



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК

C07D 403/10 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 417/10 (2006.01)

A61K 31/5513 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2003130648/04, 02.04.2002

(24) Дата начала действия патента: 02.04.2002

(30) Приоритет: 12.04.2001 (пп.1-26) EP 01109126.1

(43) Дата публикации заявки: 10.04.2005

(45) Опубликовано: 20.02.2006 Бюл. № 5

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO 01/10846 A, 15.02.2001. WO 01/29012 A, 26.04.2001. WO 01/29011 A, 26.04.2001. SU 953819 A1, 23.09.1991.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 12.11.2003

(86) Заявка РСТ:
EP 02/03643 (02.04.2002)(87) Публикация РСТ:
WO 02/083665 (24.10.2002)Адрес для переписки:
101000, Москва, пер. Малый Златоустинский,
10, кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов.
Н.Н.Пивницкой

(72) Автор(ы):

АДАМ Гео (DE),

ГЁЧИ Эрвин (CH),

МЮТЕЛЬ Винсан (FR),

ВИХМАНН Юрген (DE),

ВОЛЬТЕРИНГ Томас Иоганнес (DE)

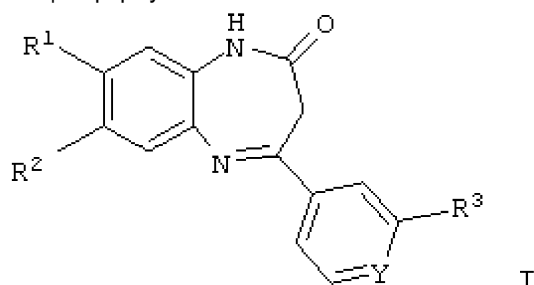
(73) Патентообладатель(ли):

Ф.ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CH)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ДИГИДРОБЕНЗО[б][1,4]ДИАЗЕПИН-2-ОНА В КАЧЕСТВЕ АНТАГОНИСТОВ I mGluR2

(57) Реферат:

Изобретение относится к новым биологически активным соединениям, которые действуют как антагонисты I mGluR2. Описываются соединения общей формулы



где R¹ означает циано, фтор(низш.)алкил, (низш.)алкокси или пиррол-1-ил, незамещенный или содержащий от одного до трех заместителей,

выбранных из группы, включающей фтор, хлор, циано, фенил, необязательно замещенный галогеном, -(CH₂)₁₋₄-гидрокси,

(низш.)алкил, -(CH₂)_n-

(низш.)алкокси, -(CH₂)_n-C(O)O-R"; R² означает водород, если R¹ означает необязательно замещенный пиррол-1-ил, как указано выше, или R² означает галоген, гидрокси, (низш.)алкил, фтор(низш.)алкил, (низш.)алкокси,

(низш.)алкокси(этокси)_n (где n равно целому числу от 1 до 4), (низш.)алкоксиметил, морфолин-4-ил, 1-оксотiomорфолин-4-ил, 1,1-диоксотiomорфолин-4-ил, тиоморфолин-4-ил; Y означает -CH= или =N-;

R³ означает галоген, (низш.)алкил, циано, -(CH₂)_n-C(O)-NR'R", или R³ означает необязательно замещенный пятичленный ароматический гетероцикл, который может быть

замещен группой, представляющей собой галоген, $-(CH_2)_n-NR'R''$, $-(CH_2)_n-C(O)-OR''$, $-(CH_2)_n-C(O)-NR'R''$, гидрокси, (низш.)алкокси или (низш.)алкил, необязательно замещенный гидрокси; R' означает водород, (низш.)алкил, C_3-C_6 -циклоалкил, фтор(низш.)алкил; R'' означает водород, (низш.)алкил, C_3-C_6 -циклоалкил, фтор(низш.)алкил или 3-гидрокси(низш.)алкил; n равно 0, 1, 2, 3 или 4, и их фармацевтически приемлемые кислотнo-аддитивные соли. Также описывается лекарственное средство, являющееся

антагонистом метаботропного глутаматного рецептора, способ получения соединений формулы I (варианты), применение одного или более соединений по п.1 и/или одной или более их фармацевтически приемлемых кислотнo-аддитивных солей для получения лекарственных средств, предназначенных для лечения или профилактики болезни Альцгеймера. Технический результат - получены новые соединения, обладающие полезными биологическими свойствами. 4 н. и 22 з.п. ф-лы, 1 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

C07D 403/10 (2006.01)*C07D 401/04* (2006.01)*C07D 403/14* (2006.01)*C07D 417/10* (2006.01)*A61K 31/5513* (2006.01)*A61P 25/00* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2003130648/04, 02.04.2002**(24) Effective date for property rights: **02.04.2002**(30) Priority: **12.04.2001 (cl.1-26) EP 01109126.1**(43) Application published: **10.04.2005**(45) Date of publication: **20.02.2006 Bull. 5**(85) Commencement of national phase: **12.11.2003**(86) PCT application:
EP 02/03643 (02.04.2002)(87) PCT publication:
WO 02/083665 (24.10.2002)

Mail address:

**101000, Moskva, per. Malyj Zlatoustinskij,
10, kv.15, "EVROMARKPAT", pat.pov.
N.N.Pivnitskoj**

(72) Inventor(s):

**ADAM Geo (DE),
GEChI Ehrvin (CH),
MJuTEL' Vinsan (FR),
VIKhMANN Jurgen (DE),
VOL'TERING Tomas Iogannes (DE)**

(73) Proprietor(s):

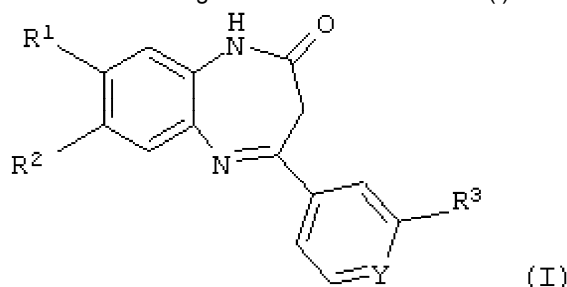
F.KhOFFMANN-LJa ROSh AG (CH)

(54) DERIVATIVES OF DIHYDROBENZO[b][1,4]DIAZEPINE-2-ONE AS I mGluR2 ANTAGONISTS

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, medicine.

SUBSTANCE: invention relates to new biologically active compounds that act as I mGluR2 antagonists. Invention describes compounds of the general formula (I):



wherein R¹ means cyano-group, fluoro(lower)alkyl, (lower)alkoxy-group or pyrrole-1-yl that can be unsubstituted or comprising from 1 to 3 substituted taken among the group involving fluorine, chlorine atom, cyano-group, phenyl optionally substituted with halogen atom, -(CH₂)₁₋₄-hydroxy-group, (lower)alkyl, -(CH₂)_n-lower(alkoxy)-group, -(CH₂)_n-C(O)O-R"; R² means hydrogen atom

if R¹ means optionally substituted pyrrole-1-yl as indicated above; or R² means halogen atom, hydroxy-group, (lower)alkyl, fluoro(lower)alkyl, (lower)alkoxy-, (lower)alkoxy(ethoxy)_n-group (wherein n means a whole number from 1 to 4), (lower)alkoxymethyl, morpholine-4-yl, 1-oxothiomorpholine-4-yl, 1,1-dioxothiomorpholine-4-yl, thiomorpholine-4-yl; Y means -CH= or =N-; R³ means halogen atom, (lower)alkyl, cyano-group, -(CH₂)_n-C(O)-NR'R", or R³ means optionally substituted 5-membered aromatic heterocycle that can be substituted with the group representing halogen atom, -(CH₂)_n-NR'R", -(CH₂)_n-C(O)-OR", -(CH₂)_n-C(O)-NR'R", hydroxy-, (lower)alkoxy-group or (lower)alkyl optionally substituted with hydroxy-group; R' means hydrogen atom, (lower)alkyl, (C₃-C₆)-cycloalkyl, fluoro(lower)alkyl; R" means hydrogen atom, (lower)alkyl, (C₃-C₆)-cycloalkyl, fluoro(lower)alkyl or 3-hydroxy(lower)alkyl; n = 0, 1, 2, 3 or 4, and to their pharmaceutically acid-additive salts. Also, invention describes a medicinal agent representing antagonist of metabotropic glutamate receptors, a method for

preparing compounds of the formula (I) (variants), using one or more compounds by claim 1, and/or one or more their pharmaceutically acceptable acid-additive salts for preparing medicinal agents designated for treatment or prophylaxis of Alzheimer's disease. Invention

provides preparing new compounds possessing useful biological properties.

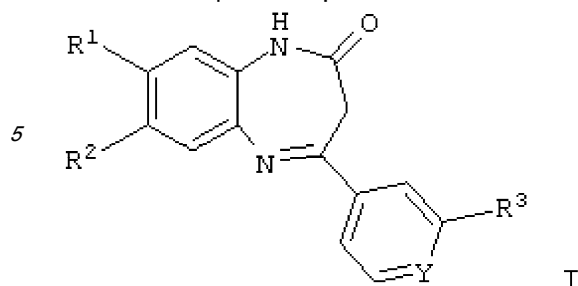
EFFECT: valuable medicinal properties of compounds and medicines.

26 cl, 88 ex

RU 2 2 7 0 1 9 7 C 2

RU 2 2 7 0 1 9 7 C 2

Настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы I



где R^1 означает циано, фтор (низш.)алкил, (низш.)алкокси, фтор(низш.)алкокси или пиррол-1-ил, незамещенный или содержащий от одного до трех заместителей, выбранных из группы, включающей фтор, хлор, циано, фенил, необязательно замещенный галогеном, $-(CH_2)_{1-4}$ -гидрокси, фтор(низш.)алкил, (низш.)алкил, $-(CH_2)_n$ - (низш.)алкокси, $-(CH_2)_n-C(O)O-R''$, $-(CH_2)_{1-4}-NR'R''$, гидрокси(низш.)алкокси и $-(CH_2)_n-CONR'R''$,

R^2 означает водород, если R^1 означает необязательно замещенный пиррол-1-ил, как указано выше, или R^2 означает галоген, гидрокси, (низш.)алкил, фтор(низш.)алкил, (низш.)алкокси, гидроксиметил, гидроксietокси, (низш.)алкокси(этокси)_n (где n равно целому числу от 1 до 4), (низш.)алкоксиметил, цианометокси, морфолин-4-ил, тиоморфолин-4-ил, 1-оксотиоморфолин-4-ил, 1,1-диоксотиоморфолин-4-ил, 4-оксопиперидин-1-ил, 4-алкоксипиперидин-1-ил, 4-гидроксипиперидин-1-ил, 4-гидроксietоксипиперидин-1-ил, 4-(низш.)алкилпиперазин-1-ил, алкоксикарбонил, 2-диалкиламиноэтилсульфанил, N,N-бис(низш.)алкиламино(низш.)алкил, карбамоилметил, алкилсульфонил, (низш.)алкоксикарбонил(низш.)алкил, алкилкарбокси(низш.)алкил, карбокси(низш.)алкил, алкоксикарбонилметилсульфанил, карбоксиметилсульфанил, 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]дец-8-ил, карбокси(низш.)алкокси, циано(низш.)алкил, 2,3-дигидрокси(низш.)алкокси, карбамоилметокси, 2-оксо[1,3]диоксолан-4-ил(низш.)алкокси, N-(2-гидрокси(низш.)алкил)-N-(низш.)алкиламино, гидроксикарбамоил(низш.)алкокси, 2,2-диметилтетрагидро[1,3]диоксолан-4-ил(низш.)алкокси, 3R-гидроксипирролидин-1-ил, 3,4-дигидроксипирролидин-1-ил, 2-оксооксазолидин-3-ил, (низш.)алкилкарбамоилметокси или аминокарбамоил(низш.)алкокси,

Y означает $-CH=$ или $=N-$,

R^3 означает галоген, (низш.)алкил, фтор(низш.)алкил, (низш.)алкокси, циано, $-(CH_2)_n-C(O)-OR''$, $-(CH_2)_n-C(O)-NR'R''$ или R^3 означает необязательно замещенный 5-членный ароматический гетероцикл, замещенный группой ряда галоген, фтор(низш.)алкил, фтор(низш.)алкокси, циано, $-(CH_2)_n-NR'R''$, $-(CH_2)_n-C(O)-OR''$, $-(CH_2)_n-C(O)-NR'R''$, $-(CH_2)_n-SO_2NR'R''$, $-(CH_2)_n-C(NH_2)=NR''$, гидрокси, (низш.)алкокси, (низш.)алкилтио или (низш.)алкил, необязательно замещенный группой ряда фтор, гидрокси, (низш.)алкокси, циано или карбамоилокси,

R' означает водород, (низш.)алкил, C_3-C_6 циклоалкил, фтор(низш.)алкил или 2-(низш.)алкокси(низш.)алкил,

R'' означает водород, (низш.)алкил, C_3-C_6 циклоалкил, фтор(низш.)алкил, 2-(низш.)алкокси(низш.)алкил, $-(CH_2)_{2-4}$ -ди(низш.)алкиламино, $-(CH_2)_{2-4}$ -морфолинил, $-(CH_2)_{2-4}$ -пирролидинил, $-(CH_2)_{2-4}$ -пиперидинил или 3-гидрокси(низш.)алкил, n равно 0, 1, 2, 3 или 4,

и к фармацевтически приемлемым кислотно-аддитивным солям указанных соединений.

Неожиданно было установлено, что соединения общей формулы I являются антагонистами метаболотропного глутаматного рецептора. Соединения формулы I обладают ценными терапевтическими свойствами.

В центральной нервной системе (ЦНС) передача сигнала происходит при взаимодействии нейромедиатора, который посылается нейроном, с нейрорецептором.

L-Глутаминовая кислота, основной нейромедиатор в ЦНС, играет решающую роль в реализации многих физиологических процессов. Глутамат-зависимые сигнальные рецепторы подразделяются на две основные группы. Первая основная группа образует лиганд-активируемые ионные каналы. Метаботропные глутаматные рецепторы (mGluR) принадлежат ко второй основной группе и, кроме того, относятся к семейству рецепторов, сопряженных с G-белками.

К настоящему времени известно восемь различных членов группы mGluR, а некоторые из них подразделяются на подвиды. По структурным параметрам, различному влиянию на синтез вторичных метаболитов и различному сродству к низкомолекулярным соединениям эти восемь рецепторов можно подразделить на три подгруппы. Группа I включает mGluR1 и mGluR5, к группе II относятся mGluR2 и mGluR3, к группе III относятся mGluR4, mGluR6, mGluR7 и mGluR8.

Лиганды метаботропных глутаматных рецепторов, принадлежащих к группе II, можно использовать для лечения или профилактики острых и/или хронических неврологических нарушений, таких, как психоз, шизофрения, болезнь Альцгеймера, расстройство познавательной способности и потеря памяти.

В связи с этим другими показаниями для лечения является ограниченная функция мозга, вызванная операцией шунтирования или пересадкой органа, недостаточное кровоснабжение мозга, травмы спинного мозга, травмы головы, гипоксия во время беременности, остановка сердца или гипогликемия. Другими показаниями для лечения являются хронические или острые боли, хорея Гентингтона, боковой амиотрофический склероз (ALS), деменция, вызванная заболеванием СПИД, глазные травмы, ретинопатия, идиопатический паркинсонизм или паркинсонизм, вызванный лекарственными средствами, а также состояния, которые приводят к недостаточности функций глутаматных рецепторов, такие, как мышечные спазмы, судороги, мигрень, недержание мочи, привыкание к никотину, опийная наркомания, страх, рвота, дискинезия и депрессии.

Объектом настоящего изобретения являются соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли в свободной форме или в качестве фармацевтически активных соединений, их получение, лекарственные средства, содержащие соединение по изобретению, и их получение, а также применение соединений по изобретению для лечения или профилактики указанных выше заболеваний и соответственно для получения соответствующих лекарственных средств.

Соединения формулы I можно также использовать в форме пролекарств. Примерами являются сложные эфиры, N-оксиды, фосфозэфиры, гликоамидные эфиры, глицеридные конъюгаты и т.п. Пролкарства могут обладать преимуществом по сравнению с соединениями по изобретению, например обеспечить более эффективную абсорбцию и фармакокинетические свойства при распределении в организме и транспорте в мозг.

Все таутомерные формы соединений по изобретению также включены в объем изобретения.

В предпочтительных соединениях формулы I в объеме настоящего изобретения R^1 означает трифторметил. Например, предпочтительны соединения, где R^2 означает морфолин, например следующие соединения:

4-(8-морфолин-4-ил-4-оксо-7-трифторметил-4,5-дигидро-3H-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил)пиридин-2-карбонитрил,

4-[3-(3-метилизоксазол-5-ил)фенил]-7-морфолин-4-ил-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он,

4-[3-(2-метил-2H-пиразол-3-ил)фенил]-7-морфолин-4-ил-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он,

4-[3-(3-гидроксиметилизоксазол-5-ил)фенил]-7-морфолин-4-ил-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он и

4-[3-(5-гидроксиметилизоксазол-3-ил)фенил]-7-морфолин-4-ил-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он.

Предпочтительны также соединения формулы I, где R^1 означает трифторметил,

а R² означает тиоморфолин, например, такие соединения, как

4-[3-(3-метилизоксазол-5-ил)фенил]-7-тиоморфолин-4-ил-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он и

4-(4-оксо-8-тиоморфолин-4-ил-7-трифторметил-4,5-дигидро-3H-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил)пиридин-2-карбонитрил.

Кроме того, предпочтительны соединения формулы I, где R¹ означает трифторметил, а R² означает (низш.)алкокси, например, такие соединения, как

7-метокси-4-[3-(3-метилизоксазол-5-ил)фенил]-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он,

7-метокси-4-[3-(5-пирролидин-1-илметил[1,2,3]триазол-1-ил)фенил]-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он,

4-(8-этокси-4-оксо-7-трифторметил-4,5-дигидро-3H-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил)пиридин-2-карбонитрил,

4-[3-(5-циклопропиламинометил[1,2,3]триазол-1-ил)фенил]-7-этокси-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он,

7-этокси-4-(3-{5-[(2,2,2-трифторэтиламино)метил][1,2,3]триазол-1-ил}фенил)-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он,

7-этокси-4-(3-[1,2,3]триазол-1-илфенил)-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он и

7-метокси-4-(3-[1,2,3]триазол-1-илфенил)-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он.

