером акта возбуждения. При патологических обстоятельствах концентрация глутаминовой кислоты ненормально повышается во внешнем пространстве клетки, приводя к острому или хроническому повреждению клеток центральной нервной системы.

Возбуждение аминокислот, таких как глутаминовая кислота, проявляет их действие путем активирования инотропических (т.е. ионных каналов) рецепторов, также как метаболо-тропических рецепторов, которые связываются с белком G. Типы инотропических глутаматных рецепторов определяются в соответствии с агонистами, подходящими для их селективного возбуждения. Таким образом, NMDA, AMPA и каинатный (ранее называемый квисквалатный) рецепторы различны и внутри каждого типа рецептора существуют дальнейшие подтипы /*Ann. Rev. Neurosci.*, 17, 31 (1994)/.

Было показано, что глутаматные рецепторы типа AMPA играют важную роль в различных острых и хронических заболеваниях, затрагивающих нервную систему, таких как эпилепсия, заболевания, сопровождающихся мышечными судорогами, и в различных нейродегенеративных заболеваниях, таким образом, путем ингибирования AMPA рецепторов могут быть достигнуты ингибирование спазм, расслабление мускулов и нейрозащитный эффект. /См. среди прочих: Corobrovacc. *Brain Metab. Rev.*, 6, 225 (1994); *Neurology*, 44, Suppl. 8, S14 (1994); *J.Pharmacol. Exp. Ther.*, 260, 742 (1992)/.

Активирование AMPA рецепторов может быть ингибировано путем конкурентных и неконкурентных антагонистов. В контрасте с конкурентными антагонистами, использование неконкурентных антагонистов может быть предпочтительно, в основном, так как происходит более высокая защита при экстремально высокой концентрации возбужденной аминокислоты /*Epilepsy Res.*, 15, 179 (1993)/.

Основываясь на вышеизложенных фактах, особо важным в изобретении является то, что 2,3-бензодиазепины, замененные метилendioкси- группой, имеют вследствие их неконкурентной антагонистической AMPA активности, спазмо-ингибирующий, расслабляющий мускулы, как и нейрозащитный эффект, таким образом, соединения могут быть использованы в терапии как антиспазмолитики, антиэпилептики, далее при острых и хронических нейродегенеративных заболеваниях и, потенциально, при любых заболеваниях, где желательно ингибирование возбужденной аминокислоты на уровне рецептора.

К удивлению, было обнаружено, что терапевтически ценная неконкурентная антагонистическая активность AMPA рецептора значительно сохраняется, если бензольное кольцо содержит вместо метилendioкси- группы один или два атома хлора или брома. Далее, было обнаружено, что новые галогеновые соединения имеют более предпочтительные свойства, чем известные соединения.

Это наблюдение было удивительным, так как считается, что присутствие метилendioкси- группы является важным условием для получения вышеперечисленных активностей.

Таким образом, изобретение относится к новым 2,3-бензодиазепинам формулы I, в которой

R^1 и R^2 представляют, независимо, водородную, галогеновую, алкильную C_{1-4} группу, алкокси- C_{1-4} группу, нитро- группу, трифлюорометил- группу или группу формулы $-NR^8R^9$, в которой

R^8 и R^9 являются, независимо, водородной, алкильной C_{1-4} группой или группой формулы $-COR^{10}$, в которой

R^{10} является водородной, алкильной C_{1-6} группой, которая может быть заменена, C_{6-10} арильной группой, алкокси- C_{1-4} группой, циклоалкил- C_{3-5} группой, алкенил- C_{2-6} группой, циклоалкокси C_{3-5} группой или группой формулы $-NR^{11}R^{12}$, в которой R^{11} и R^{12} означают, независимо, водородную, алкильную C_{1-4} группу, циклоалкил- C_{3-5} группу или C_{6-10} арильную группу,

R^3 представляет алкильную C_{1-4} группу, циклоалкил- C_{3-5} группу группы формулы $-CO-R^{13}$, в которой R^{13} имеет те же самые определения, данные в отношении R^{10} ,

R^4 и R^5 означают, независимо, водородную или алкильную C_{1-3} группы,

R^6 и R^7 являются, независимо, водородом, хлором или бромом, с положением, что если один из R^6 и R^7 является водородом, другой отличается от водорода,

также как изомеры и их соли, полученные после добавления кислоты.

В определениях, данных в связи с формулой I, алкильная и алкиленовая группы являются прямой или разветвленной цепочечной группой. Если заменяется алкильная группа, заменитель является алкокси- группой или галогеном. Циклоалкильная группа является циклопропильной, циклобутильной или цикlopентильной группой. Арильная группа является фенильной или нафтильной группой.

Так как соединения формулы I содержат хиральный центр, под изомерами соединений формулы I подразумеваются оба энантиомера и, в случае определенных замен, стереоизомеры E и Z, также как и диастереомеры, таутомеры и их смеси, такие как рацематы. Соли, полученные после добавления кислоты, соединений формулы I - это соли, сформированные с физиологически подходящими неорганическими или органическими кислотами. Подходящей неорганической кислотой является гидрохлорноватая кислота,

бромид водорода, фосфорная кислота или серная кислота. Органической кислотой является муравьиная кислота, уксусная кислота, маликовая кислота, фумариновая кислота, яблочная кислота, молочная кислота, винная кислота, лимонная кислота или метансульфокислота.

Предпочтительная подгруппа соединений изобретения состоит из соединений формулы I, в которой

R^1 представляет аминогруппу в позиции 4,

R^2 , R^4 и R^6 являются водородом,

R^5 означает метильную группу, R^7 является галогеном и

R^3 представляет алифатическую ацильную группу или алкилкарбамоильную группу.

Внутри этой предпочтительной подгруппы, особенно предпочтительные виды состоят из соединений, в которых R^3 являются ацетильной группой, пропионильной группой, циклопропилкарбонильной группой или метилкарбамоильной группой. Соединения изобретения могут быть приготовлены из соответствующих стартовых компонентов формулы II, в которой R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 и R^7 таковы, как определено выше, по аналогии с процессами, данными в HU-P No. 206 719 или US-P No. 5, 459, 137. Соединения формулы I также могут быть приготовлены следующим образом: подходящим образом замененное производное изохромена окисляют воздухом для получения полукетала, который подвергают реакции с оксореагентом, подходящим для внесения ацильной группы в позицию 3 (например, гидразид карбоксильной кислоты, полукарбазид и т.д.), далее формируют бензодиазепиновое кольцо путем метилирования и закрытия алкального кольца.

Детали приготовления соединений формулы I показаны в Примерах.

В предпочтительном примере приготовления соединений изобретения используются обычные методы синтеза 2,3-бензодиазепина. Таким образом, аминогруппы алкилируют галидом алкила или используют восстановительное аминирование с оксо соединением. Ацилирование проводят, в основном, кислым хлоридом, ангидридом, смешанным ангидридом или алкилом, или фенил-хлорокарбонатом - в случае катализа с кислотосвязывающим агентом и/или производным пиримидина при комнатной температуре - или при повышенной температуре в растворителе.

Карбамоильные группы формируют реакцией с соответствующим изоцианатом. Однако, также возможно ацилирование с активным сложным эфиром, таким как фенил-хлорокарбонат, и проводить реакцию полученного соединения с первичным или вторичным амино соединением.

Нитро группы восстанавливают, обычно, каталитически, в присутствии никеля Рэйни, палладия или платинового катализатора. В дополнение к водородному газу, в качестве источника водорода также может быть использован гидразин-гидрат или, например, аммоний-формат.

Стартовые соединения формулы II являются новыми, поэтому изобретение обращается также к этим соединениям. Они приготавливаются в соответствии с процессом, описанным в HU-P No. 191 702 или по аналогии с изготовлением известных соединений. Детали процесса показаны в Примерах.