Предпочтительны также соединения формулы I, где R¹ означает трифторметил, а R² означает (низш.)алкил или галоген. Примеры включают следующие соединения:

4-(8-метил-4-оксо-7-трифторметил-4,5-дигидро-3H-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил)пиридин-2-карбонитрил,

7-хлор-4-[3-(3-метилизоксазол-5-ил)фенил]-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он,

7-хлор-4-[3-(5-циклопропиламинометил[1,2,3]триазол-1-ил)фенил]-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он,

4-[3-(5-циклопропиламинометил[1,2,3]триазол-1-ил)фенил]-7-метил-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он,

7-метил-4-[3-(3-метилизоксазол-5-ил)фенил]-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он,

7-хлор-4-(3-[1,2,4]триазол-1-илфенил)-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он,

7-хлор-4-(3-имидазол-1-илфенил)-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он,

7-хлор-4-(3-[1,2,3]триазол-1-илфенил)-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он,

7-метил-4-(3-[1,2,4]триазол-1-илфенил)-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он,

4-(3-имидазол-1-илфенил)-7-метил-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он,

7-метил-4-(3-[1,2,3]триазол-1-илфенил)-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он,

4-[3-(2-гидроксиметил-5-метилтиазол-4-ил)фенил]-7-метил-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он и

4-[3-(4-гидроксиметилтиазол-2-ил)фенил]-7-метил-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он.

Кроме того, предпочтительны соединения формулы I, где R¹ означает незамещенный пиррол-1-ил. Наиболее предпочтительны соединения, где R² означает водород, галоген, (низш.)алкоксиэтокси или (низш.)алкокси, например, следующие соединения:

4-(3-иодфенил)-8-пиррол-1-ил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он,

4-(3-имидазол-1-илфенил)-8-пиррол-1-ил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он,
4-[3-(4-гидроксиметилтиазол-2-ил)фенил]-8-пиррол-1-ил-1,3-дигидробензо[b][1,4]
diazепин-2-он,

8-пиррол-1-ил-4-(3-[1,2,3]триазол-1-илфенил)-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он,

5 4-(3-оксазол-2-илфенил)-8-пиррол-1-ил-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он,
этиловый эфир 5-[3-(4-оксо-7-пиррол-1-ил-4,5-дигидро-3H-бензо[b][1,4]diazепин-2-
ил)фенил]оксазол-4-карбоновой кислоты,

4-[3-(4-гидроксиметилксазол-2-ил)фенил]-8-пиррол-1-ил-1,3-дигидробензо[b][1,4]
diazепин-2-он и

10 4-[3-(3-метилизоксазол-5-ил)фенил]-8-пиррол-1-ил-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-
он.

Кроме того, предпочтительны соединения формулы I, где R¹ означает замещенный
пиррол-1-ил. Наиболее предпочтительны соединения, где R² означает водород или
(низш.)алкокси, например, следующие соединения:

15 4-(2-хлорфенил)-1-[2-(3-цианофенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-бензо[b][1,4]diazепин-7-
ил]-1H-пиррол-3-карбонитрил,

3-[4-оксо-7-(3-фенилпиррол-1-ил)-4,5-дигидро-3H-бензо[b][1,4]diazепин-2-ил]
бензонитрил и

20 3-[7-(2-трет-бутилпиррол-1-ил)-8-метокси-4-оксо-4,5-дигидро-3H-бензо[b][1,4]
diazепин-2-ил]бензонитрил.

Кроме того, предпочтительны соединения, где R¹ означает циано.

Предпочтительны также соединения, где R² означает морфолин или тиоморфолин. В
объеме настоящего изобретения предпочтительны также соединения формулы I,
где R³ означает циано или необязательно замещенный пятичленный ароматический
25 гетероцикл, который может быть замещен группой -CH₂OH.

Термин «(низш.)алкил», используемый в описании заявки, означает остатки насыщенных
углеводородов с прямой или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 7 атомов углерода,
предпочтительно от 1 до 4 атомов углерода, такие, как метил, этил, н-пропил,
30 изопропил, и т.п.

Термин «(низш.)алкокси» означает группу (низш.)алкил, имеющую значения, указанные
выше, которая присоединена через атом кислорода. Примеры группы (низш.)алкокси
включают метокси, этокси, изопропокси и т.п.

Термин «галоген» означает фтор, хлор, бром и иод.

35 Термин «фтор(низш.)алкил» означает группу (низш.)алкил, в которой один или более
атомов водорода заменены на атом фтора.

Термин «фтор(низш.)алкокси» означает группу (низш.)алкокси, имеющую значения,
указанные выше, в которой один или более атомов водорода заменены на атом фтора.

40 Термин «(низш.)алкокси(этокси)_m» (где m равно 1, 2, 3 или 4) означает 15 группу
(низш.)алкокси, имеющую значения, указанные выше, присоединенную через 1-4
группы -CH₂-CH₂O-, например 2-метоксиэтокси.

Термин «C₃-C₆-циклоалкил» означает группу циклоалкил, содержащую от 3 до 6 атомов
углерода, такую, как циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

45 Термин «алкилтио» означает группу (низш.)алкил, имеющую значения, указанные выше,
связанную через атом серы, например метилсульфанил.

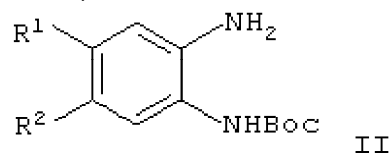
Термин «пятичленный ароматический гетероцикл» включает фуран, тиофен, тиазол,
пиррол, имидазол, пиразол, оксазол, изоксазол, триазол, оксадиазол, тиадиазол и
тетразол. Препочтительными гетероциклами являются 1,2,3-триазол, изоксазол, 1,3-
оксазол, 1,3-тиазол, 1,3,4-оксадиазол или имидазол.

50 «Необязательно замещенный» означает, что группа может быть незамещенной или
замещенной одним или более, предпочтительно одним или двумя заместителями,
независимо выбранными из конкретной группы.

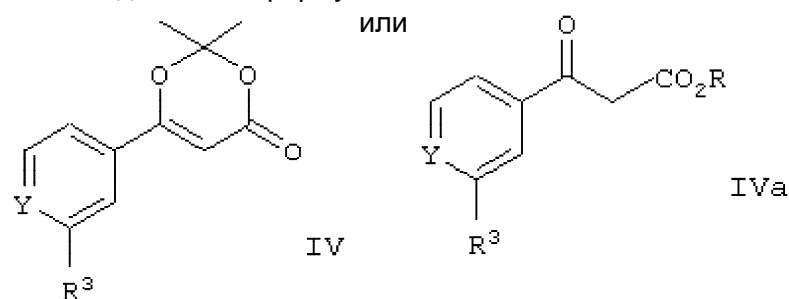
Термин «фармацевтически приемлемая кислотнo-аддитивная соль» означает любую
соль неорганической или органической кислоты или основания.

Соединения общей формулы I и их фармацевтически приемлемые соли можно получить способом, который включает

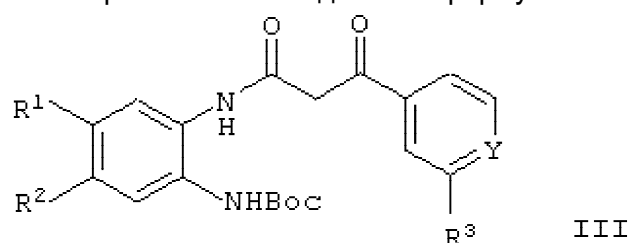
2а) взаимодействие соединения формулы II



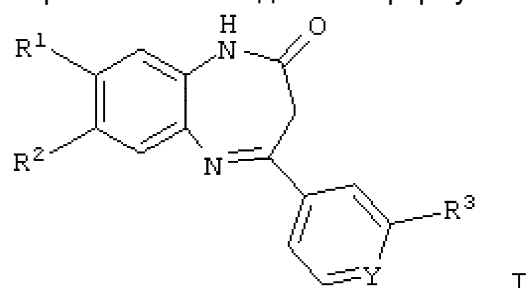
с соединением формулы IV или IVa



где R означает (низш.)алкил, предпочтительно этил или трет-бутил, с образованием соединения формулы III

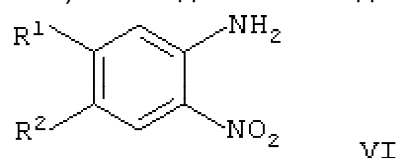


в котором сначала удаляют аминозащитную группу, а затем проводят циклизацию с образованием соединения формулы I

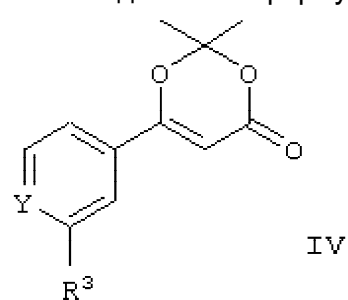


где R¹, R², R³ и Y имеют значения, указанные выше, или

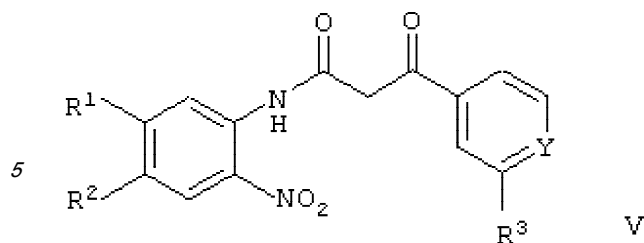
б) взаимодействие соединения формулы VI



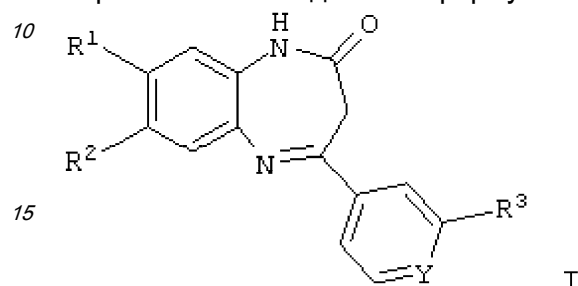
с соединением формулы IV



с образованием соединения формулы V



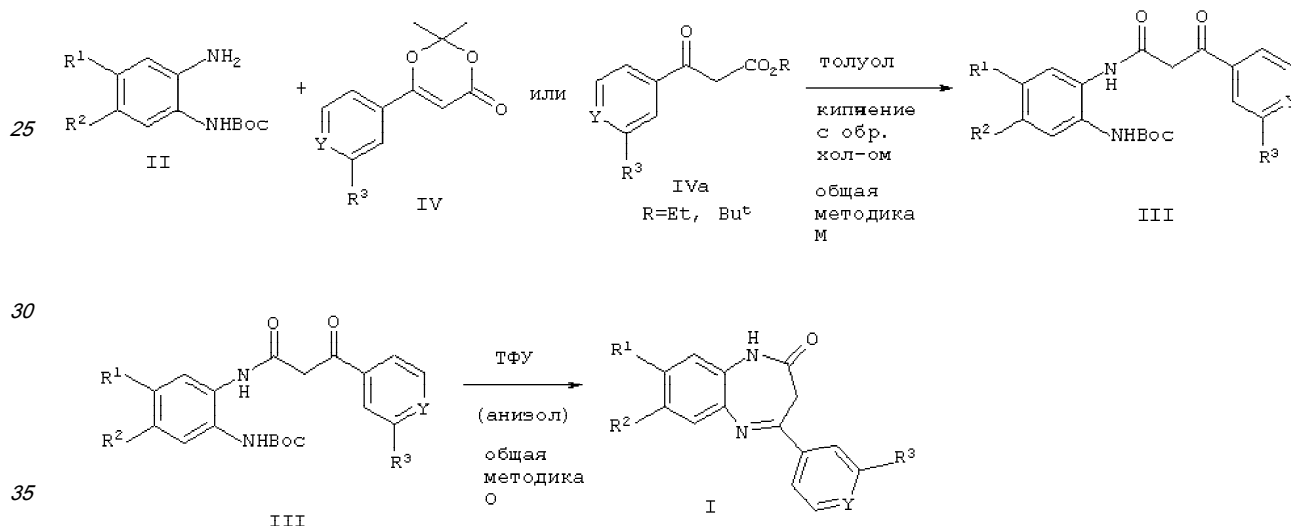
в котором сначала восстанавливают нитрогруппу, а затем проводят циклизацию с образованием соединения формулы I



где R^1 , R^2 , R^3 и Y имеют значения, указанные выше,
и при необходимости получение фармацевтически приемлемой кислотно-аддитивной соли указанного соединения.

20

Схема А



По схеме А соединения общей формулы I, где Y, R^1 , R^2 и R^3 имеют значения, указанные выше, можно получить из соединений общей формулы II по следующей последовательности реакций: ацилирование - удаление защитной группы - циклизация.

Например, при взаимодействии соединений общей формулы II с диоксином IV, в котором Y и R^3 имеют значения, указанные выше, в инертном растворителе, таком, как толуол или ксилол, при повышенной температуре, предпочтительно от 80 до 160°C, получают соединения общей формулы III.

В другом варианте соединения общей формулы III можно также получить, например, при взаимодействии соединения общей формулы II с β -кетозэфиром (общей формулы IVa), в котором Y и R^3 имеют значения, указанные выше, в условиях, аналогичных описанным выше для реакции с диоксинами.

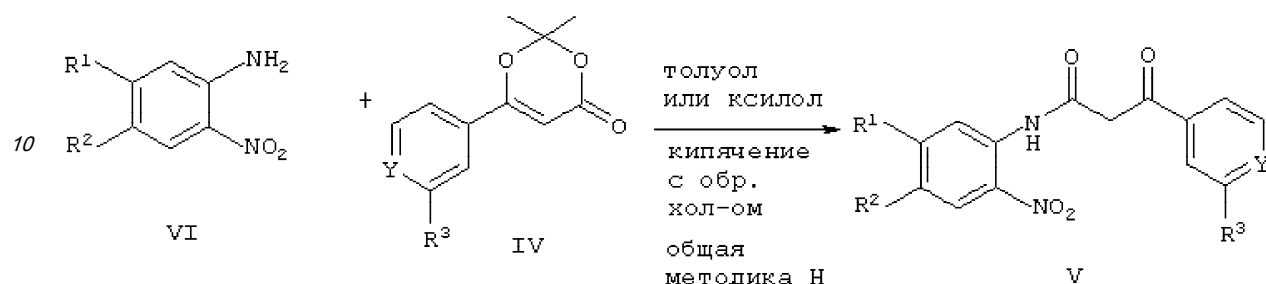
Затем при удалении ВОС-защитной группы в соединениях общей формулы III и сопутствующей циклизации соединения, не содержащего защитной группы, получают требуемые соединения общей формулы I. Вместо ВОС-группы можно также использовать любые другие аминозащитные группы, такие, как Fmoc или бензилоксикарбонил (Z).

Стадию удаления защитной группы - циклизации можно проводить при обработке соединений общей формулы III, например, кислотой Бренстеда, такой, как

трифторуксусная кислота (ТФУ), в инертном растворителе, таком, как дихлорметан (ДХМ). Предпочтительно реакцию проводят при температуре от 0 до 50°C. Кроме того, в качестве акцептора карбокатиона в реакционной смеси предпочтительно использовать анизол или 1,3-диметоксибензол.

Схема В

5



15



25

Кроме того, соединения общей формулы I, в которых Y, R¹, R² и R³ имеют значения, указанные выше, можно получить по схеме Б, например, восстановлением нитрогруппы в соединениях общей формулы V в аминогруппу и последующим нагреванием реакционной смеси для проведения циклизации. Восстановление можно, например, проводить водородом в присутствии соответствующего катализатора, такого, например, как никель Ренея. Другим возможным способом является восстановление хлоридом олова(II) (SnCl₂·H₂O) в этаноле при температуре от 20 до 80°C, порошкообразным железом и уксусной кислотой в смесях ТГФ, воды и этанола при температуре от 50 до 80°C, а также цинковой пылью в присутствии хлорида аммония при температуре от 20 до 80°C. Подробные условия для соответствующих соединений общей формулы I приведены в экспериментальной части.

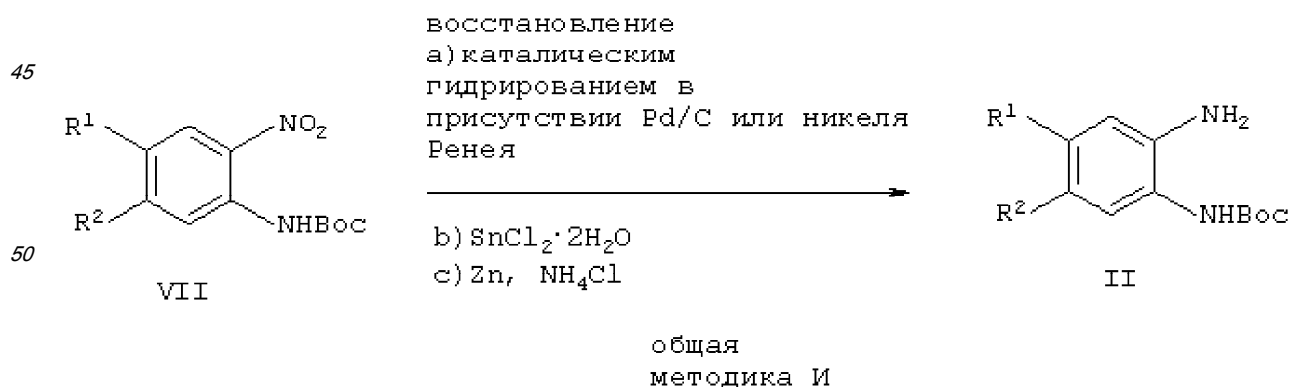
30

Соединения общей формулы V, в которых Y, R¹, R² и R³ имеют значения, указанные выше, можно получить по схеме Б, например, при взаимодействии соединения общей формулы VI с диоксином (общей формулы IV) в инертном растворителе, например, таком, как толуол или ксилол при нагревании, предпочтительно при температуре от 80 до 160°C.