Как сформулировано выше, соединения изобретения обладают значительной неконкурентной AMPA антагонистической активностью, поэтому они могут быть использованы в терапии как антиспазмолитики, для расслабления мускулов, также как для нейрозащиты, далее в лечении других неврологических и психических расстройств, которые могут быть отнесены к состоянию повышенного возбуждения AMPA рецептора.

Соединения формулы I могут быть трансформированы в фармацевтические составы, которые могут вводиться энтерально или парэнтерально. Для этой цели могут быть использованы подходящие органические или неорганические переносчики или экципиенты фармацевтической индустрии, такие как вода, желатин, арабская смола, лактоза, стеарат магния, талк, растительные масла, поли(этиленгликоль) и т.д.

Фармацевтический состав может в форме твердой дозы, такой как таблетка, драже, суппозиторий или капсула, или может быть приготовлен в форме жидкой дозы, такой как раствор, суспензия или эмульсия. В дополнение к переносчикам и экципиентам, упоминаемым выше, могут быть использованы дальнейшие добавки, имеющие сохраняющий, стабилизирующий, эмульгирующий, буферный и пр. эффекты.

Для парэнтерального введения форма дозы состоит из стерильного раствора или суспензии активного ингредиента. В этом случае стерильный переносчик может содержать один или более адьювант, т.е. местный анестетик, стабилизирующий агент или буфер.

Дозировка, вводимая пациенту, зависит от метода введения, типа и тяжести заболевания, также как от веса и возраста пациента. Дневная доза - это от 0.5 до 1000мг., предпочтительно от 20 до 22мг., и может быть введена одной порцией или во многих порциях.

Активность AMPA антагониста соединений формулы I продемонстрирована следующим тестом.

Антагонистический эффект каината (тест in vitro).

Активность соединений in vitro определялась на препарате изолированной куриной сетчатки (M.J. Sheardown, Brain Res., 607, 189 (1993)). Распространяющаяся депрессия была стимулирована 5микром каината (химическое название каинатной кислоты 2-карбокси 4 изопропил-3-пиролидинуксусная кислота), и значения IC_{50} определялись по Sheardown. Соединения тестировали в, по крайней мере, трех концентрациях. Соединения, имеющие антагонистическую AMPA активность, ингибируют ответ на каинат имеющий AMPA агонистическую активность, и получение ингибирования зависит от концентрации соединений. Значения IC_{50} показаны в Таблице 1.

Таблица 1

Каинатная антагонистическая активность in vitro.

Соединение (пример N)	Ретинальная распр-ся депрессия in vitro IC_{50} в микроМ
2	3.2
4	3.6
6	8.2
8	4.6
10	2.5

12	1.2
A	9.5

Упомянутое соединение: A:

5-(4-аминофенил)-9H-1,3-диоксоло[4,5-h]2,3-бензодиазепин (GYKI 52 466; HU-P No. 191 698, Пример 8).

Соединения настоящего изобретения и процесс их приготовления разъясняются далее на следующем примере, без ограничения рамок изобретения.

Пример 1

3-ацетил-7-хлоро-4-метил-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3H-2,3-бензодиазепин

0.72г (2.2ммоль) 7-хлоро-4-метил-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3H-2,3-бензодиазепина помещивают в 4мл уксусного ангидрида при 25° в течение 3 часов, затем реакционную смесь наливают в 20мл ледяной воды, кристаллический продукт фильтруют и промывают водой несколько раз. Полученный грубый продукт очищают, суспендируя его в 4мл горячего этанола. После фильтрации и высушивания получают 0.69г (88%) названного соединения. Точка плавления: 174 - 175°C.

Стартовое соединение Примера I готовится следующим образом:

Шаг А

6-хлоро-3-метил-1-(4-нитрофенил)изохроман

К раствору 17.06г (100ммоль) 1-(3-хлорофенил)-2-пропанола /приготовленного путем, аналогичным описаному в J.Med.Chem., 21, 454 (1978)/ и 15.11г (100ммоль) 4-нитробензальдегида в 100мл ангидрированного бензола добавляют 13.65г (100ммоль) хлорида цинка (хлорид цинка был зажжен перед добавлением), и безводный газ хлорид водорода направляется в реакционную смесь в течение 3 часов.

Смесь кипятят в течение 2,5 часов и, после охлаждения, примешивают к 100мл воды. Сепарируют органическую фазу, промывают водой, водным раствором бикарбоната натрия, затем насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивают и испаряют. Остаточные 30.95г грубого масляного продукта кристаллизуют из 200мл горячего этанола для получения 23.49г (77%) названного соединения. Точка плавления: 118 - 120°C.

Шаг Б

6-хлоро-3-метил-1-(4-нитрофенил)-2-бензопирилий перхлорат

26.9г (88.5ммоль) производного изохромана, приготовленного на шаге А, растворяют в 270мл ацетона и к полученному раствору добавляют 116мл (310ммоль) реагента Джонса, каплю за каплей, при ледяном охлаждении в течение 1 часа, затем реакционную смесь перемешивали при 25° в течение 4 часов. Соль хрома, отделенную во время реакции, фильтруют и испаряют фильтрат.

Оставшиеся кристаллы суспендируют в 100мл воды, затем фильтруют снова. Кристаллы растворяют в 304мл горячей ледяной уксусной кислоты, добавляют 5.91мл 70% хлорной кислоты, затем, после охлаждения, отделенные кристаллы фильтруют и промывают 4 раза, каждый раз используя 10мл ледяной уксусной кислоты.

Таким образом, получают 6.84г (19%) названного соединения. Точка плавления: 236 - 237°C (разложения).

Шаг В

7-хлоро-4-метил-1-(4-нитрофенил)-5H-2,3-бензодиазепин

6.43г (16ммоль) бензопирилий перхлората, приготовленного на шаге Б, растворяют в 32мл диметилформамида и в полученный раствор добавляют 2.31мл (48ммоль) 98% гидрата гидразина, каплю за каплей, и реакционную смесь перемешивают при 25° С в течение 1 часа. Смесь переливают в 320мл воды, отделенный продукт фильтруют и промывают 5 раз, используя 10мл воды каждый раз. Грубый продукт очищают, суспендируя его в 50мл горячего этанола. Таким образом, получают 4.41г (87%) названного соединения. Точка плавления: 227 - 228° С.

Шаг Г

7-хлоро-4-метил-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3H-2,3-бензодиазепин

1,5г (4.78ммоль) производного бензодиазепина, полученного на шаге В, суспендируют в 60мл метанола и к полученной суспензии добавляют 4.64г (57.3ммоль) концентрированной гидрохлорной кислоты, затем, при холодном водяном охлаждении, порционно добавляют 2.07г (54.8ммоль) борогидрида натрия. Суспензию перемешивают при 25°C в течение 1 часа, затем добавляют твердый карбонат натрия для доведения pH смеси до значения около 8. Смесь разбавляют 60мл воды, отделенный продукт фильтруют, промывают 4 раза, каждый раз используя 5мл 50% водного метанола, и высушивают для получения 1.47г (97.4%) названного соединения. Точка плавления: 152 - 154°C.

Пример 2

3-ацетил-1-(4-аминофенил)-7-хлоро-4-метил-4,5-дигидро-3H-2,3-бензодиазепин

0.66г (1.8ммоль) 3-ацетил-7-хлоро-4-метил-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3H-2,3-бензодиазепина (приготовленного в примере 1) суспендируют в 35мл метанола, затем добавляют примерно 0.5г мокрого никелевого катализатора Рэйни и, при интенсивном перемешивании, 0.32мл (6.5ммоль) 98% гидрата гидрозина. Реакционную смесь перемешивают в течение дальнейших 45 минут, затем фильтрацией удаляют катализатор, промывают метанолом, собранные фильтраты испаряют и остаток обрабатывают 10мл воды для получения твердого продукта. 0.54г грубого продукта рекристаллизуют из 2мл этанола для получения 0.44г (75%) названного соединения. Точка плавления: 90 - 92° С.