40

Схема В

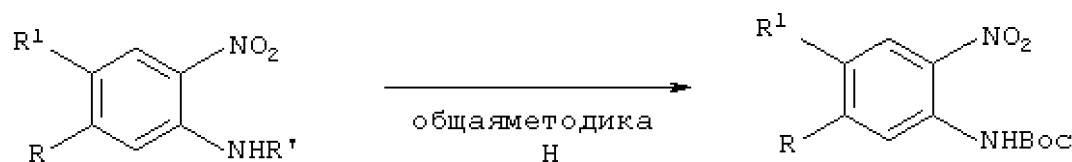
45



Соединения общей формулы II, в которых R^1 и R^2 имеют значения, указанные выше, можно получить по схеме В восстановлением нитрогруппы в соединениях общей формулы VII, в которых R^1 и R^2 имеют значения, указанные выше, в аминогруппу. Восстановление можно, например, проводить водородом в присутствии соответствующего катализатора, такого, например, как никель Ренея или палладий на угле. Другим возможным способом восстановления является использование хлорида олова(II) ($\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) в этаноле при температуре от 70 до 80°C (как описано в Tetrahedron Lett., 25, 839 (1984)), или по другому варианту в полярных апротонных растворителях, таких, как ДМФА, ДМА или NMP и т.п., необязательно в присутствии оснований, таких, как пиридин или триэтиламин и т.п., при температуре от 0 до 80°C. Другим пригодным способом является восстановление цинковой пылью в присутствии хлорида аммония в протонных растворителях, например воде или этаноле, при температуре от 20 до 80°C. Подробные условия для соответствующих соединений общей формулы II приведены в экспериментальной части.

Соединения общей формулы VII, в которых R^1 и R^2 имеют значения, указанные выше, можно получить различными способами в зависимости от значений R^1 и R^2 .

Схема Г



VIa $R=\text{Cl}, \text{F}; R'=\text{H}$

IXa $R=\text{Cl}, \text{F}; R'=\text{Ac}$

VIIa

$R=\text{Cl}, \text{F}$

$R'=\text{H}$: GP A, метод а: дифосген, EtOAc, 77°C; затем t-BuOH

$R'=\text{H}$: GP A, метод б: Boc_2O , Cs_2CO_3 , 2-бутанон, 52°C

$R'=\text{H}$: GP A, метод в: i) Boc_2O , ДМАП, ТГФ; ii) ТФА, ДСМ, 0°C

$R'=\text{H}$: GP A, метод г: i) Boc_2O , ДМАП, ТГФ; ii) NH_4OH , ТГФ

Как показано на схеме Г, соединения общей формулы VIIa, в которых R^1 имеет значения, указанные выше, R означает хлор или фтор, а R' означает водород, можно получить из соединений общей формулы VIa, в которых R^1 имеет значения, указанные выше, R означает хлор или фтор, а R' означает водород, защитой аминогруппы трет-бутоксикарбонильной группой (BOC). Одним из возможных вариантов защиты аминогруппы является, например, взаимодействие соединений общей формулы VIa с ди-трет-бутилкарбонатом в присутствии основания, такого, как карбонат цезия. Реакцию можно проводить в полярных растворителях таких, как ацетон или бутанон и т.п., при температуре от 20 до 80°C.

В другом варианте аминогруппу защищают получением промежуточного изоциантата при взаимодействии соединений общей формулы VIa, в которых R^1 имеет значения, указанные выше, R означает хлор или фтор, а R' означает водород, с дифосгеном, предпочтительно в апротонных растворителях, таких, как EtOAc или 1,4-диоксан, при температуре от 0 до 100°C с последующей обработкой изоцианата трет-бутанолом в растворителях, таких, как дихлорметан или 1,2-дихлорэтан и т.п., при температуре от 20 до 85°C с образованием требуемых соединений общей формулы Va.

Другим пригодным методом введения защитной группы является промежуточное образование ди-BOC-производного при взаимодействии соединений общей формулы VIa, в которых R^1 имеет значения, указанные выше, R означает хлор или фтор, а R' означает водород, с ди-трет-бутилкарбонатом в присутствии DMAP в апротонном растворителе, таком, как тетрагидрофуран и т.п., с последующим избирательным удалением одной BOC-

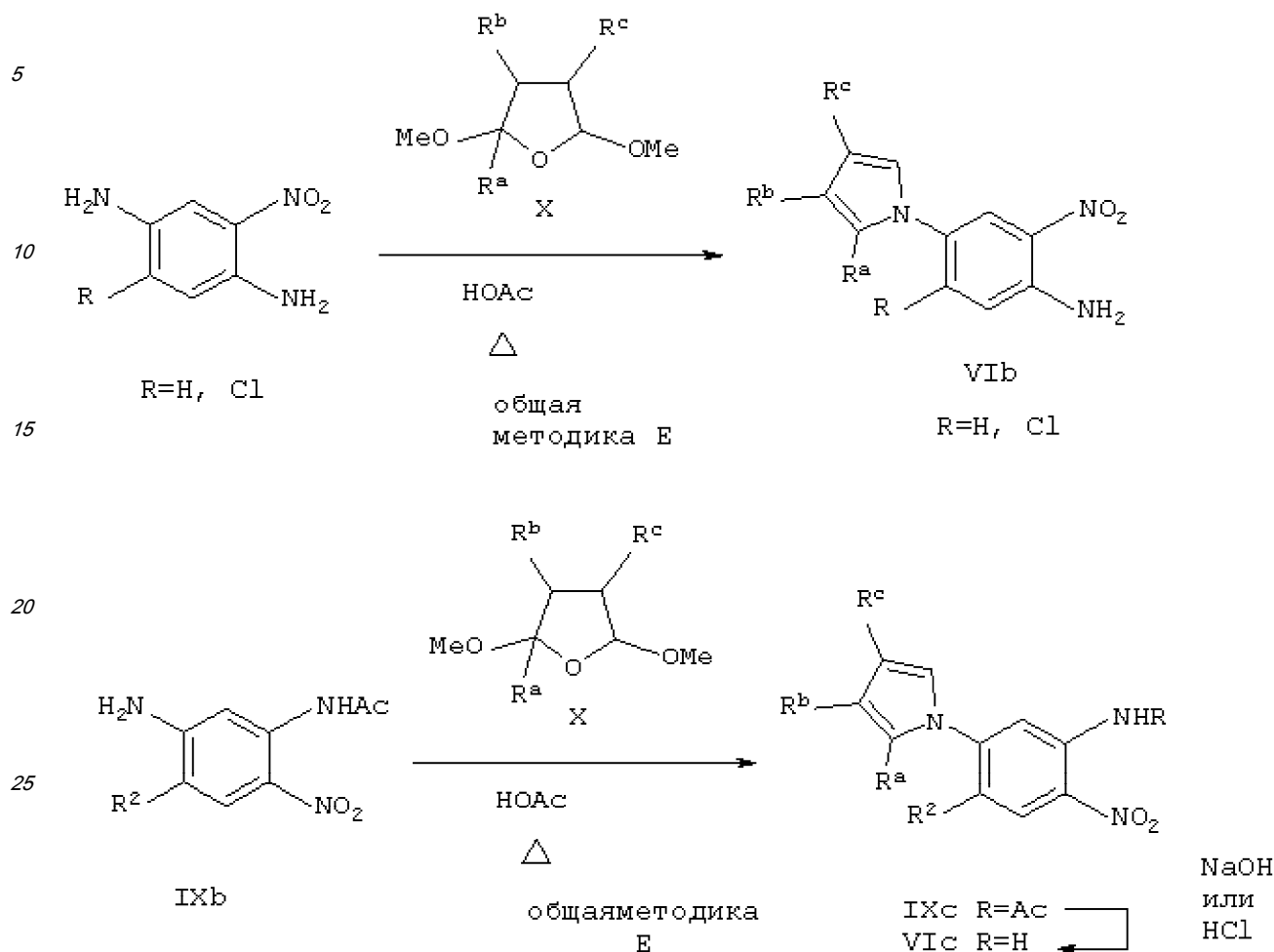
группы при обработке кислотой Бренстеда, такой, как ТФУ, в протонных растворителях, таких, как дихлорметан, хлороформ или 1,2-дихлорэтан, при температуре от 0 до 20°C с образованием требуемых соединений общей формулы Va.

Еще одним пригодным методом получения соединений общей формулы IXa является получение промежуточного N-Ас-ВОС-производного при взаимодействии соединений общей формулы VIa, в которых R¹ имеет значения, указанные выше, R означает хлор или фтор, а R' означает ацетил, с ди-трет-бутилкарбонатом в присутствии DMAP в апротонном растворителе, таком, как тетрагидрофуран и т.п., с последующим избирательным удалением одной ВОС-группы при обработке основанием Бренстеда, таким, как жидкий аммиак (NH₄OH), в апротонных растворителях, таких, как тетрагидрофуран, диэтиловый эфир или 1,4-диоксан и т.п., при температуре от 0 до 20°C с образованием требуемых соединений общей формулы Va.

Как показано на схеме Г, введение аминозащитной группы можно проводить с использованием ряда исходных соединений, которые являются коммерческими препаратами, или соединений, которые синтезируют обычными способами (например, нитрованием с последующим избирательным аммонолизом галоидов в орто-положении к введенной нитрогруппе, как описано в J. Med. Chem., 37, 467 (1994), или орто-нитрованием ацетанилидов с последующим деацетилированием, например, водным раствором гидроксида калия или соляной кислотой, как описано в Org. Synth., 25, 78 (1945), или в J. Med. Chem., 28, 1387 (1985)), известными специалисту в данной области, с образованием соответствующих 2-нитроанилинов общей формулы VIa, в которых R¹ имеет значения, указанные выше, R означает хлор или фтор, а R' означает водород, или 2-нитроацетанилидов общей формулы IXa, в которых R¹ имеет значения, указанные выше, R означает хлор или фтор, а R' означает ацетил. Подробное описание условий синтеза соответствующих соединений по изобретению приводится в экспериментальной части.

По схеме Д соединения общей формулы VIb, в которых R¹ означает пиррол-1-ил, необязательно замещенный, как указано выше, а R означает водород или хлор, можно получить из коммерческого препарата 2-нитро-1,4-фенилендиамина (CAS №5307-14-2) (где R означает H) или из известного 5-хлор-2-нитро-1,4-фенилендиамина (CAS №26196-45-2) (где R означает Cl) при избирательной конденсации 4-аминогруппы с соответствующим замещенным 2,5-диметокситетрагидрофурана общей формулы X, как описано в J. Heterocycl. Chem., 25, 1003 (1988).

Схема Д



Предпочтительно реакцию проводят в кислой среде, например в уксусной кислоте или пропионовой кислоте и т.п., при температуре от 40 до 120°C. Подробное описание условий синтеза соответствующих соединений по изобретению приводится в экспериментальной части.

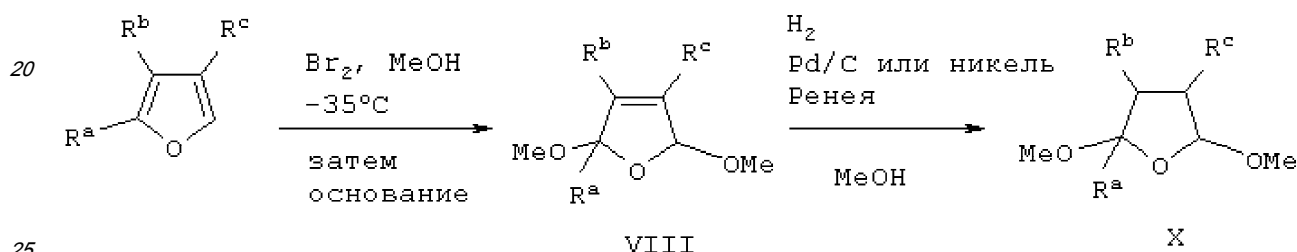
Кроме того, по схеме Д соединения общей формулы VIc, в которых R¹ означает пиррол-1-ил, в том числе необязательно замещенный, как описано выше, а R² также имеет значения, указанные выше, можно получить из соединений группы N-(5-амино-2-нитрофенил)ацетамида общей формулы IXb, где R² имеет значения, указанные выше, по реакции конденсации 5-аминогруппы с соответствующим замещенным 2,5-диметокситетрагидрофурана общей формулы X, как описано для реакции 2-нитро-1,4-фенилендиамин. Деацетилирование соединений общей формулы IXc, в которых R¹ означает пиррол-1-ил, в том числе необязательно замещенный, как описано выше, а R² также имеет значения, указанные выше, с образованием соединений общей формулы VIc, в которых R¹ означает пиррол-1-ил, в том числе необязательно замещенный, как описано выше, а R² также имеет значения, указанные выше, можно проводить обычной реакцией гидролиза в кислотных или основных условиях, известных в данной области техники, а подробное описание условий получения соответствующих соединений по изобретению можно найти в экспериментальной части.

Синтез соответствующих N-(5-амино-2-нитрофенил)ацетамидов общей формулы IXb, в которых R² имеет значения, указанные выше, проводят обычными методами, известными в данной области техники, а подробное описание условий получения соответствующих соединений по изобретению можно найти в экспериментальной части.

Соответствующие замещенные 2,5-диметокситетрагидрофурана общей формулы X, в

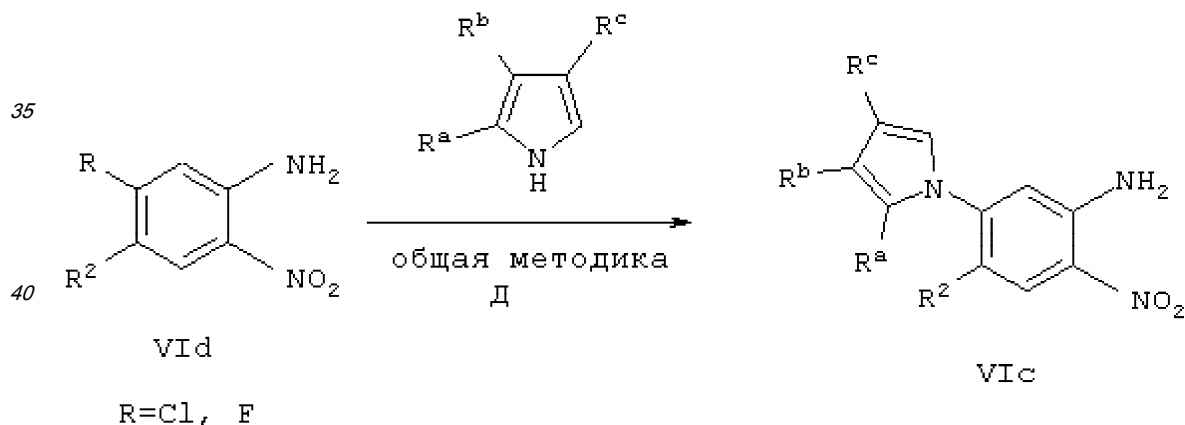
которых R^a , R^b и R^c имеют значения, указанные выше в общем разделе, относящемся к пиррол-1-ил-производным, являются коммерческими препаратами или их синтезируют из соответствующего замещенного фурана, как показано на схеме Е. Соответствующие заместители необязательно можно защитить пригодными защитными группами, известными в данной области техники, или в другом варианте их можно ввести после синтеза пиррольного цикла. Двухстадийная схема синтеза включает взаимодействие фурана с бромом в MeOH при пониженной температуре, например при -35°C , с последующей обработкой основанием, таким, например, как триэтиламин и т.п., или карбонатом калия или гидрокарбонатом натрия и т.п. Полученный 2,5-диметоксидигирофуран общей формулы VIII, в котором R^a , R^b и R^c имеют значения, указанные выше, восстанавливают каталитическим гидрированием, предпочтительно в MeOH в присутствии катализатора, такого, например, как палладий на угле или никель Ренея и т.п., с образованием требуемых 2,5-диметокситетрагидрофуранов общей формулы X. Примеры такой последовательности реакций описаны в Tetrahedron, 27, 1973-1996 (1971).

Схема Е



Подробное описание условий синтеза конкретных соединений можно найти в экспериментальной части.

Схема Ж



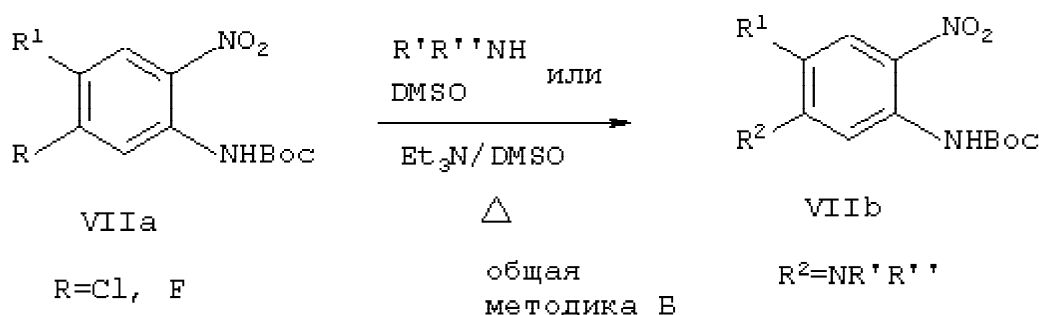
Другим способом получения соединений общей формулы VIc, в которых R^1 означает пиррол-1-ил, необязательно замещенный, как описано выше, является реакция нуклеофильного замещения соединений общей формулы VIId, в которых R означает хлор или фтор, а R^2 имеет значения, указанные выше, соответствующим пирролом, как показано на схеме Ж. Предпочтительно реакцию проводят в полярном апротонном растворителе, таком, как диметилформамид, N-метилпирролидон или диметилсульфоксид и т.п. Основание выбирают из пространственно-заторможенных аминов, таких, как триэтиламин или основание Хюнига, из алкоксидов, таких, как метоксид и трет-бутоксид натрия, или из гидридов, таких, как гидрид натрия. Реакцию проводят при температуре от 20 до 110°C ,

в зависимости от конкретных синтезируемых соединений. Подробное описание условий синтеза соответствующих соединений по настоящему изобретению можно найти в экспериментальной части.

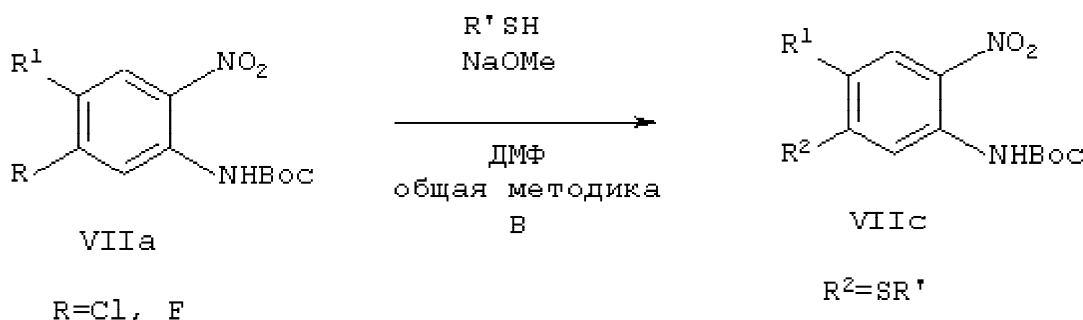
Как показано на схеме 3, соединения общей формулы VIIb и VIIc, в которых R^2 присоединен соответственно через атом серы или азота и замещен R' и R'' , как описано выше, можно получить из соединений общей формулы VIIa, в которых R^1 имеет значения, указанные выше, а R означает хлор или фтор, по реакции нуклеофильного замещения соответствующими аминами или меркаптанами в присутствии пригодного основания.

Схема 3

Азотосодержащий нуклеофил



Серосодержащий нуклеофил



Предпочтительно реакцию проводят в полярном апротонном растворителе, таком, как диметилформамид, N-метилпирролидон или диметилсульфоксид и т.п. Основание выбирают из пространственно-заторможенных аминов, таких, как триэтиламин или основание Хюнига, из алкоксидов, таких, как метоксид и трет-бутоксид натрия, или из гидридов, таких, как гидрид натрия. Реакцию проводят при температуре от 20 до 110°C, в зависимости от конкретных синтезируемых соединений.

Как показано на схеме И, соединения общей формулы VIId, в которых R^2 присоединен через атом кислорода, а R' имеет значения, указанные выше, можно получить из соединений общей формулы VIa, в которых R^1 имеет значения, указанные выше, а R означает хлор или фтор, с использованием реакции нуклеофильного замещения в ароматическом ядре соответствующим спиртом ($R'OH$) в присутствии пригодного основания с образованием соединений общей формулы VIe, в которых аминокзащитную

группу вводят, как описано выше. Основание выбирают из класса оснований Бренстеда, таких, как гидроксид калия и т.п. Предпочтительно реакцию проводят в полярном апротонном растворителе, таком, как диметилформамид, N-метилпирролидон или диметилсульфоксид и т.п., при температуре от 20 до 100°C.

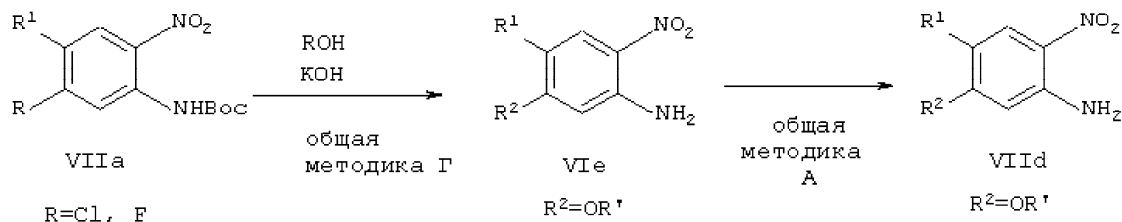
5

Схема И

Кислородсодержащий нуклеофил

10

15



20

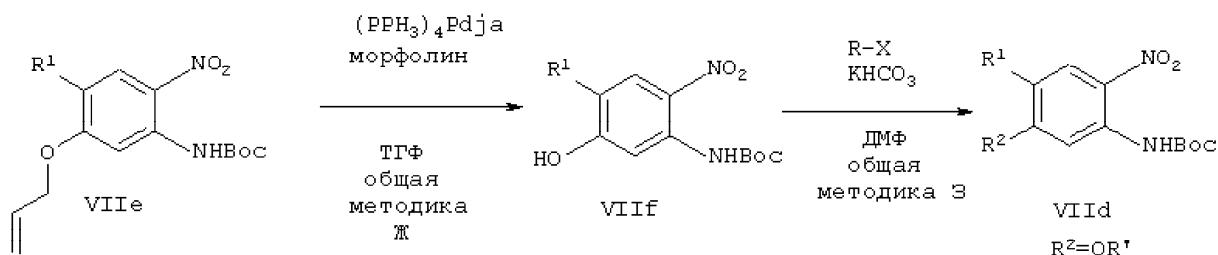
$\text{R}'=\text{H}$: GP A, метод а: дифосген, EtOAc, 77°C; затем t-BuOH

$\text{R}'=\text{H}$: GP A, метод б: BoC_2O , Cs_2CO_3 , 2-бутанон, 52°C

$\text{R}'=\text{H}$: GP A, метод в: i) BoC_2O , ДМАП, ТГФ; ii) ТФА, ДСМ, 0°C

25 Амелирование по кислороду

30



35

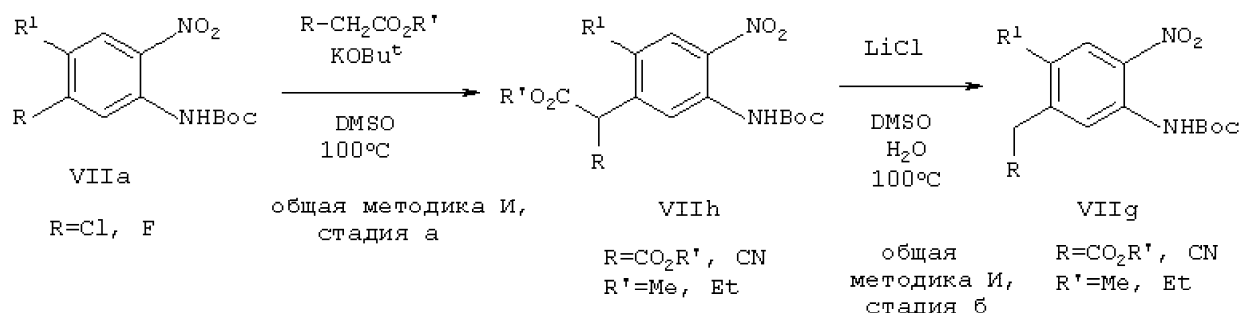
Еще одним способом получения соединений общей формулы VIId является использование О-аллильных соединений общей формулы VIIe, в которых R^1 имеет значения, указанные выше, при проведении последовательности реакций деаллилирование - алкилирование, как показано на схеме И. Деаллилирование предпочтительно проводят изомеризацией, катализируемой переходным металлом, например, в присутствии солей родия(I), например, катализатора Вилкинсона $[(\text{PPh}_3)_3\text{RhCl}]$, или солей палладия(II), таких, как $[(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2]$, с последующим гидролизом полученного винилового эфира водным раствором кислоты. Пример осуществления этой методики, можно найти в J. Org. Chem., 38, 3224 (1973). Другим методом деаллилирования является взаимодействие с комплексами палладия(0), такими, как $[(\text{PPh}_3)_4\text{Pd}]$, в присутствии избытка вторичного амина, например морфолина, как описано в Synthesis, 755 (1996). Алкилирование полученных фенолов общей формулы VIIf, в которых R^1 имеет значения, указанные выше, с образованием требуемых соединений общей формулы VIId, проводят взаимодействием с электрофильными реагентами общей формулы R-X, в которых R означает (низш.)алкил, (низш.)алкенил, алкилацетат или бензил, а X означает уходящую группу, например иодид, бромид, метансульфонат или толилсульфонат, в соответствующем растворителе в присутствии основания. Предпочтительно реакцию проводят в полярных апротонных растворителях, например хлорсодержащих углеводородах, таких, как дихлорметан, хлороформ или дихлорэтан, или в амидах, например диметилформамиде, диметилацетамиде и N-метилпирролидоне, или в

50

сульфоксидах, например в диметилсульфоксиде. Основание выбирают из пространственно-заторможенных аминов, таких, как основание Хюнига, из алкоксидов, таких, как метоксид и трет-бутоксид натрия, из гидридов, таких, как гидрид натрия, из гидроксидов, таких, как гидроксид калия, из карбонатов, таких, как карбонат калия, или из гидрокарбонатов, таких, как гидрокарбонат калия. Реакцию проводят при температуре от -20 до 80°C, в зависимости от конкретных синтезируемых соединений. При синтезе О-трет-бутилпроизводных общей формулы VIId, в которых R¹ имеет значения, указанные выше, а R² означает трет-бутокси, фенолы общей формулы VIIf обрабатывают ДМФА-ди-трет-бутилацеталем в толуоле или бензоле при 80°C, как описано в Synthesis, 135 (1983).

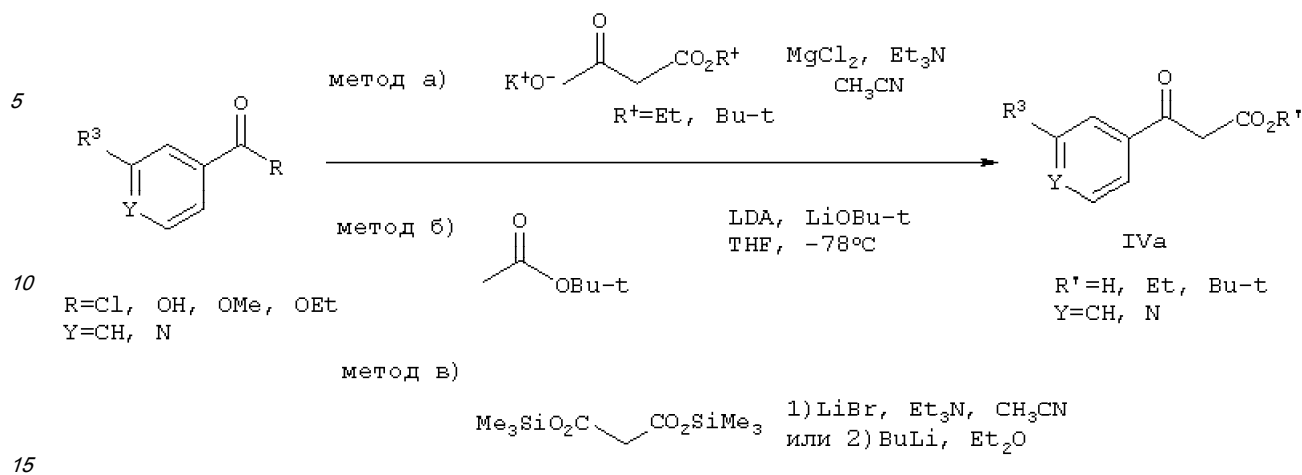
Схема К

Углеродсодержащие нуклеофилы

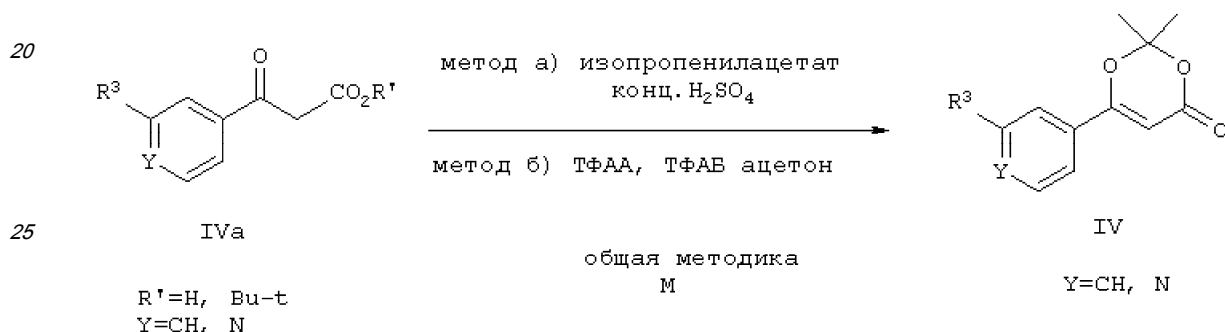


Как показано на схеме К, соединения общей формулы VIIg, в которых R² присоединен через атом углерода и имеет значения, указанные выше, получают из соединений общей формулы VIIa, в которых R¹ имеет значения, указанные выше, а R означает хлор или фтор, с использованием реакции нуклеофильного замещения эфиром или полуэфиром малоновой кислоты в присутствии основания, как описано в Org. Prep. Proc. Int., 22, 636-638 (1990), с последующим удалением одной из карбоксильных групп декарбоксилированием, как описано, например, в Synthesis, 51 (1993). Конкретные условия проведения реакции изменяются в зависимости от конкретного синтезируемого соединения и описаны в примерах.

Схема Л



общая методика Л



Как показано на схеме Л, диоксиноновый и β -кетоэфирный фрагменты общей формулы IV и IVa получают способами, известными в данной области техники из соответствующих производных карбоновых кислот $\text{R}^3\text{-COR}$, например свободных кислот, метиловых или этиловых эфиров и хлорангидридов. Подробное описание условий синтеза соответствующих соединений можно найти в экспериментальной части.

Фармацевтически приемлемые соли (соединений по изобретению) можно получить известными методами, принимая во внимание природу соединения, соль которого необходимо получить. Пригодными для получения фармацевтически приемлемых солей оснований формулы I являются неорганические или органические кислоты, например хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота или лимонная кислота, муравьиная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, уксусная кислота, янтарная кислота, винная кислота, метансульфокислота, пара-толуолсульфокислота и т.п.

Соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли являются антагонистами метаботропного глутаматного рецептора и могут использоваться для лечения или профилактики острых и/или хронических неврологических нарушений, таких, как психоз, шизофрения, болезнь Альцгеймера, расстройство познавательной способности и потеря памяти. Другими показаниями для лечения являются ограниченная функция мозга, вызванная операцией шунтирования или пересадки органов, недостаточное кровоснабжение мозга, травмы спинного мозга, травмы головы, гипоксия во время беременности, остановка сердца и гипогликемия. Другими показаниями для лечения являются острая и хроническая боль, хорей Гентингтона, боковой амиотрофический склероз (ALS), деменция, вызванная СПИД, глазные травмы, ретинопатия, идиопатический паркинсонизм или паркинсонизм, вызванный лекарственными средствами, а также состояния, которые приводят к недостаточности функций глутаматных рецепторов, такие,

как мышечные спазмы, судороги, мигрень, недержание мочи, привыкание к никотину, психозы, опийная наркомания, страх, рвота, дискинезия и депрессия.

Соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли могут использоваться в качестве лекарственных средств, например, в форме фармацевтических препаратов.

5 Фармацевтические препараты можно вводить пероральным способом, например, в форме таблеток, таблеток с покрытием, драже, твердых и мягких желатиновых капсул, растворов, эмульсий или суспензий. Однако введение можно также проводить ректальным способом, например, в форме суппозиториев или парентеральным способом, например, в форме инъекционных растворов.

10 Соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли можно перерабатывать в смеси с фармацевтически инертными, неорганическими или органическими носителями для получения фармацевтических препаратов. В качестве носителей для таблеток, таблеток с покрытием, драже и твердых желатиновых капсул можно использовать, например, лактозу, кукурузный крахмал или его производные, тальк, стеариновую кислоту
15 или ее соли и т.п. Пригодными носителями для мягких желатиновых капсул являются, например, растительные масла, воски, жиры, полутвердые и жидкие полиолы и т.п.; однако в зависимости от природы активного вещества в случае мягких желатиновых капсул обычно не требуется никаких носителей. Пригодными носителями для получения растворов и сиропов являются, например, вода, полиолы, сахароза, инвертированный сахар, глюкоза и т.п. Для водных инъекционных растворов водорастворимых солей соединений формулы I можно использовать адъюванты, такие, как спирты, полиолы, глицерин, растительные масла и т.п., однако, как правило, в этом нет необходимости. Пригодными носителями для суппозиториев являются, например, природные или отвержденные масла, воски, жиры, полужидкие или жидкие полиолы и т.п.

25 Кроме того, фармацевтические препараты могут содержать консерванты, солюбилизующие агенты, стабилизирующие агенты, смачивающие агенты, эмульгаторы, подсластители, красители, ароматизаторы, соли для регуляции осмотического давления, буферные вещества, маскирующие агенты или антиоксиданты. Кроме того, они могут содержать другие терапевтически ценные вещества.

30 Как указывалось выше, лекарственные средства, содержащие соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и терапевтически инертный эксципент, также являются объектом настоящего изобретения, как и способ получения таких лекарственных средств, который включает переработку одного или более соединений формулы I или их фармацевтически приемлемых солей и, при необходимости, одного или более других
35 терапевтически ценных веществ в галеновую лекарственную форму в смеси с одним или более терапевтически инертным носителем.

Дозы могут изменяться в широких пределах в соответствии с индивидуальными требованиями в каждом конкретном случае. Обычно при всех указанных показаниях эффективная доза для перорального или парентерального введения составляет 0,01-20
40 мг/кг/сут, предпочтительная доза составляет 0,1-10 мг/кг/сут. Соответственно, суточная доза для взрослого пациента массой 70 кг составляет от 0,7 до 1400 мг/сут, предпочтительно от 7 до 700 мг/сут.

Настоящее изобретение относится также к применению соединений формулы I и их фармацевтически приемлемых солей для получения лекарственных средств, прежде всего
45 для лечения или профилактики острых и/или хронических неврологических нарушений, указанных выше.

По данным описанного ниже анализа соединения проявляют активность на уровне 10 мкМ или менее, обычно 1 мкМ или менее, предпочтительно 0,3 мкМ или менее. Величины K_i предпочтительных соединений приведены в таблице.