Пример 3

7-хлоро-4-метил-3-(метилкарбамоил)-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3H-2,3-бензодиазепин

0.72г (2.2ммоль) 7-хлоро-4-метил-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3H-2,3-бензодиазепина, приготовленного в Примере 1, на шаге Г растворяют в 15мл безводного дихлорометана и к полученному раствору добавляют 1.3мл (22.0ммоль) метил-изоцианата, и реакционную смесь оставляют на 10 дней при 25°C. Смесь испаряют и остаток рекристаллизуют из 3мл горячего метанола. Кристаллы фильтровали, промывали 3 раза, каждый

раз используя 1мл этанола, затем высушивали. Таким образом, получают 0.78г (95%) названного соединения. Точка плавления: 224 - 226°C.

Пример 4

1-(4-аминофенил)-7-хлор-4-метил-3-(метилкарбамоил)-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепин

0.75г (2.0ммоль) 7-хлор-4-метил-3-(метилкарбамоил)-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепина, приготовленного как описано в Примере 3, восстанавливают в соответствии с методом Примера 2 и полученный грубый продукт рекристаллизуют из горячего этанола. Таким образом, получают 0.55г (80%) названного соединения. Точка плавления: 134 - 136°C.

Пример 5

3-ацетил-8-хлор-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепин

0.69г (2.19ммоль) 8-хлор-4-метил-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепина ацетируют методом, описанном в примере 1. Получают 0.70г (89%) названного соединения. Точка плавления: 227 - 229°C.

Стартовое соединение Примера 5 готовят следующим образом:

Шаг А

7-хлор-3-метил-1-(4-нитрофенил)-изохроман

Повторяется Пример 1, Шаг А, с тем исключением, что стартовое соединение состоит из 11.94г (70ммоль) 1-(4-хлорофенил)-2-пропанол /J. Med. Chem. 21, 454 (1978)/ и реакционная смесь нагревается в течение 1.5 часов. Таким образом, получают 6.8г (32%) названного соединения. Точка плавления: 120 - 123°C.

Шаг Б

7-хлор-3-метил-1-(4-нитрофенил)-2-бензопирилий перхлорат

6.8г (22.4ммоль) производного изохромена, полученного на Шаге А, окисляют методом Примера 1, Шага Б с реагентом Джонса. Соль приготавливают в ледяной уксусной кислоте, используя хлорную кислоту. Таким образом, получают 3.73г (42%) названного соединения. Точка плавления: 247 - 255°C.

Шаг В

8-хлор-4-метил-1-(4-нитрофенил)-5Н-2,3-бензодиазепин

4.1г (10.25ммоль) бензопирилий перхлората, полученного при Шаге Б, добавляют к смеси 20.5мл диметилформамида и 1.5мл (70.7ммоль) 98% гидрата гидразина при охлаждении холодной водой. Реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 1.5 часов, затем добавляют 25мл воды, отделенный грубый продукт фильтруют, промывают 4 раза, используя каждый раз 5мл воды, затем рекристаллизуют из 25мл изопропанола. Таким образом, получают 2.82г (87%) названного соединения. Точка плавления: 199 - 203°C.

Шаг Г

8-хлор-4-метил-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепин

1.62г (5.16ммоль) производного бензодиазепина, полученного при Шаге В, восстанавливают в соответствии с методом/ описанном в Примере 1, Шаг Г. Таким образом, получают 1.59г (98%) названного соединения. Точка плавления: от 132 до 135°C.

Пример 6

3-ацетил-1-(4-аминофенил)-8-хлор-4-метил-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепин

0.81г (2.26ммоль) 3-ацетил-8-хлор-4-метил-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепина, полученного в Примере 5, восстанавливают в соответствии с методом, описанном в Примере 2. Грубый продукт рекристаллизуют из 50% водного этанола для получения 0.64г (86%) названного соединения. Точка плавления: 187 - 189°C.

Пример 7

8-хлор-4-метил-3-метилкарбамоил-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепин

Начиная с 0.79г (2.5ммоль) 8-хлор-4-метил-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепина, полученного в Примере 5, Шаг Г, повторяют процедуру Примера 3. Грубый продукт рекристаллизуют из изопропанола для получения 0.85г (91%) названного соединения. Точка плавления: 190 - 192°C.

Пример 8

1-(4-аминофенил)-8-хлор-4-метил-3-метилкарбамоил-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепин

0.65г (1.74ммоль) 8-хлор-4-метил-3-метилкарбамоил-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепина, полученного в Примере 7, восстанавливают в соответствии с методом, описанным в Примере 2. Таким образом, получают 0.59г (99%) названного соединения. Точка плавления: 115 - 118°C.

Пример 9

3-ацетил-7,8-дихлор-4-метил-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепин

0.35г (0.99ммоль) 7,8-дихлор-4-метил-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепина ацетируют методом, описанным в Примере 1. Таким образом, получают 0.36г (93%) названного соединения. Точка плавления: 198 - 200°C.

Стартовое соединение Примера 9 приготавливается следующим образом:

Шаг А

6,7-дихлор-3-метил-1-(4-нитрофенил)-изохроман

Повторяется процедура Примера 1, Шаг А с тем исключением, что стартовое соединение состоит из 10.47г (51.0ммоль) 1-(3,4-дихлорофенил)-2-пропанола, и что реакционная смесь кипятится в течение 3 часов. Таким образом, получают 4.29г (25%) названного соединения. Точка плавления: 189 - 191°C.

Шаг Б

7,8-дихлор-4-метил-1-(4-нитрофенил)-5Н-2,3-бензодиазепин

4.75г (14.0ммоль) производного изохромена, приготовленного при Шаге А, окисляют в соответствии с методом Примера 1, Шаг Б, используя реагент Джонса с тем исключением, что вместо проведения реакции грубого продукта с хлорной кислотой, производное 1-ацетонил-3,4-дихлор-4'-нитробензофенона (точка плавления: 121 - 122°C) изолируется хроматографией. Раствор вышеназванного производного в

изопропанол подвергают реакции с 98% гидратом гидразина при 25°C для получения производного моногидразона (точка плавления: 167 - 169°C). Соединение моногидразон подвергают реакции с метанолом, содержащим 15% хлорида водорода, затем гидрохлорид названного соединения обрабатывают триэтиламином для получения свободного основания, которое очищают рекристаллизацией из горячего диметилформамида. Точка плавления: 231 - 233°C.

Шаг В

7,8-дихлоро-4-метил-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепин

0.74г (2.1ммоль) производного бензодиаземина, приготовленного при Шаге Б, восстанавливают, используя метод Примера 1, Шаг Г. Таким образом, получают 0.70г (95%) названного соединения. Точка плавления: 182 - 184°C.

Пример 10

3-ацетил-1-(4-аминофенил)-7,8-дихлоро-4-метил-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепин

0.34г (0.86ммоль) 3-ацетил-7,8-дихлоро-4-метил-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиаземина, полученного в примере 9, восстанавливают, используя метод, описанный в Примере 2. Грубый продукт очищается суспендированием в горячем этаноле. Таким образом, получают 0.25г (80%) названного соединения. Точка плавления: 242 - 243°C.

Пример 11

7,8-дихлоро-4-метил-3-метилкарбамоил-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепин

0.33г (0.94ммоль) 7,8-дихлоро-4-метил-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиаземина, полученного в Примере 9, Шаг В, подвергают реакции с метил изоцианатом в соответствии с Примером 3. Грубый продукт очищают, суспендируя его в горячем этаноле. Таким образом, получают 0.37г (97%) названного соединения. Точка плавления: 221 - 223°C.

Пример 12

1-(4-аминофенил)-7,8-дихлоро-4-метил-3-метилкарбамоил-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепин

0.35 г (0.85ммоль) 7,8-дихлоро-4-метил-3-метилкарбамоил-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиаземина, полученного в Примере 11, восстанавливают, используя метод, данный в Примере 2. Грубый продукт рекристаллизуют из 50% водного этанола. Таким образом, получают 0.27г (84%) названного соединения. Точка плавления: 224 - 225°C.