50

Соединение		K _i mGlu2 (мкМ)
5	4-[3-(5-гидроксиметил[1,2,3]триазол-1-ил)фенил]-7-морфолин-4-ил-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он	0,074
	4-(8-морфолин-4-ил-4-оксо-7-трифторметил-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил)пиридин-2-карбонитрил	0,020
	3-(4-оксо-7-пиррол-1-ил-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил)бензонитрил	0,035
10	3-(8-иод-4-оксо-7-пиррол-1-ил-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]-дiazепин-2-ил)бензонитрил	0,075
	3-[4-оксо-7-(3-фенилпиррол-1-ил)-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]-дiazепин-2-ил]бензонитрил	0,075
	4-(3-имидазол-1-илфенил)-8-пиррол-1-ил-1,3-дигидробензо[b]-[1,4]дiazепин-2-он	0,025
15	3-(8-метокси-4-оксо-7-пиррол-1-ил-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]-дiazепин-2-ил)бензонитрил	0,044
	3-[7-(2-трет-бутилпиррол-1-ил)-8-метокси-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил]бензонитрил	0,080
	4-[3-(4-гидроксиметилтиазол-2-ил)фенил]-8-пиррол-1-ил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он	0,028
20	8-пиррол-1-ил-4-(3-[1,2,3]триазол-1-илфенил)-1,3-дигидробензо-[b][1,4]дiazепин-2-он	0,0075
	4-(3-оксазол-2-илфенил)-8-пиррол-1-ил-1,3-дигидробензо[b][1,4]-дiazепин-2-он	0,023
	Этиловый эфир 5-[3-(4-оксо-7-пиррол-1-ил-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил)фенил]оксазол-4-карбоновой кислоты	0,029
25	Амид 2-[3-(4-оксо-7-пиррол-1-ил-4,5-дигидро-3Н-бензо-[b][1,4]-дiazепин-2-ил)фенил]оксазол-4-карбоновой кислоты	0,062
	(2-гидроксиэтил)амид 2-[3-(4-оксо-7-пиррол-1-ил-4,5-дигидро-3Н-бензо-[b][1,4]дiazепин-2-ил)фенил]оксазол-4-карбоновой кислоты	0,091
	4-[3-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)фенил]-7-морфолин-4-ил-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он	0,006
30	4-(4-оксо-8-тиоморфолин-4-ил-7-трифторметил-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил)пиридин-2-карбонитрил	0,0009
	7-этокси-4-[3-(5-гидроксиметил[1,2,3]триазол-1-ил)фенил]-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он	0,0835
	4-(8-этокси-4-оксо-7-трифторметил-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]-дiazепин-2-ил)пиридин-2-карбонитрил	0,008
35	4-(8-метил-4-оксо-7-трифторметил-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]-дiazепин-2-ил)пиридин-2-карбонитрил	0,0085
	2-[3-(3-метилизоксазол-5-ил)фенил]-4-оксо-8-тиоморфолин-4-ил-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-7-карбонитрил	0,0325
	7-хлор-4-[3-(5-циклопропиламинометил[1,2,3]триазол-1-ил)-фенил]-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он	0,0155
40	4-[3-(5-циклопропиламинометил[1,2,3]триазол-1-ил)фенил]-7-метил-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он	0,026
	7-метил-4-(3-пиразол-1-илфенил)-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он	0,070
	4-[3-(2-гидроксиметил-5-метилтиазол-4-ил)фенил]-7-метил-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он	0,0065

50 Связывание [³H]-LY354740 на мембранах из клеток CHO, трансфектированных mGlu2
Трансфекция и культура клеток
кДНК, кодирующую рецепторный белок mGlu2 крысы в системе pBluescript II
(предоставленный проф. S.Nakanishi (Киото, Япония)), субклонировали в эукариотический

вектор экспрессии pcDNA I-amp (фирма Invitrogen, NV Leek, Нидерланды). Такой векторный конструктор (pcDImGR²) трансфектировали в клетках CHO совместно с плазмидой psvNeo, кодирующей ген устойчивости к неомицину, с использованием модифицированного кальцийфосфатного метода, описанного Chen и Okayama (1988). Клетки выдерживали в модифицированной среде Игла в модификации Дальбекко с пониженным содержанием L-глутамин (конечная концентрация 2 мМ) в присутствии 10% диализованной фетальной телячьей сыворотки (фирма Gibco BRL, Базель, Швейцария). Селекцию осуществляли в присутствии G-418 (конечная концентрация 1000 мкг/мл). Клоны идентифицировали обратной транскрипцией 5 мкг суммарной РНК с последующей ПЦР с использованием специфических праймеров рецептора mGlu2 (5'-atcactgcttggttctggcactg-3' и 5'-agcatcactgtgggtggcataggagc-3') в буферном растворе, содержащем 60 мМ Трис-НСI (рН 10), 15 мМ (NH₄)₂SO₄, 2 мМ MgCl₂, 25 ед./мл полимеразы Taq, в следующем режиме: 30 циклов отжига при 60°C в течение 1 мин, наращивание цепи при 72°C в течение 30 сек, денатурация при 95°C в течение 1 мин.

Получение мембран

Клетки, культивированные, как указано выше, собирали и трижды промывали охлажденным фосфатно-солевым буферным раствором (ФСБ) и замораживали при -80°C. Осадок ресуспендировали в охлажденном буферном растворе 20 мМ HEPES-NaOH, содержащем 10 мМ EDTA (рН 7,4), и гомогенизировали в гомогенизаторе политрон (фирма Kinematica, AG, Littau, Швейцария) в течение 10 сек при 10000 об/мин. Затем гомогенат центрифугировали при 4°C в течение 30 мин, осадок однократно промывали указанным выше буферным раствором и однократно охлажденным 20 мМ HEPES-NaOH, содержащим 0,1 мМ EDTA (рН 7,4). Содержание белка определяли методом Пирса (фирма Socochim, Лозанна, Швейцария) с использованием в качестве стандарта бычьего сывороточного альбумина.

Связывание [³H]-LY354740

После оттаивания мембраны ресуспендировали в охлажденном буферном растворе 50 мМ Трис-НСI, содержащем 2 мМ MgCl₂ и 2 мМ CaCl₂ (рН 7) (буфер для связывания). Конечная концентрация мембран в реакционной смеси для анализа составляла 25 мкг белка/мл. Эксперименты по ингибированию проводили при инкубировании мембран в смеси с 10 нМ [³H]-LY354740 при комнатной температуре в течение 1 ч и в присутствии различных концентраций исследуемого соединения. После инкубирования мембраны отделяли фильтрованием на стекловолоконных фильтрах GF/C (фирма Whatmann) и пятикратно промывали охлажденным раствором для связывания. Неспецифическое связывание определяли в присутствии 10 мкМ DCG IV. Фильтры переносили в пластиковые флаконы, содержащие по 10 мл сцинтилляционной жидкости Ultima-gold (фирма Packard, Цюрих, Швейцария), радиоактивность измеряли на жидкостном сцинтилляционном счетчике TriCarb 2500 TR (фирма Packard, Цюрих, Швейцария).

Анализ результатов измерений

Величины K_i и коэффициенты Хилла определяли по кривым ингибирования, аппроксимированным с использованием логистического уравнения с четырьмя параметрами.

Примеры

Общая методика А

Получение трет-бутиловых эфиров (2-нитрофенил)карбаминовой кислоты из 2-нитроанилинов или 2-нитроацетанилидов

Способ а (из 2-нитроанилинов)

К раствору дифосгена (4,1 мл, 34,1 ммоль) в EtOAc (40 мл) при 0°C добавляли раствор 2-нитроанилина (45,5 ммоль) в EtOAc (200-500 мл) и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 18 ч. Растворитель удаляли в вакууме, при этом получали твердое вещество коричневого цвета, которое растирали в горячем гексане (200 мл). Твердое вещество отделяли фильтрованием, фильтрат концентрировали при пониженном давлении, при этом получали очищенный 2-нитрофенилизотиоцианат в виде твердого

вещества желтого цвета. Полученный материал кипятили с обратным холодильником в смеси с избытком трет-BuOH в CH_2Cl_2 в течение 2,5 ч. Растворитель удаляли, при этом получали твердое вещество оранжевого цвета, которое очищали хроматографией на колонке с силикагелем (элюент: гексан/EtOAc), при этом получали трет-бутиловый эфир (2-нитрофенил)карбаминовой кислоты в виде твердого вещества желтого цвета.

Способ б (из 2-нитроанилинов)

К смеси 2-нитроанилина (142 ммоль) и карбоната цезия (55,5 г, 170 ммоль) в 2-бутаноне (740 мл) по каплям добавляли раствор BOC_2O (37,8 г, 173 ммоль) в 2-бутаноне (170 мл) и полученную смесь перемешивали при температуре от 50 до 80°C до полного потребления исходного вещества по данным ТСХ. Растворитель удаляли в вакууме, полученный остаток растирали в смеси H_2O (240 мл) и MeOH (240 мл) и экстрагировали гексаном (3×500 мл). Объединенные слои гексана промывали солевым раствором (200 мл), а все водные слои повторно экстрагировали гексаном (300 мл). Все объединенные слои гексана сушили над MgSO_4 , фильтровали и растворитель удаляли в вакууме, при этом получали твердое вещество оранжевого цвета, которое очищали хроматографией на колонке с силикагелем (элюент: гексан/EtOAc), при этом получали трет-бутиловый эфир (2-нитрофенил)карбаминовой кислоты в виде твердого вещества желтого цвета.

Способ в (из 2-нитроанилинов)

К раствору 2-нитроанилина (550 ммоль) и DMAP (1,22 г, 10 ммоль) в ТГФ (1000 мл) при 23°C по каплям в течение 70 мин добавляли раствор BOC_2O (246 г, 1128 ммоль) в ТГФ (500 мл) и смесь перемешивали при 23°C в течение 75 мин. Затем смесь упаривали досуха и сушили в высоком вакууме, при этом получали твердое вещество темно-коричневого цвета. Полученный материал растворяли в ДХМ (1100 мл), охлаждали до 0°C и по каплям добавляли ТФУ (84 мл, 1100 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, выливали в охлажденный льдом насыщенный раствор NaHCO_3 , экстрагировали ДХМ, экстракт промывали солевым раствором, сушили над MgSO_4 и растворитель удаляли в вакууме, при этом получали твердое вещество темно-коричневого цвета, которое смешивали с силикагелем и очищали хроматографией на колонке с силикагелем (элюент: гексан/EtOAc), при этом получали трет-бутиловый эфир (2-нитрофенил)карбаминовой кислоты в виде твердого вещества желтого цвета.

Способ г (из 2-нитроацетанилидов)

К раствору 2-нитроацетанилида (100 ммоль) и DMAP (122 мг, 1 ммоль) в ТГФ (100 мл) при 23°C по каплям в течение 15 мин добавляли раствор BOC_2O (22,92 г, 105 ммоль) в ТГФ (100 мл) и смесь перемешивали при 23°C до полного потребления исходного вещества по данным ТСХ. Смесь упаривали досуха и сушили в высоком вакууме, при этом получали твердое вещество от желтого до темно-коричневого цвета. Полученный материал растворяли в ТГФ (200 мл) и по каплям добавляли 25% раствор NH_4OH (77 мл, 500 ммоль). Смесь перемешивали при 23°C до полного потребления исходного вещества по данным ТСХ, выливали в 1н. HCl и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO_3 , солевым раствором и сушили над MgSO_4 . Растворитель удаляли в вакууме, при этом получали твердое вещество от желтого до коричневого цвета, которое использовали без дополнительной очистки или при необходимости смешивали с силикагелем и очищали хроматографией на колонке с силикагелем (элюент: гексан/EtOAc), при этом получали трет-бутиловый эфир (2-нитрофенил)карбаминовой кислоты в виде твердого вещества желтого цвета.

Пример А1

трет-Бутиловый эфир (5-фтор-2-нитро-4-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты
Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (6,33 г, 84%) светло-желтого цвета через промежуточное получение ди-BOC-производного 5-фтор-2-нитро-4-трифторметилфениламина, который получали из коммерческого препарата 4-амино-2-фторбензотрифторида по следующей последовательности реакций:

1) ацетилирование Ac_2O в толуоле при 23°C;

II) нитрование в присутствии 100% азотной кислоты при 10-23°C;

III) деацетилирование в присутствии 2н. NaOH в ТГФ при 50°C.

5-Фтор-2-нитро-4-трифторметилфениламин (5,21 г, 23,2 ммоль) вводили в реакцию с BOC_2O (10,63 г, 48,7 ммоль), а затем обрабатывали 2 экв. ТФУ в CH_2Cl_2 по общей методике А (способ в). $t_{\text{пл.}}$ 104°C. МС (ISN): 323 [M-H]⁺.

Пример А2

трет-Бутиловый эфир (2-нитро-4-пиррол-1-илфенил)карбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (16,0 г, 79%) желтого цвета через промежуточное получение ди-BOC-производного из 2-нитро-4-пиррол-1-илфениламина (см. пример Е1) (13,5 г, 66,4 ммоль) и BOC_2O (30,45 г, 139 ммоль) с последующей обработкой 2 экв. ТФУ в CH_2Cl_2 по общей методике А (способ в). МС (ISN): 302 [M-H]⁻.

Пример А3

трет-Бутиловый эфир [5-(2-метоксиэтокси)-2-нитро-4-пиррол-1-илфенил]карбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (865 мг, 89%) желтого цвета из 5-(2-метоксиэтокси)-2-нитро-4-пиррол-1-илфениламина (см. пример Г1) (711 мг, 2,6 ммоль), Cs_2CO_3 (1,75 г, 5,4 ммоль) и BOC_2O (1,12 г, 5,1 ммоль) в 2-бутаноне (20 мл) при 80°C в течение 3,5 ч по общей методике А (способ б). $t_{\text{пл.}}$ 89-91°C. МС (ISN): 376 [M-H]⁻.

Пример А4

трет-Бутиловый эфир (5-метокси-2-нитро-4-пиррол-1-илфенил)карбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (5,56 г, 66%) желтого цвета через промежуточное получение ди-BOC-производного из 5-метокси-2-нитро-4-пиррол-1-илфениламина (см. пример Г2) (5,77 г, 24,7 ммоль) и BOC_2O (11,1 г, 51 ммоль) с последующей обработкой 2 экв. ТФУ в CH_2Cl_2 по общей методике А (способ в). МС (ISN): 332 [M-H]⁻.

Пример А5

трет-Бутиловый эфир [4-(2-трет-бутилпиррол-1-ил)-5-метокси-2-нитрофенил]карбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (534 мг, 5,5%) желтого цвета в качестве побочного продукта при синтезе, описанном в примере А4. МС (ISN): 388 [M-H]⁻.

Пример А6

трет-Бутиловый эфир (5-цианометил-4-иод-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (4,00 г) желтого цвета через промежуточное получение изоцианата из (5-амино-2-иод-4-нитрофенил)ацетонитрила, полученного из 5-хлор-2-нитрофениламина по следующей последовательности реакций:

I) иодирование в присутствии ICl/NaOAc в AcOH при 60°C;

II) взаимодействие с этилцианоацетатом и KOBu-t в ДМСО при 100°C в течение 2 ч;

III) декарбоксилирование в присутствии LiCl/H₂O в ДМСО при 120°C в течение 2,5 ч.

(5-Амино-2-иод-4-нитрофенил)ацетонитрил (5,15 г, 17 ммоль) обрабатывали дифосгеном (2,05 мл, 17 ммоль) в EtOAc (150 мл), а затем трет-BuOH (25 мл) в CH_2Cl_2 (25 мл) по общей методике А (способ а). $t_{\text{пл.}}$ 124-126°C. МС (ISN): 402 [M-H]⁻.

Пример А7

трет-Бутиловый эфир (5-метокси-2-нитро-4-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (5,86 г) желтого цвета через промежуточное получение ди-BOC-производного из 5-метокси-2-нитро-4-трифторметилфениламина (см. пример Г3) (4,14 г, 17,5 ммоль) и BOC_2O (8,04 г, 36,8 ммоль) с последующей обработкой 2 экв. ТФУ в CH_2Cl_2 по общей методике А (способ в). $t_{\text{пл.}}$ 68°C. МС (ISN): 335 [M-H]⁻.

Пример A8

трет-Бутиловый эфир (5-фтор-2-нитро-4-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (6,33 г) светло-желтого цвета через промежуточное получение ди-ВОС-производного из 5-фтор-2-нитро-4-трифторметилфениламина, полученного из 3-фтор-4-(трифторметил)анилина (CAS No.69411-68-3) по следующей последовательности реакций:

I) ацетилирование Ac_2O в толуоле при 23°C;

II) нитрование в присутствии 100%-ной HNO_3 при 10-23°C в течение 45 мин;

III) деацетилирование в присутствии 2н. NaOH в ТГФ при 50°C в течение 6 ч.

3-Фтор-4-(трифторметил)анилин (5,21 г, 23,2 ммоль) вводили в реакцию с VOCl_2 (10,63 г, 48,7 ммоль), а затем обрабатывали 2 экв. ТФУ в CH_2Cl_2 по общей методике А (способ в). $t_{\text{пл.}}$ 104°C. МС (ISN): 323 [M-H]⁻.

Пример A9

трет-Бутиловый эфир (5-этоксид-2-нитро-4-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (5,54 г) желтого цвета через промежуточное получение ди-ВОС-производного из 5-этоксид-2-нитро-4-трифторметилфениламина (см. пример Г4) (4,16 г, 16,6 ммоль) и VOCl_2 (7,62 г, 34,9 ммоль) с последующей обработкой 2 экв. ТФУ в CH_2Cl_2 по общей методике А (способ в). $t_{\text{пл.}}$ 67°C. МС (ISN): 349 [M-H]⁻.

Пример A10

трет-Бутиловый эфир (4-циано-5-фтор-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (14,5 г, выход 39%) светло-желтого цвета через промежуточное получение ди-ВОС-производного из 4-циано-5-фтор-2-нитроанилина (24,9 г, 137 ммоль) (см. Ohmori и др., J. Med. Chem. 37, 467-475 (1994)) и VOCl_2 (61,5 г, 282 ммоль) с последующей обработкой 2 экв. ТФУ в CH_2Cl_2 по общей методике А (способ в). Продукт очищали хроматографией на колонке (элюент: гексан/этилацетат, 4:1). МС (ISN): 280,1 [M-H]⁻.

Пример A11

трет-Бутиловый эфир (5-хлор-2-нитро-4-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (31,82 г, 99%) желтого цвета через промежуточное получение ди-ВОС-производного из коммерческого препарата 5-хлор-2-нитро-4-трифторметилфениламина (CAS No.35375-74-7) (22,61 г, 94 ммоль) и VOCl_2 (42,06 г, 193 ммоль) с последующей обработкой 2 экв. ТФУ в CH_2Cl_2 по общей методике А (способ в). $t_{\text{пл.}}$ 113-115°C. МС (ISN): 339,1 [M-H]⁻ и 341 [M+2-H]⁻.

Общая методика Б

Получение трет-бутиловых эфиров 5-N-замещенной (2-нитрофенил)карбаминовой кислоты

трет-Бутиловый эфир (5-хлор или 5-фтор-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты

перемешивали с требуемым амином необязательно в ДМСО, ДМФА, ДМА, N-метилпирролидине или ТГФ и/или с DIPEA или Et_3N при температуре от 23 до 130°C до полного потребления хлорида или фторида по данным ТСХ. Затем реакционную смесь охлаждали до 23°C, выливая в ледяную воду, образовавшийся осадок отделяли фильтрованием, промывали водой и сушили в вакууме. Если осадок не образовывался, смесь экстрагировали EtOAc , промывали водой, соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и растворитель удаляли в вакууме, при этом получали неочищенный продукт, который, при необходимости, очищали хроматографией на колонке с силикагелем (элюент: гексан/ EtOAc), при этом получали указанное в заголовке очищенное соединение.

Пример B1

трет-Бутиловый эфир (5-морфолин-4-ил-2-нитро-4-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (1,83 г) желтого цвета из трет-бутилового эфира (5-фтор-2-нитро-4-трифторметилфенил)карбаминовой

кислоты (см. пример А1) (1,62 г, 5,0 ммоль) и морфолина (2,18 мл, 25,0 ммоль) в ДМСО (10 мл) при 23°C по общей методике Б. $t_{пл}$. 75°C. МС (ISN): 390 [M-H]⁻.

Пример Б2

трет-Бутиловый эфир (2-амино-5-тиоморфолин-4-ил-4-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (3,6 г) желтого цвета из трет-бутилового эфира (5-фтор-2-нитро-4-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты (см. пример А1) (2,9 г, 8,94 ммоль), Et₃N (5,6 мл, 40,23 ммоль) и тиоморфолина (2,6 мл, 26,82 ммоль) при перемешивании в ДМСО (36 мл) при 23°C по общей методике

Б. $t_{пл}$. 97-99°C. МС (ISN): 406,4 [M-H]⁻.

Пример Б3

трет-Бутиловый эфир (4-циано-5-морфолин-4-ил-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты
Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (5,01 г, 87%)

желтого цвета из трет-бутилового эфира (4-циано-5-фтор-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты (см. пример А10) (4,67 г, 16,6 ммоль) и морфолина (7,21 мл, 82,8 ммоль) в ДМСО (30 мл) при КТ по общей методике Б. МС (ISP): 349,4 [M+H]⁺.

Пример Б4

трет-Бутиловый эфир (4-циано-2-нитро-5-тиоморфолин-4-илфенил)карбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (2,20 г, 85%) светло-желтого цвета из трет-бутилового эфира (4-циано-5-фтор-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты (см. пример А10) (2,00 г, 7,11 ммоль) и тиоморфолина (3,38 мл, 35,6 ммоль) в ДМСО (30 мл) при КТ по общей методике В. МС (ISP): 363,1 [M-H]⁻.

Пример Б5

трет-Бутиловый эфир (5-метил-2-нитро-4-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты
К суспензии трет-бутилового эфира (5-хлор-2-нитро-4-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты (см. пример А11) (5,00 г, 14,7 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия в диоксане/воде (9:1; 50 мл) при КТ добавляли триметилбороксин (2,04 мл, 14,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 15 ч, фильтровали, упаривали и очищали хроматографией на колонке с силикагелем (элюент: гексан/этилацетат, 9:1), при этом получали твердое вещество светло-желтого цвета (3,25 г, 69%). МС (ISP): 319,2 [M-H]⁻.

Общая методика В

Получение трет-бутиловых эфиров 5-S-замещенной- (2-нитрофенил)карбаминовой кислоты

К раствору тиола (2,2 ммоль) в ДМФА добавляли раствор NaOMe (5,4 М раствор в MeOH, 0,41 мл, 2,2 ммоль), а затем трет-бутиловый эфир (5-хлор- или -фтор-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты (2,0 ммоль) и перемешивали при 23°C до полного потребления хлорида или фторида по данным ТСХ. Реакционную смесь выливали в охлажденный льдом 5% раствор лимонной кислоты, экстрагировали EtOAc, промывали насыщенным раствором NaHCO₃, соевым раствором и сушили над MgSO₄. После удаления растворителя получали масло оранжевого цвета, которое очищали хроматографией на колонке с силикагелем (элюент: гексан/EtOAc), при этом получали

указанное в заголовке очищенное соединение.

Общая методика Г

Получение 5-О-замещенных 2-нитрофениламинов

К суспензии КОН (85%, 3,62-7,96 г, 55-121 ммоль) в ДМСО (50 мл) добавляли спирт (125-500 ммоль) и смесь перемешивали при 23°C до полного растворения КОН. Затем небольшими порциями добавляли 5-хлор- или 5-фтор-2-нитрофениламин (50 ммоль) и полученный прозрачный раствор темно-красного цвета перемешивали при 23-60°C до полного потребления хлорида или фторида по данным ТСХ. Затем смесь выливали в охлажденную льдом 1н. HCl или охлажденный льдом насыщенный раствор NH₄Cl,

образовавшийся осадок отделяли фильтрованием, промывали водой и сушили в вакууме. Если осадок не образовывался, смесь экстрагировали EtOAc, промывали 1н. HCl или насыщенным раствором NH₄Cl и соевым раствором и сушили над MgSO₄. После удаления растворителя получали твердое вещество темно-красного цвета, которое при необходимости очищали хроматографией на колонке с силикагелем (элюент: гексан/EtOAc), при этом получали указанное в заголовке очищенное соединение.

Пример Г1

5-(2-Метоксиэтокси)-2-нитро-4-пиррол-1-илфениламин

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (870 мг)

10 оранжевого цвета из 5-хлор-2-нитро-4-пиррол-1-илфениламина (см. пример Е3) (1,01 г, 4 ммоль), 2-метоксиэтанола (1,58 мл, 20 ммоль) и KOH (316 мг, 4,8 ммоль) в ДМСО (5 мл) по общей методике Д. $t_{пл}$. 115-118°C. МС (ISN): 276 [M-H]⁻.

Пример Г2

5-Метокси-2-нитро-4-пиррол-1-илфениламин

15 Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (5,88 г) оранжевого цвета из 5-хлор-2-нитро-4-пиррол-1-илфениламина (см. пример Е3) (5,94 г, 25 ммоль), метанола (25 мл) и KOH (1,98 г, 30 ммоль) в ДМСО (25 мл) по общей методике Д. МС (ISP): 234 [M+H]⁺.

Пример Г3

20 5-Метокси-2-нитро-4-трифторметилфениламин

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (4,18 г) желтого цвета из 5-хлор-2-нитро-4-трифторметилфениламина (CAS No.35375-74-7) (4,61 г, 19,2 ммоль), KOH (2,78 г, 42,2 ммоль) в MeOH (20 мл) и ДМСО (40 мл) по общей методике Д. $t_{пл}$. 56°C. МС (ISN): 235 [M-H]⁻.

25 Пример Г4

5-Этокси-2-нитро-4-трифторметилфениламин

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (4,20 г) желтого цвета из 5-хлор-2-нитро-4-трифторметилфениламина (CAS No.35375-74-7) (7,06 г, 29,3 ммоль), KOH (4,26 г, 64,6 ммоль) в EtOH (30 мл) и ДМСО (60 мл) по общей методике Д. $t_{пл}$. 95°C. МС (ISN): 249 [M-H]⁻.

Общая методика Д

Получение 2-нитро-5-пиррол-1-илфениламинов

Способ а

35 Раствор 5-хлор- или 5-фтор-2-нитрофениламина (10 ммоль), пиррола (40 ммоль) и KOH (85 мас.%, 990 мг, 15 ммоль) в ДМСО (8,6 мл) перемешивали при 80°C в атмосфере аргона до полного потребления хлорида или фторида по данным ТСХ (см. J. Med. Chem. 37, 467 (1994)). Затем смесь выливали в охлажденную льдом 1н. HCl или охлажденный льдом насыщенный раствор NH₄Cl, образовавшийся осадок отделяли фильтрованием, промывали водой и сушили в вакууме. Если осадок не образовывался, смесь экстрагировали EtOAc, промывали 1н. HCl или насыщенным раствором NH₄Cl и соевым раствором, сушили над MgSO₄. После удаления растворителя получали твердое вещество темно-красного цвета, которое при необходимости очищали хроматографией на колонке с силикагелем (элюент: гексан/EtOAc), при этом получали указанное в заголовке очищенное соединение.

45 Способ б

К раствору пиррола (10 мл) в сухом ДМФА (20 мл) при 0°C тремя порциями добавляли NaN (60% суспензия в минеральном масле, 480 мг, 12 ммоль), а затем 5-хлор- или 5-фтор-2-нитроанилин (10 ммоль). Смесь нагревали до 150°C в атмосфере аргона до полного потребления хлорида или фторида по данным ТСХ (см. J. Med. Chem. 35, 4455 (1992)). Смесь выливали в охлажденную льдом 1н. HCl или охлажденный льдом насыщенный раствор NH₄Cl, образовавшийся осадок отделяли фильтрованием, промывали водой и сушили в вакууме. Если осадок не образовывался, смесь экстрагировали EtOAc, промывали 1н. HCl или насыщенным раствором NH₄Cl и соевым раствором, сушили над

MgSO₄. После удаления растворителя получали твердое вещество темно-красного цвета, которое при необходимости очищали хроматографией на колонке с силикагелем (элюент: гексан/EtOAc), при этом получали указанное в заголовке очищенное соединение.

Пример Д1

5 2-Нитро-5-пиррол-1-илфениламин

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (1,52 г) коричневого цвета из 5-хлор-2-нитроанилина (1,73 г, 10 ммоль), пиррола (2,8 мл, 40 ммоль) и KOH (85%, 990 мг, 15 ммоль) в ДМСО (8,6 мл) при 80°C в течение 24 ч по общей методике Д (способ а). $t_{пл.} > 250^\circ\text{C}$ (разл.). МС (EI): 203 [M⁺].

10 Пример Д2

1-(3-Амино-4-нитрофенил)-4-(2-хлорфенил)-1Н-пиррол-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (218 мг) желто-коричневого цвета из 5-хлор-2-нитроанилина, 4-(орто-хлорфенил)пиррол-3-карбонитрила (CAS No.74738-15-1) и NaN в ДМФА при 150°C в течение 3 ч по общей методике Д (способ б). $t_{пл.}$ 267-270°C (разл.). МС (ISN): 337 [M-H]⁻ и 339 [M+2-H]⁻.

15 Пример Д3

1-(3-Амино-4-нитрофенил)-4-фенил-1Н-пиррол-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (168 мг) темно-красного цвета из 5-хлор-2-нитроанилина, 4-фенилпиррол-3-карбонитрила (CAS NO.40167-37-1) и NaN в ДМФА при 150°C в течение 3 ч по общей методике Д (способ б). $t_{пл.}$ 193-194°C. МС (ISN): 303 [M-H]⁻.

Общая методика Е

Получение 2-нитро-4-(пиррол-1-ил)фениламинов или N-[5-(пиррол-1-ил)-2-нитрофенил]ацетамидов конденсацией 2-нитро-1,4-фенилендиаминов или N-[5-амино-2-нитрофенил]ацетамидов и 2,5-диметокситетрагидрофуранов (см. J. Heterocycl. Chem. 25, 1003-1005 (1988))

Смесь 2-нитро-1,4-фенилендиамина или N-[5-амино-2-нитрофенил]ацетамида (25 ммоль), 2,5-диметокситетрагидрофурана (26-32,5 ммоль) в AcOH (7-150 мл) перемешивали при 60-120°C до полного потребления амина по данным ТСХ. После охлаждения до 23°C смесь выливали в солевой раствор (500 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (300 мл) и сушили над MgSO₄. После удаления растворителя получали остаток коричневого цвета, который очищали хроматографией на колонке с силикагелем (элюент: циклогексан/EtOAc), при этом получали указанное в заголовке соединение.

Гидролиз в кислотных или основных условиях для получения 2-нитро-5-(пиррол-1-ил)фениламинов из N-[5-(пиррол-1-ил)-2-нитрофенил]ацетамидов описаны в отдельных примерах.

Пример Е1

40 2-Нитро-4-пиррол-1-илфениламин

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (13,5 г) красного цвета из 2-нитро-1,4-фенилендиамина (20 г, 131 ммоль), 2,5-диметокситетрагидрофурана (18,3 мл, 135 ммоль) в HOAc (37 мл) при 95°C в течение 3 ч по общей методике Е. МС (EI): 203 [M⁺].

45 Пример Е2

4-Иод-2-нитро-5-пиррол-1-илфениламин

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (221 мг) желтого цвета из N-(5-амино-4-иод-2-нитрофенил)ацетамида (228 мг, 0,71 ммоль), полученного из коммерческого препарата 5-хлор-2-нитроанилина по следующей последовательности реакций:

I) иодирование монохлоридом иода в AcOH и AcONa по методике, описанной в статье Wilson J. Gerald, Hunt Frederick C., Aust. J. Chem. 36, 2317-25 (1983);

II) нуклеофильное замещение в ароматическом ядре в присутствии NaN₃ в ДМСО при

80 °C в течение 15 ч;

III) ацетилирование AcCl в AcOH при 120°C в течение 2 ч по описанной в Eur. J. Med. Chem. 23, 553 (1988);

IV) восстановление по Штаудингеру в присутствии $\text{PPh}_3/\text{H}_2\text{O}$ в ТГФ при 23°C в течение 1 ч.

N-(5-Амино-4-иод-2-нитрофенил)ацетамид (228 мг, 0,71 ммоль) и 2,5-диметокситетрагидрофурана (0,14 мл, 1,08 ммоль) перемешивали в AcOH (10 мл) при 95°C в течение 2 ч по общей методике Е. Деацетилирование полученного материала (371 мг, 1,0 ммоль) осуществляли при перемешивании в присутствии 1н. NaOH (2,0 мл, 2,0 ммоль) в ТГФ (3,4 мл) при 60°C в течение 21 ч. При этом получали твердое вещество желтого цвета (312 мг). $t_{\text{пл.}}$ 150°C. МС (ISN): 328 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Пример Е3

5-Хлор-2-нитро-4-пиррол-1-илфениламин

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (4,10 г) красного цвета из 5-хлор-2-нитро-1,4-фенилендиамин [CAS No.26196-45-2] (4,69 г, 25 ммоль), 2,5-диметокситетрагидрофурана (4,2 мл, 32,5 ммоль) в AcOH (150 мл) при 95°C в течение 2 ч по общей методике Е. МС (ISN): 236 $[\text{M}]^+$ и 238 $[\text{M}+2-\text{H}]^-$.

Пример Е4

1-(3-Амино-4-нитрофенил)-1Н-пиррол-3-карбальдегид

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (80 мг) оранжево-коричневого цвета из 4-нитро-3-фенилендиамин и 2,5-диметокси-3-тетрагидрофуранкарбоксальдегида (CAS No.50634-05-4) в AcOH/толуоле при 95°C в течение 3 ч по общей методике Е. МС (EI): 231 $[\text{M}]^+$.

Пример Е5

[1-(3-Амино-4-нитрофенил)-1Н-пиррол-3-ил]метанол

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (20 мг) коричневого цвета из 1-(3-амино-4-нитрофенил)-1Н-пиррол-3-карбальдегида (см. пример Е4) восстановлением 2 экв. NaBH_4 в EtOH при 23°C в течение 30 мин. МС (EI): 233 $[\text{M}]^+$.

Пример Е6

2-Нитро-5-(3-фенилпиррол-1-ил)фениламин

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (414 мг) коричневого цвета из N-(5-амино-2-нитрофенил)ацетамида, полученного из коммерческого препарата 5-хлор-2-нитроанилина по следующей последовательности реакций:

I) нуклеофильное замещение ароматического ядра в присутствии NaN_3 в ДМСО при 80 °C в течение 15 ч;

II) ацетилирование при использовании AcCl в AcOH при 120°C в течение 2 ч по методике, описанной в Eur. J. Med. Chem. 23, 553 (1988);

III) восстановление по Штаудингеру в присутствии $\text{PPh}_3/\text{H}_2\text{O}$ в ТГФ при 23°C в течение 1 ч.

N-(5-Амино-2-нитрофенил)ацетамид и 2,5-диметокси-3-фенилтетрагидрофуран (CAS No.207119-66-2) перемешивали в AcOH при 60°C в течение 2 сут. по общей методике Е. Деацетилирование полученного материала (371 мг, 1,0 ммоль) осуществляли при перемешивании в присутствии 25% HCl в ТГФ при 80°C в течение 90 мин, при этом получали твердое вещество (179 мг) коричневого цвета. МС (ISN): 278 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Пример Е7

5-(3-Метоксиметилпиррол-1-ил)-2-нитрофениламин

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (86 мг) светло-желтого цвета из N-(5-амино-2-нитрофенил)ацетамида, полученного из коммерческого препарата 5-хлор-2-нитроанилина, как описано в примере Е6, и 2,5-диметокси-3-метоксиметилтетрагидрофурана, полученного из (2,5-диметокситетрагидрофуран-3-ил)метанола (CAS No.207119-66-2) метилированием в присутствии 2,1 экв. NaH (95%) и 5,5 экв. MeI в Et₂O при 0°C в течение 2 ч.

N-(5-Амино-2-нитрофенил)ацетамид нагревали в AcOH при 60°C в течение 18 ч по общей методике Е. Деацетилирование полученного материала осуществляли при перемешивании в смеси с 2 экв. 2н. NaOH в 1,4-диоксане при 60°C в течение 2 ч, при этом получали твердое вещество желтого цвета (69 мг). МС (ISN): 246 [M-H]⁻.