Дополнительные примеры

Пример 13

3-ацетил-8-хлоро-4-метил-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепин

(Способ приготовления отличается от такового, описанного в Примере 5).

6.35г (около 16.3ммоль) грубого уксусная кислота [1-/2-(2-гидроксипропил)-5-хлорофенил-/4-нитрофенил-метилена] гидразина растворяют в 70мл безводного дихлорометана и охлаждают раствор до -15°C. К раствору при помешивании добавляют 4.10мл (29.3ммоль) триэтиламина, затем добавляют 1.65мл (21.2ммоль) мезилхлорида, каплю за каплей, в течение примерно 5 минут. По истечении 20 минут реакционную смесь промывают 30мл 1 N охлажденной на льду гидрохлорной кислоты, затем дважды охлажденным на льду водным раствором хлорида натрия, используя каждый раз 30мл раствора. Органическую фазу высушивают и выпаривают. Твердый пеноподобный остаток суспендируют в 80мл этанола и добавляют к суспензии 0.90мл (17.1ммоль) 50% раствора гидрохлорида натрия, каплю за каплей, при охлаждении на льду. Основная часть полупродукта растворяется и через несколько минут начинают формироваться желтые кристаллы. Смесь перемешивают в течение последующих 4 часов, затем, каплю за каплей, при ледяном охлаждении добавляют 100мл воды в течение 45 минут, фильтруют осадок и промывают водой.

Сухой грубый продукт растворяют в, примерно, 450мл горячего этанола и концентрируют раствор к, примерно, одной трети его объема. После охлаждения осадки фильтруют для получения 3.92г названного соединения в виде желтых кристаллов. Точка плавления: 226 - 228°C. (Выход: 67%, подсчитанный для производного изохромана, описанного в Примере 5, Шаг А).

Стартовое соединение Примера 13 готовят следующим образом:

Шаг А

1-гидрокси-7-хлоро-3-метил-1-(4-нитрофенил)-изохроман

7.44г (24.5ммоль) производного 7-хлоро-3-метил-1-(4-нитрофенил)-изохромана (приготовленного, как описано в Примере 5, Шаг А) растворяют в смеси 50мл диметил-формамида и 24мл диметил-сульфоксида и охлаждают раствор ледяной водой в тот момент, когда вносят воздух через капилляр, помещенный под поверхность жидкости. При интенсивном пробулькивании добавляют 2.60мл (49.0ммоль) 50% водного раствора гидроксида натрия к реакционной смеси, которая становится фиолетово-черной. После 2 часов смесь наливают в 240мл охлажденной на льду 0.5 N гидрохлорной кислоты и выпавший хлопьями осадок экстрагируют 3 раза, используя каждый раз 100мл этилацетата. Объединенные органические растворы промывают 100мл насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия и водным раствором хлорида натрия до нейтральности, высушивают и выпаривают. Получают 8.70г пены, которая состоит только из одного соединения, как показано тонкослойной хроматографией (R_F = примерно 0.2, при использовании смеси n-гексана и этилацетата в соотношении 4:1).

На основе исследования ^1H ЯМР соединение состоит из смеси двух возможных стереоизомеров и имеет чистоту примерно 90%.

Полученное соединение используется для дальнейших шагов реакции в форме, описанной выше.

Шаг Б.

Уксусная кислота [1-/2-(2-гидроксипропил)-5-хлорофенил-/4-нитрофеншшетилен] гидразид

Смесь 5.85г (16.3ммоль) полукетала, приготовленного на Шаге А (и имеющего чистоту примерно от 89 до 90%), 1.45г (19.5ммоль) гидразидацетата, 80мл изопропанола, 20мл воды и 2мл 1 N гидрохлорной кислоты кипятят. В начале кипячения реагенты растворяются. После 3.5 часов кипячения к смеси добавляют другие 0.33г (4.45ммоль) гидразида уксусной кислоты и 1мл 1 N гидрохлорной кислоты, и реакция проводится в

течение следующих 3.5 часов. Затем реакционную смесь выпаривают и остаток растворяют в смеси 150мл этилацетата и 100мл водного раствора гидрокарбоната натрия. После разделения водную фазу экстрагируют другими 50мл этилацетата, промывают объединенные органические растворы водным раствором хлорида натрия, высушивают и выпаривают. Водный компонент пеноподобного остатка удаляют путем добавления и выпаривания бензола, и полученные 6.35г желтой смолы используют в Примере 13 для месилования и реакции закрытия кольца.

Пример 14

3-карбамоил-8-хлоро-4-метил-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепин

6.13г (около 16.27ммоль) грубого 1-[2-(2-гидроксипропил)-5-хлорофенил/-4-нитрофенилметилени]-полукарбазида растворяют в 60мл безводного пиридина и к полученному раствору добавляют 1.76мл (22.77ммоль) мезилхлорида, каплю за каплей, при перемешивании, при температуре -5°C. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 23 часов, затем добавляют другие 0.17мл (2.8ммоль) мезилхлорида. После 3 часов смесь переливают в 500мл раствора 1.5 N гидрохлорной кислоты и экстрагируют продукт три раза дихлорометаном, используя каждый раз 90мл дихлорометана. Объединенные органические растворы промывают водным раствором хлорида натрия, высушивают и выпаривают. Полупродукт, полученный в виде твердой пены, помещают в 100мл этанола и добавляют 1.03мл (19.5ммоль) 50% водного раствора гидроксида натрия, каплю за каплей, при помешивании при комнатной температуре. После 4 часов перемешивания к реакционной смеси добавляют 150мл воды, каплю за каплей, при ледяном охлаждении, выпавший в осадок кристаллизованный продукт фильтруют и промывают водой.

Полученные 4.18г (76%) грубого продукта рекристаллизуют путем растворения его в 270мл этанола и выпаривания раствора к, примерно, одной трети его первоначального объема.

Таким образом, получают 3.16г (54%) названного соединения. Точка плавления: 233 - 234°C (при разложении).

Стартовое соединение Примера 14 готовится следующим образом:

1-[2-(2-гидроксипропил)-5-хлорофенил/-4-нитрофенил-метилени]-полукарбазид

6.19г (примерно 18ммоль) полукетала, приготовленного как описано в Примере 13, Шаг А, подвергают реакции с 3.01г (27ммоль) гидрохлорида полукарбазида в смеси 140мл изопропанола и 60мл воды. После 5 часов кипячения добавляют другие 0.60г (5.4ммоль) гидрохлорида полукарбазида к реакционной смеси, которую кипятят следующие 5 часов. Смесь выпаривают, остаток суспендируют в воде, продукт фильтруют и промывают водой.

Получают 6.62г (98%) названного соединения, которое используют в полученной форме для месилования и реакции закрытия кольца.

Для аналитических целей пробу очищают колонной хроматографией (силикагель, элюент: смесь хлороформа с метанолом в соотношении 1:1). Как доказано ¹H ЯМР, данная проба состоит из стереоизомеров в соотношении 1:1 и имеет чистоту примерно 90%. По масс-спектропии M = 376/378.

Пример 15

1-(4-аминофенил)-3-карбамоил-8-хлоро-4-метил-4,5-дигидро-3Н--2,3-бензодиазепин

3.16г (8.81ммоль) 3-карбамоил-8-хлоро-4-метил-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3Н-2, 3-бензодиазепина (приготовленного как описано в Примере 14) восстанавливают в метаноле в присутствии никелевого катализатора Рэйни с 5 эквивалентами гидрата гидразина в соответствии со способом, описанном в Примере 2. 2.71г грубого продукта рекристаллизуют из 50% водного этанола.

Таким образом, получают 2.29г (79%) названного соединения. Точка плавления: 218 - 220°C.