Пример Е8

5-(2-Метоксиметилпиррол-1-ил)-2-нитрофениламин

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (620 мг) светло-коричневого цвета из N-(5-амино-2-нитрофенил)ацетамида, полученного из коммерческого препарата 5-хлор-2-нитроанилина, как описано в примере Е6, и 2,5-диметокси-2-метоксиметилтетрагидрофурана (CAS No.98560-90-8).

N-(5-Амино-2-нитрофенил)ацетамид нагревали в AcOH при 60°C в течение 2 ч по общей методике Е. Деацетилирование полученного материала осуществляли при перемешивании в смеси с 2 экв. 2н. NaOH в 1,4-диоксане при 60°C в течение 21 ч, при этом получали твердое вещество (511 мг) желтого цвета. МС (ISN): 246 [M-H]⁻.

Пример Е9

Метилвый эфир 1-(3-амино-4-нитрофенил)-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (757 мг) светло-желтого цвета из N-(5-амино-2-нитрофенил)ацетамида, полученного из коммерческого препарата 5-хлор-2-нитроанилина, как описано в примере Е6, и метилового эфира 2,5-диметокситетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (CAS No.39658-49-6) в AcOH при 60°C в течение 2 ч по общей методике Е. Деацетилирование полученного материала осуществляли при перемешивании в смеси с 10 экв. NaOMe в MeOH при 23°C в течение 1 ч, при этом получали твердое вещество желтого цвета (594 мг). t_{пл.} 156-158°C. МС (ISN): 260 [M-H]⁻.

Общая методика Ж

Получение трет-бутиловых эфиров (5-гидрокси-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты деаллилизированием трет-бутиловых эфиров (5-аллилокси-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты

Способ а

Смесь трет-бутилового эфира (5-аллилокси-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты, (PPh₃)₃RhCl (5 мол.%) и DABCO (20 мол.%) в EtOH кипятили с обратным холодильником в течение 2,5 ч, как описано в J. Org. Chem. 38, 3224, (1973). Затем добавляли 5% раствор лимонной кислоты, перемешивали при 23°C в течение 15 мин, экстрагировали EtOAc, промывали солевым раствором и сушили над MgSO₄. После удаления растворителя получали твердое вещество оранжевого цвета, которое очищали хроматографией на колонке с силикагелем (элюент: гексан/EtOAc), при этом получали указанное в заголовке соединение.

Способ б.

Данный способ используется также для деаллилирования аллиловых эфиров.

Смесь трет-бутилового или аллилового эфира (5-аллилокси-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты (10 ммоль) и (PPh₃)₄Pd (116 мг, 1 мол.%) в ТГФ (50 мл) дегазировали в течение 10 мин. Затем добавляли морфолин (8,71 мл, 100 ммоль) и смесь перемешивали при температуре от 0 до 23°C до полного потребления аллилпроизводного по данным ТСХ (для полного превращения можно добавить дополнительное количество (PPh₃)₄Pd порциями по 0,5 мол.% с интервалом 24 ч). Затем смесь разбавляли EtOAc, промывали 5% раствором лимонной кислоты или 1М HCl и солевым раствором и сушили над MgSO₄. После удаления растворителя в вакууме получали твердое вещество, которое при необходимости очищали хроматографией на колонке с силикагелем (элюент: гексан/EtOAc), при этом получали указанное в заголовке соединение.

Общая методика З

Получение трет-бутиловых эфиров 5-О-замещенной (2-нитрофенил)карбаминовой

кислоты из трет-бутиловых эфиров (5-гидрокси-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты

Смесь трет-бутилового эфира (5-гидрокси-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты (10 ммоль), KHCO_3 (1,30 г, 13 ммоль) и соответствующего алкилирующего реагента (20 ммоль) перемешивали в ДМФА (20 мл) при температуре от 23 до 60°C до полного
 5 потребления исходного соединения по данным ТСХ. Смесь разбавляли EtOAc, затем обрабатывали 5% раствором лимонной кислоты, насыщенным раствором NaHCO_3 и соевым раствором, сушили над MgSO_4 . После удаления растворителя получали неочищенный материал, который очищали хроматографией на колонке с силикагелем (элюент: гексан/EtOAc), при этом получали указанное в заголовке соединение.

10 Общая методика И

Получение метиловых эфиров (5-трет-бутоксикарбониламино-4-нитрофенил)уксусной кислоты и трет-бутиловых эфиров (5-цианометил-4-иод-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты

Стадия а

15 Нуклеофильное замещение в ароматическом ядре с использованием малоновых эфиров
 К раствору KOBut (0,56 г, 5,02 ммоль) в ДМСО (3 мл) добавляли диметилмалонат (0,58 мл, 5,02 ммоль) или этиловый эфир цианоуксусной кислоты (0,54 мл, 5,02 ммоль), а затем трет-бутиловый эфир (5-хлор- или 5-фтор-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты (2,51 ммоль) и полученный прозрачный раствор темно-красного цвета перемешивали при 100°C
 20 до полного потребления хлорида или фторида по данным ТСХ (см. Org. Prep. Proc. Int. 22, 636-638 (1990)). Смесь выливали в охлажденный льдом 5% раствор лимонной кислоты (100 мл), экстрагировали EtOAc (2×100 мл), экстракт промывали соевым раствором и сушили над MgSO_4 . После удаления растворителя получали масло желтого цвета, которое очищали хроматографией на колонке с силикагелем (элюент: гексан/EtOAc), при этом
 25 получали указанное в заголовке очищенное соединение в виде смолы желтого цвета.

Стадия б

Декарбоксилирование

Смесь указанного выше метилового эфира 2-(5-трет-бутоксикарбониламино-4-нитрофенил)малоновой кислоты (6,76 ммоль), LiCl (573 мг, 13,52 ммоль) и H_2O (0,122 мл, 6,76 ммоль) в ДМСО (46 мл) перемешивали при температуре от 100 до 120°C до полного
 30 декарбоксилирования по данным ТСХ (см. Synthesis 51 (1993)). Смесь выливали в охлажденную льдом воду, дважды экстрагировали EtOAc, экстракт промывали соевым раствором и сушили над MgSO_4 . После удаления растворителя получали масло желтого цвета, которое очищали хроматографией на колонке с силикагелем (элюент:
 35 гексан/EtOAc), при этом получали указанное в заголовке очищенное соединение в виде твердого вещества желтого цвета.

Общая методика К

Получение трет-бутиловых эфиров (2-аминофенил)карбаминовой кислоты
 восстановлением трет-бутиловых эфиров (2-нитрофенил)карбаминовой кислоты

40 Способ а

Каталитическое гидрирование

Смесь нитропроизводного (1,0 ммоль) в MeOH или EtOH и ТГФ (1:1, приблизительно 20 мл) и 5-10% палладия на угле (20 мг) или никеля Ренея (20 мг) интенсивно перемешивали при 23°C в атмосфере водорода до полного превращения исходного соединения по
 45 данным ТСХ. Катализатор отделяли фильтрованием, тщательно промывали MeOH или EtOH и ТГФ (1:1), растворитель удаляли в вакууме, при этом получали указанное в заголовке соединение, которое использовали без дополнительной очистки.

Способ б

Восстановление в присутствии $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

50 Смесь нитропроизводного (1,0 ммоль) и $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5,0 ммоль) перемешивали в EtOH (30 мл) при 70-80°C или в другом варианте в пиридине (3 мл) и ДМФА (12 мл) при 23°C в атмосфере аргона до полного превращения исходного соединения по данным ТСХ (см. Tetr. Lett. 25, 839 (1984)). Затем добавляли насыщенный раствор NaHCO_3 до pH 8 и

экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором и сушили над Na₂SO₄. После удаления растворителя получали твердое вещество желтого цвета, которое при необходимости очищали хроматографией на колонке с силикагелем.

5 Способ в

Восстановление в присутствии Zn и NH₄Cl

К смеси нитропроизводного (1,0 ммоль) в EtOH/ТГФ/насыщенный раствор NH₄Cl (1:1: 1, 30 мл) добавляли цинковую пыль (3,0 ммоль) и смесь перемешивали при 70°C в атмосфере аргона до полного превращения исходного соединения по данным ТСХ.

10 Обработку водой проводили, как описано в способе б.

Способ г

Восстановление в присутствии Fe и HOAc

К смеси нитропроизводного (1,0 ммоль) в ТГФ/H₂O (4:1, 10-50 мл) добавляли порошок Fe (6,0 ммоль), AcOH (10-12 капель) и смесь перемешивали при 70°C в атмосфере аргона до полного превращения исходного соединения по данным ТСХ. Обработку водой проводили, как описано в способе б.

15 Пример К1

трет-Бутиловый эфир (2-амино-5-морфолин-4-ил-4-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты

20 Указанное в заголовке соединение получали в виде аморфного вещества (1,72 г) красного цвета из трет-бутилового эфира (5-морфолин-4-ил-2-нитро-4-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты (см. пример Б1) гидрированием в присутствии 10% Pd/C по общей методике К (способ а). МС (ISP): 362 [M+H]⁺.

Пример К2

25 трет-Бутиловый эфир (2-амино-4-пиррол-1-илфенил)карбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (9,06 г) белого цвета из трет-бутилового эфира (2-нитро-4-пиррол-1-илфенил)карбаминовой кислоты (см. пример А2) гидрированием в присутствии 5% Pd/C по общей методике К (способ а). МС (ISP): 274 [M+H]⁺.

30 Пример К3

трет-Бутиловый эфир [2-амино-5-(2-метоксиэтокси)-4-пиррол-1-илфенил]карбаминовой кислоты

35 Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (196 мг) оранжевого цвета из трет-бутилового эфира [5-(2-метоксиэтокси)-2-нитро-4-пиррол-1-илфенил]карбаминовой кислоты (см. пример А3) гидрированием в присутствии никеля Реня по общей методике К (способ а), t_{пл.} 117-119°C. МС (ISP): 348 [M+H]⁺.

Пример К4

трет-Бутиловый эфир (2-амино-5-метокси-4-пиррол-1-илфенил)карбаминовой кислоты

40 Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (4,1 г) светло-розового цвета из трет-бутилового эфира (5-метокси-2-нитро-4-пиррол-1-илфенил)карбаминовой кислоты (см. пример А4) (5,52 г, 16,6 ммоль) гидрированием в присутствии 10% Pd/C по общей методике К (способ а). t_{пл.} 134°C. МС (ISP): 304 [M+H]⁺.

Пример К5

45 трет-Бутиловый эфир [2-амино-4-(2-трет-бутилпиррол-1-ил)-5-метоксифенил]карбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали в виде смолы (110 мг) светло-коричневого цвета из трет-бутилового эфира [4-(2-трет-бутилпиррол-1-ил)-(5-метокси-2-нитрофенил)]карбаминовой кислоты (см. пример А5) (513 мг, 1,32 ммоль) гидрированием в присутствии 10% Pd/C по общей методике К (способ а). МС (ISP): 360 [M+H]⁺.

50 Пример К6

трет-Бутиловый эфир (2-амино-5-цианометил-4-иодфенил)карбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (391 мг) желтого

цвета из трет-бутилового эфира (5-морфолин-4-ил-2-нитро-4-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты (см. пример Б1) (1,33 г, 3,3 ммоль) восстановлением в присутствии $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ по общей методике К (способ б), $t_{\text{пл.}}$ 152-154°C. МС (EI): 373 $[\text{M}]^+$.

5 Пример К7

трет-Бутиловый эфир (2-амино-5-тиоморфолин-4-ил-4-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (978 мг) желтого цвета из трет-бутилового эфира (2-нитро-5-тиоморфолин-4-ил-4-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты (см. пример Б2) (1,2 г, 2,95 ммоль) восстановлением в присутствии $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ по общей методике К (способ б), $t_{\text{пл.}}$ 117-119°C. МС (ISP): 378,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Пример К8

трет-Бутиловый эфир [2-амино-5-(1,1-диоксо-1H-6-тиоморфолин-4-ил)-4-трифторметилфенил]карбаминовой кислоты

Исходное соединение, трет-бутиловый эфир [5-(1,1-диоксо-1H-6-тиоморфолин-4-ил)-2-нитро-4-трифторметилфенил]карбаминовой кислоты получали окислением трет-бутилового эфира (2-амино-5-тиоморфолин-4-ил-4-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты (см. пример Б2) (2,4 г, 5,89 ммоль) в присутствии 0,3М раствора молибдата аммония (1,8 мл) и 30% H_2O_2 (13,6 мл) в ацетоне (14,7 мл) и H_2O (5,9 мл) при температуре от 0 до 23°C в течение 1 ч. Полученное соединение (трет-бутиловый эфир указанной карбаминовой кислоты) (2,4 г, 5,46 ммоль) восстанавливали в присутствии $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ по общей методике К (способ б), при этом получали указанное в заголовке соединение (2,15 г) в виде твердого вещества (2,15 г) желтого цвета. $t_{\text{пл.}}$ 161-164°C. МС (ISP): 410,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 Пример К9

трет-Бутиловый эфир (2-амино-5-метокси-4-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты
Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (5,36 г) желтого цвета из трет-бутилового эфира (5-метокси-2-нитро-4-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты (см. пример А7) (5,79 г, 17,2 ммоль) гидрированием в присутствии 10% Pd/C по общей методике К (способ а). $t_{\text{пл.}}$ 125°C. МС (ISP): 307 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30 Пример К10

трет-Бутиловый эфир (2-амино-5-фтор-4-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты
Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (2,93 г) желтого цвета из трет-бутилового эфира (5-фтор-2-нитро-4-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты (см. пример А8) (3,34 г, 10,3 ммоль) гидрированием в присутствии 10% Pd/C по общей методике К (способ а), $t_{\text{пл.}}$ 107-109°C. МС (ISP): 295 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

35 Пример К11

трет-Бутиловый эфир (2-амино-5-этокси-4-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты
Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (3,84 г) желтого цвета из трет-бутилового эфира (5-этокси-2-нитро-4-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты (см. пример А9) (5,52 г, 15,8 ммоль) гидрированием в присутствии 10% Pd/C по общей методике К (способ а). $t_{\text{пл.}}$ 53°C. МС (ISP): 321 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40 Пример К12

трет-Бутиловый эфир (2-амино-4-циано-5-морфолин-4-илфенил)карбаминовой кислоты
Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (4,18 г, 91%) розового цвета из трет-бутилового эфира (4-циано-5-морфолин-4-ил-2-нитрофенил)карбаминовой кислоты (см. пример Б3) (5,01 г, 14,4 ммоль) восстановлением в присутствии $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ по общей методике К (способ б), $t_{\text{пл.}}$ 153°C. МС (ISP): 319,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

50 Пример К13

трет-Бутиловый эфир (2-амино-4-циано-5-тиоморфолин-4-илфенил)карбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (1,83 г, 96%) грязно-белого цвета из трет-бутилового эфира (4-циано-2-нитро-5-тиоморфолин-4-илфенил)карбаминовой кислоты (см. пример Б4) (2,08 г, 5,71 ммоль) восстановлением в присутствии $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ по общей методике К (способ б). $t_{\text{пл.}}$ 169°C. МС (ISP): 335,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример К14

трет-Бутиловый эфир (2-амино-5-хлор-4-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты
Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (3,13 г, 49%) желтого цвета из трет-бутилового эфира (5-хлор-2-нитро-4-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты (см. пример А11) (7,00 г, 20,5 ммоль)

восстановлением в присутствии $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ по общей методике К (способ б), $t_{\text{пл.}}$ 170°C. МС (ISP): 309,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример К 15

трет-Бутиловый эфир (2-амино-5-метил-4-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты
Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (3,0 г, 97%) светло-серого цвета из трет-бутилового эфира (5-метил-2-нитро-4-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты (см. пример Б5) (3,40 г, 10,6 ммоль) гидрированием в присутствии 10% Pd/C по общей методике К (способ а). $t_{\text{пл.}}$ 174°C. МС (ISP): 291,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Следующие примеры относятся к получению этилового или трет-бутилового эфира 3-арил-3-оксопропионовой кислоты (общей формулы IVa), которые используются в качестве основных фрагментов в синтезе конечных соединений (схема Л).

Общая методика Л

Способ а

Получение этилового или трет-бутилового эфира 3-арил-3-оксопропионовой кислоты
Этиловый или трет-бутиловый эфир 3-арил-3-оксопропионовой кислоты получали из хлорангидридов ароматических кислот и калиевой соли этилового или трет-бутилового эфира малоновой кислоты (CAS-No.6148-64-7 и 75486-33-8) в присутствии Et_3N и MgCl_2 в CH_3CN при температуре от 0 до 23°C по методике, описанной в Synthesis, 290 (1993).

Свободную арилкарбоновую кислоту предварительно (перед взаимодействием с солью малоновой кислоты) активировали обработкой этилхлорформиатом и Et_3N в ТГФ/ CH_3CN при 0°C.

Способ б

Получение трет-бутилового эфира 3-арил-3-оксопропионовой кислоты

В другом варианте трет-бутиловый эфир 3-арил-3-оксопропионовой кислоты получали из метиловых или этиловых эфиров ароматических кислот при обработке трет-бутилацетатом лития (полученным при взаимодействии трет-бутилового эфира уксусной кислоты с диизопропиламидом лития в ТГФ при -78°C) в присутствии трет-бутоксид лития по методике, описанной в Synthesis, 45 (1985). Примесь исходного сложного эфира в конечном продукте удаляют селективным гидролизом в присутствии LiOH в ТГФ/ $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ при 23°C.

Способ в

Получение 3-арил-3-оксопропионовых кислот

3-Арил-3-оксопропионовые кислоты получали из хлорангидридов ароматических кислот и бис(триметилсилил)малоната в присутствии Et_3N и LiBr в CH_3CN при 0°C, как описано в Synth. Commun., 15, 1039 (1985) (способ в1) или в присутствии $n\text{-BuLi}$ в эфире при температуре от -60 до 0°C, как описано в Synthesis, 787 (1979) (способ в2).

Пример Л1

Этиловый эфир 3-оксо-3-(3-[1,2,3]триазол-1-илфенил)пропионовой кислоты
Исходное соединение, 3-[1,2,3]триазол-1-илбензойную кислоту, получали из метилового эфира 3-азидобензойной кислоты (CAS-NO.93066-93-4) при кипячении с обратным холодильником в триметилсилилацетиле и последующем омылении водным NaOH при кипячении с обратным холодильником в EtOH. Полученную указанную кислоту

активировали этилформиатом/ Et_3N и обрабатывали калиевой солью этилового эфира малоновой кислоты в присутствии Et_3N и MgCl_2 в CH_3CN по общей методике Л (способ а). Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (2,22 г) светло-желтого цвета. $t_{\text{пл.}}$ 72-74°C. МС (EI): 259 [M]⁺.