Пример 16

3-этоксикарбонил-8-хлоро-4-метил-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепин

2.36г (5.81ммоль) этил 3-[2-(2-гидроксипропил)-5-хлорофенил/-4-нитрофенилметилени]карбазата растворяют в 25мл безводного дихлорометана, к полученному раствору добавляют 1.46мл (10.43ммоль) триэтиламина и смесь подвергают реакции с 0.60мл (7.70ммоль) мезилхлорида при -15°C. После 1 часа реакционную смесь разводят 20мл дихлорометана, промывают охлажденной на льду 1 N гидрохлорной кислотой, затем водным раствором хлорида натрия, высушивают и выпаривают. Остаточную смолу растворяют в 34мл этанола и к перемешиваемому раствору добавляют 0.32мл (6.1ммоль) 50% водного раствора гидроксида натрия. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 часов, затем, каплю за каплей, добавляют 100мл воды при ледяном охлаждении, выпавший в осадок продукт фильтруют и промывают водой.

Таким образом, получают 1.83г (81%) названного соединения. Точка плавления: 124 - 126°C.

Стартовое соединение Примера 16 готовится следующим образом:

Этил 3-[2-(2-гидроксипропил)-5-хлорофенил/-4-нитро-фенилметилени]карбазат

2.10г (около 6ммоль) полукетала, приготовленного в соответствии с Примером 13, Шаг А, подвергают реакции с 1.25г (12.0ммоль) этилкарбазата в смеси. 80мл этанола и 60мл воды, содержащей 0.1мл концентрированной гидрохлорной кислоты, при кипении. После 2 часов кипения добавляют другие 0.12г (1.2ммоль) этилкарбазата и 1 каплю гидрохлорной кислоты к смеси, которая кипятится следующие 2 часа. После выпаривания остаток растворяют в водном растворе гидрокарбоната натрия, кристаллический продукт фильтруют и промывают водой.

Получают 2.36г (97%) названного соединения. Продукт является смесью стереоизомеров в соотношении примерно 1:1. Точка плавления: 123 - 125°C.

Пример 17

1-(4-аминофенил)-3-этоксикарбонил-8-хлоро-4-метил-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепин

1.93г (4.97ммоль) 8-хлоро-3-этоксикарбонил-4-метил-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепина восстанавливают в смеси метанола и дихлорометана в соотношении 4:1 в присутствии никелевого катализатора Рэйни с гидразином, используя способ, описанный в Примере 2. Продукт очищают колоночной хроматографией (силикагель, элюент: смесь n-гексана и этилацетата в соотношении 1:1).

Получают 1.46г (82%) названного соединения в виде твердой пены. Точка плавления: 95 - 98°C.

Пример 18

3-н-бутилкарбамоил-8-хлоро-4-метил-1-{4-нитрофенил}-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепин

2.10г (4.85ммоль) 1-[3-хлоро-6-(2-гидроксипропил)-4-нитрофенилметил]-4-н-бутил-полукарбазида ацилируют 0.53мл (6.79ммоль) мезилхлорида в дихлорэтане в присутствии 1.22мл (8.73ммоль) триэтиламина в соответствии со способом, описанным в Примере 14. Грубый полупродукт замыкают в цикл, используя 0.28мл (5.33ммоль) 50% водного раствора гидроксида натрия, как описано в Примере 14. 1.40г полученного грубого продукта рекристаллизуют из метанола.

Таким образом, получают 1.14г (56%) названного соединения. Точка плавления: 150°C.

Стартовое соединение Примера 18, а именно 1-[3-хлоро-6-(2-гидроксипропил)-4-нитрофенилметил]-4-н-бутил-полукарбазид готовят из 1-гидрокси-7-хлоро-3-метил-1-(4-нитрофенил)-изохромана (Пример 13, Шаг А) и 4-н-бутил-полукарбазида, используя способ, описанный в отношении стартового вещества Примера 14. Грубый продукт, отделяемый в виде смолы, очищают колоночной хроматографией (силикагель, элюент: смесь гексана и этилацетата в соотношении 1:1, K_F = примерно 0.2), затем используют в процессе Примера 18.

Пример 19

1-(4-аминофенил)-3-н-бутилкарбамоил-8-хлоро-4-метил-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепин

1.14г (2.75ммоль) 3-н-бутилкарбамоил-8-хлоро-4-метил-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепина (приготовленного как описано в Примере 18) восстанавливают 0.70мл (13.74ммоль) гидрата гидразина в 90мл метанола в присутствии никелевого катализатора Рэйни в соответствии со способом, описанным в Примере 2. Продукт очищают колоночной хроматографией (силикагель, элюент: смесь дихлорометана и метанола в соотношении 98:2). После выпаривания продукт отделяется в виде смолы, которая может быть порошкообразной.

Получают 0.93г (88%) названного соединения. Точка плавления: 89 - 91°C.

Пример 20

3-ацетил-7,8-дихлоро-4-метил-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепин (Способ приготовления отличен от описанного в Примере 9)

6.26г (около 15.3ммоль) грубого уксусная кислота [1-(2-(2-гидроксипропил)-4,5-дихлорофенил)-4-нитрофенилметил] гидразида (см. Шаг Б этого Примера) месируют и замыкают в цикл путем алкалоидной обработки в соответствии с Примером 13.

Таким образом, получают 3.65г (64%, подсчитанных для изохромана как описано в Примере 9, Шаг А) названного соединения в виде желтых кристаллов. Точка плавления: 190 - 195°C.

Стартовое соединение готовят следующим образом:

Шаг А

1-гидрокси-6,7-дихлоро-3-метил-1-(4-нитрофенил)изохроман

6.0г (17.7ммоль) 6,7-дихлоро-3-метил-1-(4-нитрофенил) изохромана окисляют, используя способ, описанный в Примере 13, Шаг А.

6.03г (96%) названного соединения отделяют в виде желтых кристаллов. Грубый продукт, состоящий из смеси двух возможных стереоизомеров, используется в следующем шаге реакции без дальнейшей очистки.

Шаг Б

Уксусная кислота [2-(2-гидроксипропил)-4,5-дихлорофенил]-4-нитрофенилметил]гидразид

5.18г (14.6ммоль) полукетала, приготовленного в Примере 20, Шаг А) подвергают реакции с уксусным гидразидом, используя способ Примера 13, Шаг Б. 6.26г названного соединения получают в виде желтой смолы, которая используется в месиловании и реакциях закрытия кольца.

Пример 21

7,8-дихлоро-4-метил-3-метилкарбамоил-1-(4-нитрофенил)-1-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепин (Способ приготовления отличен от описанного в Примере 11).

8.66г (около 20.4ммоль) грубого 1-[3,4-дихлоро-6-(2-гидроксипропил)-4-нитрофенилметил]-4-метил-полукарбазида месируют и замыкают в кольцо в соответствии со способом, описанным в Примере 13.

Полученный грубый продукт рекристаллизуют из водного диметилформамида.

Таким образом, получают 3.12г (33%, подсчитанных для изохромана как описано в Примере 9, Шаг А) названного соединения в виде желтых кристаллов. Точка плавления: 218 - 220°C.

Стартовое соединение, а именно 1-[3,4-дихлоро-6-(2-гидроксипропил)-4-нитрофенилметил]-4-метил-полукарбазид готовится из 1-гидрокси-6,7-дихлоро-3-метил-1-(4-нитрофенил)изохромана (Пример 20, Шаг А) и 4-метил-полукарбазида способом, сходным с описанным в отношении стартового соединения Примера 14. Грубый продукт, отделяемый в виде желтой смолы, используется в Примере 21 без дальнейшей очистки.

Пример 22

3-ацетил-8-бромо-4-метил-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепин

0.82г (2.28ммоль) 8-бромо-4-метил-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепина ацилируют в соответствии со способом Примера 1. Таким образом, получают 0.84г (91%) названного соединения. Точка плавления: 228 - 230°C.

Стартовое соединение Примера 22 готовится следующим образом:

Шаг А

7-бромо-3-метил-1-(4-нитрофенил)изохроман

Повторяется процесс Примера 1, Шаг А, с исключением, что используются 14.69г (68.3ммоль) 1-(4-бромофенил)-2-изопропанола /J. Med. Chem., 21, 454 (1978)/ в качестве стартового соединения. Таким образом, получают 10.94г (46%) названного соединения. Точка плавления: 130 - 133°C.

Шаг Б 8-бромо-3-метил-1-(4-нитрофенил)-2-бензопирилий перхлорат

10.8г (32.5ммоль) производного изохромана, приготовленного в Примере 22, Шаг А, окисляют реагентом Джонса, как описано в Примере 1, Шаг Б. Продукт готовят в ледяной уксусной кислоте с перхлорной кислотой.

Таким образом, получают 4.91г (34%) названного соединения. Точка плавления: 253 - 256°C.

Шаг В

8-бromo-4-метил-1-(4-нитрофенил)-5Н-2,3-бензодиазепин

4.0г (9.0ммоль) бензопирилий перхлората, приготовленного в Примере 22, Шаг Б, обрабатывают гидратом гидразина в соответствии со способом Примера 1, Шаг В. Таким образом, получают 2.30г (71%) названного соединения.

Точка плавления; 200 - 205°C.

Шаг Г

8-бromo-4-метил-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепин

3.0г (8.38ммоль) производного бензодиазепина, приготовленного в соответствии с Примером 22, Шаг В, восстанавливали, как описано в Примере 1, Шаг Г. Таким образом, получают 2.79г (92%) названного соединения. Точка плавления: 131 - 135°C.

Пример 23

3-ацетил-1-(4-аминофенил)-8-бromo-4-метил-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепин

0.80г (2.0ммоль) 3-ацетил-8-бromo-4-метил-1-(4-нитро-фенил)-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепина (приготовленного в Примере 22) восстанавливают в соответствии со способом Примера 2. Грубый продукт кристаллизуют из этанола. Таким образом, получают 0.62г (83%) названного соединения. Точка плавления: 205 - 208°C.

Пример 24

8-бromo-4-метил-1-(4-нитрофенил)-3-трифлюороацетил-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепин

1.51г (4.20ммоль) 8-бromo-4-метил-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепина (приготовленного в Примере 22, Шаг Г) перемешивают в смеси с 5мл безводного дихлорометана и 5мл трифлюороуксусного ангидрида при 25°C в течение 3 часов, затем реакционную смесь разбавляют дихлорометаном. Органическую фазу промывают водой и 2% водным раствором гидрокарбоната натрия, высушивают и выпаривают. Грубый продукт очищают суспендированием в 5мл горячего метанола. После фильтрации и высушивания получают 1.66г (86%) названного соединения. Точка плавления: 193 - 196°C.

Пример 25 1-(4-аминофенил)-8-бromo-4-метил-3-флюороацетил-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепин

1.64г (3.60ммоль) 8-бromo-4-метил-1-(4-нитрофенил)-3-флюороацетил-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепина (приготовленного в Примере 24) восстанавливают в соответствии со способом Примера 2. Грубый продукт очищают хроматографией на силикагельной колонке, затем элюируют смесью хлороформа и метанола в соотношении 99:1.

Таким образом, получают 1.33г (87%) названного соединения. Точка плавления: 93 - 96°C.

Пример 26

8-бromo-4-метил-1-(4-нитрофенил)-3-пропионил-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепин

1.33г (3.7ммоль) 8-бromo-4-метил-1-(4-нитрофенил)-3-трифлюороацетил-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепина (приготовленного в Примере 22, Шаг Г) ацетируют пропионовым ангидридом, используя способ Примера 1. Грубый продукт очищают хроматографией на силикагельной колонке, затем элюируют смесью гексана и этилацетата в соотношении 9:1. Таким образом, получают 1.07г (70%) названного соединения. Точка плавления: 178 - 180°C.

Пример 27

1-(4-аминофенил)-8-бromo-4-метил-3-пропионил-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепин

1.05г (2.52ммоль) 8-бromo-4-метил-1-(4-нитрофенил)-3-пропионил-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепина (приготовленного в Примере 26) восстанавливают в соответствии с методом Примера 2. Грубый продукт кристаллизуют из этанола. Таким образом, получают 0.85г (87%) названного соединения. Точка плавления: 99 - 102°C.

Пример 28

8-бromo-3-циклопропионил-4-метил-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепин

0.90г (2.5ммоль) 8-бromo-4-метил-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепина (приготовленного в Примере 22, Шаг Г) ацилируют 0.27мл (3ммоль) циклопропанкарбонил-хлорида в 15мл безводного дихлорометана в присутствии 0.22мл (3ммоль) триэтиламина при 25°C. Реакционную смесь сливают на 25г размельченного льда и экстрагируют дихлорометаном. Органическую фазу промывают водой и водным раствором гидрокарбоната натрия, высушивают и выпаривают. Грубый продукт суспендируют в 3мл горячего этанола. После фильтрации и высушивания получают 0.88г (82%) названного соединения. Точка плавления: 172 - 173°C.

Пример 29

1-(4-аминофенил)-8-бromo-3-циклопропионил-4-метил-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепин

0.79г (1.77ммоль) 8-бromo-3-циклопропионил-4-метил-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепина (приготовленного в Примере 28) восстанавливают в соответствии со способом Примера 2. Грубый продукт кристаллизуют из смеси этанола и гексана в соотношении 1:4. Таким образом, получают 0.55г (78%) названного соединения. Точка плавления: 113 - 116°C.

Пример 30

8-бromo-4-метил-3-метилкарбамоил-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепин

0.84г (2.33ммоль) 8-бromo-4-метил-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепина (приготовленного в Примере 22, Шаг Г) подвергают реакции с метил-изоцианатом в соответствии со способом Примера 3. Грубый продукт суспендируют в 5мл горячего этанола. После фильтрации и высушивания получают 0.82г (84%) названного соединения. Точка плавления: 197 - 200°C.

Пример 31

1-(4-аминофенил)-8-бromo-4-метил-3-метилкарбамоил-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепин

0.80г (1.92ммоль) 8-бromo-4-метил-3-метилкарбамоил-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепина (приготовленного в Примере 30) восстанавливают в соответствии со способом Примера 2.

Грубый продукт кристаллизуют из 3мл этилацетата.

Таким образом, получают 0.50г (68%) названного соединения. Точка плавления: 121 - 124°C.

Пример 32

8-бромо-3-этоксикарбонил-4-метил-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепин

8.11г (18ммоль) этил 3-[5-бромо-2-(2-гидроксипропил) фенил/4-нитрофенилметил-ен]карбазата подвергают реакции с мезил-хлоридом, затем с 50% водным раствором гидроксида натрия в соответствии со способом, описанном в Примере 16. Продукт экстрагируют дихлорометаном, органическую фазу промывают водой, высушивают и выпаривают. 6.78г (87%) названного соединения получают в виде твердой смолы, которая используется в этой форме в Примере 33.

Стартовое соединение готовится следующим образом:

Шаг А

7-бромо-1-гидрокси-3-метил-1-(4-нитрофенил)изохроман

15.56г (44.7ммоль) 7-бромо-1-гидрокси-3-метил-1-(4-нитрофенил)изохромана (приготовленного в Примере 22, Шаг А) окисляют, используя способ, описанный в Примере 13, Шаг А. Продукт экстрагируют бензолом, высушивают и выпаривают. Таким образом, получают 14.80г (91%) названного соединения, являющегося смесью возможных изомеров. Продукт используют без дальнейшей очистки.

Шаг Б

Этил 3-[5-бромо-2-(2-гидроксипропил)фенил/4-нитрофенил-мети-лен]карбазат

6.82г (18.72ммоль) производного полукетала, приготовленного в Примере 32, Шаг А, подвергают реакции с этил-карбазатом, используя способ, описанный относительно приготовления стартового соединения Примера 16. Продукт экстрагируют этилацетатом, органическую фазу промывают водой, высушивают и выпаривают.

Таким образом, получают 8.11г (96%) названного соединения. Продукт, состоящий из смеси возможных изомеров, используют без дальнейшей очистки.

Пример 33

1-(4-аминофенил)-8-бромо-3-этоксикарбонил-4-метил-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепин

1.58г (3.66ммоль) 8-бромо-3-этоксикарбонил-4-метил-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепина (приготовленного в Примере 32) восстанавливают в соответствии со способом, описанном в Примере 2. Грубый продукт кристаллизуют из 4мл этилацетата. Таким образом, получают 1.20г (81%) названного соединения. Точка плавления: 114 - 117°C.

Пример 34

8-бромо-3-карбамоил-4-метил-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепин

Раствор 1.80г (5ммоль) 8-бромо-4-метил-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепина в 10мл ледяной уксусной кислоты обрабатывают 0.53г (6.5ммоль) цианата калия. После 1 часа раствор переливают в воду и выпавшие кристаллы фильтруют. Грубый продукт суспендируют в 15мл горячего этанола. После фильтрации и высушивания получают 1.56г (77%) названного соединения. Точка плавления: 193 - 203°C.

Стартовое соединение Примера 34 готовят следующим образом: 8-бромо-4-метил-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепин (Соединение идентично продукту Примера 22, Шаг Г.)

5.20г (12ммоль) 8-бромо-3-этоксикарбонил-4-метил-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепина (приготовленного в Примере 32) кипятят в 104мл метанола с 6мл 10 N раствора гидроксида натрия в течение 2 часов. После охлаждения реакционную смесь разбавляют 104мл воды и фильтруют выпавшие кристаллы.

Таким образом, получают 3.99г (92%) названного соединения. Точка плавления: 125 - 130°C.

Пример 35

1-(4-аминофенил)-8-бромо-3-карбамоил-4-метил-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепин

1.55г (3.84ммоль) 8-бромо-3-карбамоил-4-метил-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепина (приготовленного в Примере 34) восстанавливают, используя способ Примера 2. Грубый продукт кристаллизуют из 5мл этанола. Таким образом, получают 1.19г (83%) названного соединения. Точка плавления: 218 - 221°C.

Пример 36

8-хлоро-4-метил-1-(4-нитрофенил)-3-трифлюороацетил-4,5-ди-гидро-3Н-2,3-бензодиазепин

0.6г (1.9ммоль) 8-хлоро-4-метил-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепина (приготовленного в Примере 5, Шаг Г) ацилируют трифлюороуксусным ангидридом в соответствии со способом Примера 24. Получают 0.76г (97%) названного соединения. Точка плавления: 150 - 152°C.

Стартовое соединение идентично продукту Примера 5, Шаг Г, однако, оно может также быть приготовлено следующим образом:

10.98г (27ммоль) 3-этоксикарбонил-8-хлоро-4-метил-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепина (приготовленного в Примере 16) гидролизуют, используя способ, описанный относительно приготовления стартового соединения Примера 34.

Таким образом, получают 8.04г (94%) названного соединения. Точка плавления: 146 - 151°C.

Пример 37

1-(4-аминофенил)-8-хлоро-4-метил-3-трифлюороацетил-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепин

0.75г (1.8ммоль) 8-хлоро-4-метил-1-(4-нитрофенил)-3-трифлюороацетил-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепина (приготовленного в Примере 36) восстанавливают в соответствии со способом Примера 2. Грубый продукт очищают путем хроматографии на силикагельной колонке, элюируют смесью бензола и этилацетата в соотношении 3:1. Таким образом, получают 0.47г (68%) названного соединения. Точка плавления: 165 - 167°C.

Пример 38 8-хлоро-4-метил-1-(4-нитрофенил)-3-пропионил-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепин

0.6г (1.9ммоль) 8-хлоро-4-метил-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3Н-2,3-бензодиазепина (приготовленного в Примере 5, Шаг Г или в Примере 36, стартовое соединение) ацилируют с пропионовым ангидридом в соответствии со способом Примера 26. Грубый продукт очищают путем хроматографии на силикагельной

колонке, элюируют смесью бензола и этилацетата в соотношении 95:5. Таким образом, получают 0.56г (79%) названного соединения. Точка плавления: 160 - 161°C.

Пример 39

1-(4-аминофенил)-8-хлоро-4-метил-3-пропионил-4,5-дигидро-3H-2,3-бензодиазепин

0.46г (1.23ммоль) 8-хлоро-4-метил-1-(4-нитрофенил)-3-пропионил-4,5-дигидро-3H-2,3-бензодиазепина (приготовленного в Примере 38) восстанавливают в соответствии со способом Примера 2. Грубый продукт кристаллизуют из 50% водного этанола. Таким образом, получают 0.39г (93%) названного соединения. Точка плавления: 118 - 120°C.

Пример 40

3-циклопропионил-8-хлоро-4-метил-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3H-2,3-бензодиазепин

0.6г (1.9ммоль) 8-хлоро-4-метил-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3H-2,3-бензодиазепина (приготовленного в Примере 5, Шаг Г или в Примере 36, стартовое соединение) ацилируют циклопропанкарбонил-хлоридом в соответствии со способом Примера 28. Получают 0.71г (97%) названного соединения. Точка плавления: 158 - 160°C.

Пример 41

1-(4-аминофенил)-3-циклопропионил-8-хлоро-4-метил-4,5-дигидро-3H-2,3-бензодиазепин

0.72г (1.87ммоль) 3-циклопропионил-8-хлоро-4-метил-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3H-2,3-бензодиазепина (приготовленного в Примере 40) восстанавливают в соответствии со способом Примера 2. Грубый продукт рекристаллизуют из 50% водного этанола. Таким образом, получают 0.57г (86%) названного соединения. Точка плавления: 122 - 124°C.

Пример 42

(+)-3-ацетил-8-хлоро-4-метил-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-5H-2,3-бензодиазепин

0.51г (1.6ммоль) (+)-8-хлоро-4-метил-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-5H-2,3-бензодиазепина ацилируют уксусным ангидридом в соответствии со способом Примера 1. 0.54г грубого продукта кристаллизуют из 28мл этилацетата при комнатной температуре. Таким образом, получают 0.28г (48%) названного соединения. Точка плавления: 259 - 260°C. На основе исследования при помощи хиральной жидкостной хроматографии при высоком давлении (Chiralcel OJ, элюент: смесь гексана и этанола в соотношении 1:1) продукт состоит из одного изомера.

Стартовое соединение Примера 42 готовится следующим образом:

(+)-8-хлоро-4-метил-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-5H-2,3-бензо-диазепин

К раствору 6.03г (23.6ммоль) R-(+)-2-амино-1,1-дифенил-3-метилбутан-1-ола /J. Org. Chem., 49, 555 (1984); J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I. 2039 (1985)/ в 60мл безводного дихлорозетана добавляют 2.43мл (21.5ммоль) комплекса борандиметилсульфид (концентрация борана: около 9.2 M), каплю за каплей, при -20°C. В течение трех часов температуре раствора позволяют подняться до 0°C и держат раствор при +4°C в течение 15 часов. К полученному таким образом раствору восстановленного комплекса каплю за каплей добавляют раствор 3.37г (10.7ммоль) 8-хлоро-4-метил-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-5H-2,3-бензодиазепина (приготовленного в Примере 5, Шаг В) в 60мл безводного дихлорометана при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение 6 часов. Оранжевый раствор охлаждают до 25°C, обрабатывают 50мл 10% водного раствора карбоната натрия, промывают водой до нейтральности, затем высушивают и выпаривают. Продукт отделяют на колонке с силикагелем, используя смесь бензола и этилацетата в соотношении 8:1.

Полученное названное соединение состоит из смеси энантиомеров в соотношении 75:25 (жидкостная хроматография под высоким давлением: Chiralcel OJ, элюент: смесь гексана и этанола в соотношении 1:1).

Пример 43

(-)-3-ацетил-1-(4-аминофенил)-8-хлоро-4-метил-4,5-дигидро-5H-2,3-бензодиазепин

0.28г (0.78ммоль) (+)-3-ацетил-8-хлоро-4-метил-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-5H-2,3-бензодиазепина (приготовленного в Примере 42) восстанавливают в соответствии со способом Примера 2. Грубый продукт кристаллизуют из 2мл этанола. Таким образом, получают 0.15г (58%) названного соединения. Точка плавления: 219 - 220°C. $[\alpha]_D^{25} = -712.1$ (с=0.7; хлороформ). Продукт состоит из одного энантиомера (жидкостная хроматография при высоком давлении: Chiralcel OJ, элюент: смесь гексана и этанола в соотношении 1:1).

Пример 44

3-(этилкарбамоил)-8-хлоро-4-метил-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3H-2,3-бензодиазепин

0.6г (1.9ммоль) 8-хлоро-4-метил-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3H-2,3-бензодиазепина (приготовленного в Примере 5, Шаг Г или в Примере 36, стартовое соединение) кипятят с 0.75мл (9.5ммоль) этил-изоцианата в 25мл безводного толуола в течение 24 часов. Смесь выпаривают, остаток рекристаллизуют из 5мл этанола. Таким образом, получают 0.51г (69%) названного соединения. Точка плавления: 170 - 172°C.

Пример 45

1-(4-аминофенил)-3-(этилкарбамоил)-8-хлоро-4-метил-4,5-дигидро-3H-2,3-бензодиазепин

0.48г (1.24ммоль) 8-хлоро-3-(этилкарбамоил)-4-метил-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3H-2,3-бензодиазепина (приготовленного в Примере 44) восстанавливают в соответствии со способом Примера 2. Грубый продукт рекристаллизуют из 4мл 50% водного этанола. Таким образом, получают 0.35г (79%) названного соединения. Точка плавления: 165 - 167°C.

Пример 46

8-хлоро-4-метил-1-(4-нитрофенил)-3-(n-пропилкарбамоил)-4,5-дигидро-3H-2,3-бензодиазепин

0.6г (1.9ммоль) 8-хлоро-4-метил-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3H-2,3-бензодиазепина (приготовленного в Примере 5, Шаг Г или в Примере 36, стартовое соединение) подвергают реакции с n-пропил-изоцианатом в соответствии со способом, описанным в Примере 44. Грубый продукт рекристаллизуют из этанола. Таким образом, получают 0.63г (83%) названного соединения. Точка плавления: 186 - 187°C.

Пример 47

1-(4-аминофенил)-8-хлоро-4-метил-3-(n-пропилкарбамоил)-4,5-дигидро-3H-2,3-бензодиазепин
0.6г (1.5ммоль) 8-хлоро-4-метил-1-(4-нитрофенил)-3-(n-пропилкарбамоил)-4,5-дигидро-3H-2,3-бензодиазепина (приготовленного в Примере 46) восстанавливают в соответствии со способом Примера 2. Таким образом, получают 0.52г (93%) названного соединения. Точка плавления: 88 - 90°C.

Пример 48

3-(изопропилкарбамоил)-8-хлоро-4-метил-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3H-2,3-бензодиазепин
0.6г (1.9ммоль) 8-хлоро-4-метил-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3H-2,3-бензодиазепина (приготовленного в Примере 5, Шаг Г или в Примере 36, стартовое соединение) подвергают реакции с изопропил-изоцианатом в соответствии со способом Примера 44. Грубый продукт рекристаллизуют из этанола. Таким образом, получают 0.4г (53%) названного соединения. Точка плавления: 172 - 174°C.

Пример 49

1-(4-аминофенил)-3-(изопропилкарбамоил)-8-хлоро-4-метил-4,5-дигидро-3H-2,3-бензодиазепин
0.38г (0.95ммоль) 3-(изопропилкарбамоил)-8-хлоро-4-метил-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3H-2,3-бензодиазепина (приготовленного в Примере 48) восстанавливают в соответствии со способом Примера 2. Таким образом, получают 0.32г (91%) названного соединения. Точка плавления: 100 - 102°C.

Пример 50

3-этоксикарбонил-7,8-дихлоро-4-метил-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3H-2,3-бензодиазепин
1.41г (около 2.7ммоль) грубого этил 3-[2-(2-гидроксипропил)-4,5-дихлорофенил/-4-нитрофенил-метиле]-карбазата месируют и замыкают в кольцо как описано в Примере 13. Таким образом, получают 0.94г (75%), подсчитанных для изохромана как описано в Примере 9, Шаг А) названного соединения. Точка плавления: 106 - 108°C.

Стартовое соединение Примера 50 готовят следующим образом:

этил 3-[2-(2-гидроксипропил)-4,5-дихлорофенил/-4-нитрофенил-метиле]-карбазат
0.98г (2.8ммоль) 1-гидрокси-6,7-дихлоро-3-метил-1-(4-нитрофенил)изохромана (приготовленного в Примере 20, Шаг А) подвергают реакции с этил-карбазатом в соответствии со способом, описанным в отношении приготовления стартового соединения Примера 16. Таким образом, получают 1.20г (97%) названного соединения, состоящего из смеси возможных изомеров. Продукт используют без дальнейшей очистки.

Пример 51

1-(4-аминофенил)-3-этоксикарбонил-7,8-дихлоро-4-метил-4,5-дигидро-3H-2,3-бензодиазепин
0.94г (2.2ммоль) 3-этоксикарбонил-7,8-дихлоро-4-метил-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3H-2,3-бензодиазепина (приготовленного в Примере 50) восстанавливают в соответствии со способом Примера 2. Грубый продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем, затем элюируют смесью бензола и этилацетата в соотношении 4:1. Затем продукт рекристаллизуют из этанола.

Таким образом, получают 0.54г (63%) названного соединения. Точка плавления: 190 - 192°C.

Пример 52

3-бутирил-7,8-дихлоро-4-метил-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3H-2,3-бензодиазепин
1.31г (около 3ммоль) грубого бутирик-[1-/2-(2-гидроксипропил)-4,5-дихлорофенил/-4-нитрофенилметиле]-гидразид месируют и замыкают в кольцо в соответствии со способом Примера 13. Таким образом, получают 1.08г (86%, подсчитанных для изохромана как описано в Примере 9, Шаг А) названного соединения. Точка плавления: 75 - 77°C.

Стартовое соединение Примера 52 готовят следующим образом:

бутирик-[1-/2-(2-гидроксипропил)-4,5-дихлорофенил/-4-нитрофенилметиле]-гидразид
1.06г (3ммоль) полукетала, приготовленного в Примере 20, Шаг А, подвергают реакции с бутирик-гидразидом в соответствии со способом Примера 13, Шаг Б. 1.31г названного соединения получают в виде желтого аморфного вещества, которое используют без дальнейшей очистки для месилирования и реакций закрытия кольца.

Пример 53

1-(4-аминофенил)-3-бутирил-7,8-дихлоро-4-метил-4,5-дигидро-3H-2,3-бензодиазепин
1.08г (2.6ммоль) 3-бутирил-7,8-дихлоро-4-метил-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3H-2,3-бензодиазепина (приготовленного в Примере 52) восстанавливают в соответствии со способом, описанным в Примере 2. Грубый продукт очищают хроматографически на колонке с силикагелем, затем элюируют смесью бензола и этилацетата в соотношении 8:1. Затем продукт суспендируют в горячем этаноле.

Таким образом, получают 0.57г (57%) названного соединения. Точка плавления: 193 - 194°C.

Используя способы вышеприведенных Примеров, готовят следующие соединения:

7,8-дихлоро-4-метил-1-(4-нитрофенил)-3-пропионил-4,5-дигидро-3H-2,3-бензодиазепин

1-(4-аминофенил)-7,8-дихлоро-4-метил-3-пропионил-4,5-дигидро-3H-2,3-бензодиазепин

3-карбамоил-7,8-дихлоро-4-метил-1-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-3H-2,3-бензодиазепин

1-(4-аминофенил)-3-карбамоил-7,8-дихлоро-4-метил-4,5-дигидро-3H-2,3-бензодиазепин