5 Пример Л2

трет-Бутиловый эфир 3-(3-цианопенил)-3-оксопропионовой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали в виде полутвердого маслообразного вещества светло-коричневого цвета из метилового эфира 3-цианобензойной кислоты (CAS-NO.13531-48-1) при обработке трет-бутилацетатом лития по общей методике Л (способ б).

10 МС (EI): 245 [M]⁺.

Пример Л3

трет-Бутиловый эфир 3-(2-цианопиридин-4-ил)-3-оксопропионовой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (7,70 г) светло-коричневого цвета из этилового эфира 2-цианоизоникотиновой кислоты (CAS-No.58481-14-4) при обработке трет-бутилацетатом лития по общей методике Л (способ б). МС (ISN):

15 245 [M-H]⁻.

Пример Л4

трет-Бутиловый эфир 3-[3-(3-метилизоксазол-5-ил)фенил]-3-оксопропионовой кислоты

Исходное соединение, этиловый эфир 3-(3-метилизоксазол-5-ил)бензойной кислоты, получали при взаимодействии этилового эфира 3-этинилбензойной кислоты (CAS-No.178742-95-5) со смесью NCS, ацетальдоксида, Et_3N и каталитического количества пиридина в CHCl_3 при 50°C по методике, описанной в Tetrahedron 40, 2985-2988 (1984).

Полученный эфир указанной бензойной кислоты обрабатывали трет-бутилацетатом лития по общей методике Л (способ б). Указанное в заголовке соединение получали в виде 25 твердого вещества (2,54 г) желтого цвета. $t_{\text{пл.}}$ 50-56°C. МС (ISP): 302 [M+H]⁺.

Пример Л5

трет-Бутиловый эфир (RS)-3-оксо-3-{3-[5-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)[1,2,3] триазол-1-ил]фенил}пропионовой кислоты

Исходное соединение, метиловый эфир (RS)-3-[5-(тетрагидропиран-2-илоксиметил) [1,2,3]триазол-1-ил]бензойной кислоты, получали по следующей последовательности 30 реакций:

I) метиловый эфир 3-азидобензойной кислоты (Cas No. 93066-93-4) (15,55 г, 88 ммоль) и (RS)-трет-бутилдиметил-[3-(тетрагидропиран-2-илокси)проп-1-инил]силан (CAS- 35 No.135294-85-8) (33,50 г, 132 ммоль) нагревали при 60°C в течение 10 сут.;

II) полученный материал (48,2 г, приблизительно 88 ммоль) перемешивали в TBAF (300 мл, 1M раствор в ТГФ) при 70°C в течение 6 сут. и затем кипятили с обратным 40 холодильником в 1н. HCl (400 мл) в течение 2 ч;

III) полученный материал (16,15 г, 74 ммоль) перемешивали в MeOH (400 мл) и конц. H_2SO_4 (30 мл) при 23°C в течение 11 сут.;

40 IV) часть полученного продукта (4,60 г, 19,7 ммоль) вводили в реакцию с 3,4-дигидро-2Н-пираном (2,67 мл, 29,5 ммоль) и каталитическим количеством пара-TsOH. H_2O в ДХМ (38 мл) при 23°C в течение 20 ч.

Полученный метиловый эфир указанной бензойной кислоты (6,20 г, 19,5 ммоль) 45 обрабатывали трет-бутилацетатом лития по общей методике Л (способ б). Указанное в заголовке соединение получали в виде масла (8,47 г) желтого цвета МС (ISP): 402 [M+H]⁺.

Пример Л6

трет-Бутиловый эфир 3-[2-(3-метилизоксазол-5-ил)пиридин-4-ил]-3-оксопропионовой кислоты

50 Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (5,17 г) коричневого цвета из метилового эфира 2-(3-метилизоксазол-5-ил)изоникотиновой кислоты, полученного по следующей последовательности реакций:

I) взаимодействие метилового эфира 2-иодизоникотиновой кислоты (CAS-No.134579-47-

8) с триметилсилилацетиленом по общей методике 3;

II) десилилирование реакционной смеси каталитическим количеством K_2CO_3 в MeOH при 0°C в течение 4 ч;

III) циклоприсоединение в присутствии смеси NCS, ацетальдоксима, Et_3N и каталитического количества пиридина в $CHCl_3$ при 50°C по методике, описанной в Tetrahedron 40, 2985-2988 (1984).

Метилловый эфир 2-(3-метилизоксазол-5-ил)изоникотиновой кислоты обрабатывали трет-бутилацетатом лития по общей методике Л (способ б). $t_{пл}$ 59-67°C. МС (EI): 302 [M]⁺.

Пример Л7

трет-Бутиловый эфир 3-[3-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)фенил]-3-оксопропионовой кислоты
Указанное в заголовке соединение получали в виде масла (5,96 г) желтого цвета из метилового эфира 3-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)бензойной кислоты, полученного по следующей последовательности операций:

I) взаимодействие 1-(3-бромфенил)-3-диметиламинопропенона (CAS-No.163852-04-8) с метилгидразином в EtOH при 23°C в течение 2,5 сут.;

II) хроматографическое разделение полученных изомеров;

III) обработка очищенного изомера $n-BuLi$ в ТГФ при -78°C в течение 1 ч, остановка реакции в потоке CO_2 и этерификация в присутствии MeOH и конц. H_2SO_4 при 23°C в течение 48 ч.

Метилловый эфир 3-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)бензойной кислоты обрабатывали трет-бутилацетатом лития по общей методике Л (способ б). МС (EI): 300 [M]⁺.

Пример Л8

трет-Бутиловый эфир 3-[3-(5-диметиламинометил[1,2,3]триазол-1-ил)фенил]-3-оксопропионовой кислоты

Исходное соединение, метилловый эфир 3-(5-диметиламинометил[1,2,3]триазол-1-ил)бензойной кислоты, получали из метилового эфира 3-азидобензойной кислоты по следующей схеме: стадии I)-III) проводили, как описано в примере Л5; полученный продукт обрабатывали $SOCl_2$ в ТГФ при температуре от 0 до 23°C в течение 1 ч, затем добавляли диметиламин (7,9 М раствор в H_2O) и перемешивали при температуре от 23 до 70°C в течение 1 ч.

Метилловый эфир указанной бензойной кислоты (2,14 г, 8,22 ммоль) обрабатывали трет-бутилацетатом лития по общей методике Л (способ б). Указанное в заголовке соединение получали в виде масла (2,90 г) желтого цвета. МС (ISP): 345 [M+H]⁺.

Пример Л9

трет-Бутиловый эфир 3-[3-(3-метоксиметилизоксазол-5-ил)фенил]-3-оксопропионовой кислоты

Исходное соединение, метилловый эфир 3-(3-метоксиметилизоксазол-5-ил)бензойной кислоты, получали при взаимодействии этилового эфира 3-этинилбензойной кислоты (CAS-No.178742-95-5) со смесью NCS, 2-метоксиацетальдоксима (CAS-No.71494-93-4), Et_3N и каталитического количества пиридина в $CHCl_3$ при 50°C по методике, описанной в Tetrahedron, 40, 2985-2988 (1984).

Метилловый эфир указанной бензойной кислоты обрабатывали трет-бутилацетатом лития по общей методике Л (способ б). Указанное в заголовке соединение получали в виде жидкости (1,548 г) светло-желтого цвета. МС (EI): 331 [M]⁺.

Пример Л10

трет-Бутиловый эфир (RS)-3-оксо-3-{3-[3-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)изоксазол-5-ил]фенил}пропионовой кислоты

Исходное соединение, метилловый эфир (RS)-3-[3-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)изоксазол-5-ил]бензойной кислоты, получали по следующей последовательности реакций:

I) этиловый эфир 4-(3-бромфенил)-2,4-диоксомасляной кислоты [CAS-No.151646-31-0] (7,55 г, 23 ммоль) и гидрохлорид гидроксиламина (4,74 г, 68 ммоль) кипятили с

обратным холодильником в EtOH в течение 1 ч;

II) полученный эфир (5,94 г, 20 ммоль) восстанавливали в присутствии LiAlH_4 (761 мг, 20 ммоль) в ТГФ при -10°C в течение 1 ч;

III) полученный спирт (4,90 г, 19 ммоль) вводили в реакцию с 3,4-дигидро-2Н-пираном и каталитическим количеством пара- $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ в ДХМ при 23°C в течение 20 ч;

IV) полученный эфир тетрагидропирана (5,24 г, 15 ммоль) обрабатывали $n\text{-BuLi}$ при -78°C в течение 45 мин с последующей обработкой в потоке CO_2 ;

V) полученную неочищенную кислоту перемешивали в MeOH (90 мл) и конц. H_2SO_4 (6,5 мл) при 50°C в течение 12 ч;

VI) полученный материал (2,01 г, 8,62 ммоль) вводили в реакцию с 3,4-дигидро-2Н-пираном (1,17 мл, 12,9 ммоль) и каталитическим количеством пара- $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ в ДХМ (17 мл) при 23°C в течение 5 ч.

Метилловый эфир указанной бензойной кислоты (2,44 г, 7,7 ммоль) обрабатывали трет-бутилацетатом лития по общей методике Л (способ б). Указанное в заголовке соединение получали в виде масла (3,06 г) желтого цвета. МС (ISP): 402 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример Л11

трет-Бутиловый эфир (RS)-3-оксо-3-{3-[5-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)изоксазол-3-ил]фенил}пропионовой кислоты

Исходное соединение, метилловый эфир (RS)-3-[5-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)изоксазол-3-ил]бензойной кислоты, получали из метилового эфира (Z)-3-(гидроксииминометил)бензойной кислоты (CAS-No.91186-80-0) при обработке NCS и каталитическим количеством пиридина в CHCl_3 и последующим добавлением (RS)-тетрагидро-2-(2-пропилилокси)-2Н-пирана и медленном добавлении Et_3N в CHCl_3 при 23°C .

Метилловый эфир указанной бензойной кислоты обрабатывали трет-бутилацетатом лития по общей методике Л (способ б). Указанное в заголовке соединение получали в виде масла (3,00 г) желтого цвета. МС (ISN): 400,5 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Пример Л 12

трет-Бутиловый эфир 3-оксо-3-(3-пиразол-1-илфенил)пропионовой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали в виде масла (5,00 г) желтого цвета из метилового эфира 3-пиразол-1-илбензойной кислоты (CAS-No.168618-35-7) при обработке трет-бутилацетатом лития по общей методике Л (способ б). МС (EI): 286 $[\text{M}]^+$.

Пример Л13

трет-Бутиловый эфир 3-оксо-3-(3-[1,2,3]триазол-1-илфенил)пропионовой кислоты

Исходное соединение, 3-[1,2,3]триазол-1-илбензойную кислоту, получали из метилового эфира 3-азидобензойной кислоты (CAS-No.93066-93-4) при кипячении с обратным холодильником в триметилсилилацетиле с последующим омылением водным NaOH при кипячении с обратным холодильником в EtOH.

Полученную 3-[1,2,3]триазол-1-илбензойную кислоту (10,0 г, 52,86 ммоль) с активировали обработкой этилхлорформиадом/ Et_3N и вводили в реакцию с калиевой солью моно-трет-бутилмалоната в присутствии Et_3N и MgCl_2 в CH_3CN по общей методике Л (способ а). Указанное в заголовке соединение получали в виде масла (11,55 г) оранжевого цвета. МС (ISP): 288 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример Л14

трет-Бутиловый эфир (RS)-3-оксо-3-{3-[5-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)[1,2,4]триазол-1-ил]фенил}пропионовой кислоты

Исходное соединение, метилловый эфир (RS)-3-[5-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)[1,2,4]триазол-1-ил]бензойной кислоты, получали по следующей последовательности реакций:

I) метилловый эфир 3-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)бензойной кислоты [CAS-No.167626-27-9] (39,4 г, 194 ммоль) нагревали в 36%-ном формальдегиде/воде (250 мл) в автоклаве при 150°C в течение 41 ч. Продукт кристаллизовали из воды и этилацетата/гексана (1:1), при этом получали твердое вещество светло-коричневого цвета (24,3 г, 54%), $t_{\text{пл.}}$ 164°C ;

II) полученный материал (24,3 г, 104 ммоль) вводили в реакцию с 3,4-дигидро-2Н-пираном (29,3 мл, 320 ммоль) и каталитическим количеством пара-TsOH.H₂O в дихлорметане (360 мл)/ТГФ (300 мл) при 23°C в течение 20 ч. Продукт очищали

5 получали масло светло-коричневого цвета.

Метилловый эфир указанной бензойной кислоты (16,6 г, 52,3 ммоль) обрабатывали трет-бутилацетатом лития по общей методике Л (способ б). Указанное в заголовке соединение

получали в виде масла (14,3 г, 68%) желтого цвета. МС (ISP): 400,4 [M-H]⁻.

Пример Л15

10 трет-Бутиловый эфир 3-оксо-3-(3-[1,2,4]триазол-1-илфенил)пропионовой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали в виде жидкости (2,41 г) оранжевого цвета из метилового эфира 3-[1,2,4]триазол-1-илбензойной кислоты (CAS-No.167626-27-9) при

обработке трет-бутилацетатом лития по общей методике Л (способ б). МС (EI): 287 [M]⁺.

Пример Л16

15 трет-Бутиловый эфир 3-(3-имидазол-1-илфенил)-3-оксопропионовой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали в виде масла оранжево-коричневого цвета из метилового эфира 3-(1Н-имидазол-1-ил)бензойной кислоты [полученного из 3-(1Н-имидазол-1-ил)бензойной кислоты (см. J. Med. Chem., 30,1342 (1987)) (CAS-No.108035-47-8) при кипячении с обратным холодильником в присутствии конц. H₂SO₄/MeOH] при

20 обработке трет-бутилацетатом лития по общей методике Л (способ б). МС (ISP): 287 [M+H]⁺.

Пример Л17

трет-Бутиловый эфир 3-оксо-[3-[(5-метилоксазол-4-ил)фенил]пропионовой кислоты

а) Метилловый эфир 3-(2-бромпропионил)бензойной кислоты

25 К раствору метилового эфира 3-пропионилбензойной кислоты (17,24 г) в 0,15 л диэтилового эфира при 20-30°C в течение 20 мин добавляли по каплям 4,6 мл брома. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин и упаривали в вакууме, при этом получали метилловый эфир 3-(2-бромпропионил)бензойной кислоты (25,5 г) в виде масла

30 желтого цвета.

б) Метилловый эфир 3-(5-метилоксазол-4-ил)бензойной кислоты

Смесь метилового эфира 3-(2-бромпропионил)бензойной кислоты (5,42 г) и 3,6 мл формамида нагревали при 130°C в течение 5 ч. Затем смесь охлаждали и распределяли между H₂O и AcOEt. Органический слой сушили над Na₂SO₄ и упаривали, остаток очищали

35 хроматографией на силикагеле (элюэнт: AcOEt/гексан, 1:4), при этом получали 1,8 г метилового эфира 3-[5-метилоксазол-4-ил]бензойной кислоты в виде твердого вещества белого цвета.

в) трет-Бутиловый эфир 3-[(5-метилоксазол-4-ил)фенил]-3-оксопропионовой кислоты
Метилловый эфир 3-(5-метилоксазол-4-ил)бензойной кислоты обрабатывали трет-

40 бутилацетатом лития по общей методике Л (метод б), при этом получали трет-бутиловый эфир 3-[(5-метилоксазол-4-ил)фенил]-3-оксопропионовой кислоты в виде масла светло-

желтого цвета.

Пример Л18

а) Метилловый эфир 3-(2-гидроксиметил-5-метилтиазол-4-ил)бензойной кислоты

45 Раствор метилового эфира 3-(2-бромпропионил)бензойной кислоты (2,7 г) и 2-(трет-бутилкарбонилокси)тиоацетамида (2,1 г) в 20 мл EtOH кипятили с обратным холодильником в течение 8 ч. Затем смесь распределяли между H₂O и AcOEt, органический слой сушили и упаривали. Остаток растворяли в 20 мл MeOH, добавляли 0,54 г NaOMe, смесь нагревали при 60°C в течение 1 ч, разбавляли AcOEt и промывали 3н. HCl и соевым раствором.

50 Органический слой сушили и упаривали, остаток кристаллизовали из AcOEt, при этом получали метилловый эфир 3-(2-гидроксиметил-5-метилтиазол-4-ил)бензойной кислоты (1,17 г) в виде твердого вещества белого цвета.

б) Метилловый эфир 3-[5-метил-2-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)тиазол-4-ил]

бензойной кислоты

Смесь 1,1 г соединения, полученного, как описано выше, дигидропирана (0,73 мл) и гидрата пара-толуолсульфоновой кислоты (0,08 г) в 10 мл AcOEt перемешивали при 20°C в течение 20 ч. Раствор разбавляли AcOEt, промывали 5% раствором NaHCO₃ и соевым раствором, сушили и упаривали в вакууме. Полученное масло очищали хроматографией на силикагеле (элюэнт: AcOEt/гексан, 1:3), при этом получали метиловый эфир 3-[5-метил-2-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)тиазол-4-ил]бензойной кислоты (1,65 г) в виде масла светло-желтого цвета.

в) трет-Бутиловый эфир 3-оксо-3-[3-[5-метил-2-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)тиазол-4-ил]фенил]пропионовой кислоты

Соединение, полученное, как описано в примере Л18б, обрабатывали трет-бутилацетатом лития по общей методике Л (метод б), при этом получали трет-бутиловый эфир 3-оксо-3-[3-[5-метил-2-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)тиазол-4-ил]фенил]пропионовой кислоты в виде масла светло-желтого цвета.

Пример Л19

трет-Бутиловый эфир 3-оксо-3-[3-[4-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)тиазол-4-ил]фенил]пропионовой кислоты

а) Метиловый эфир 3-(4-гидроксиметилтиазол-4-ил)бензойной кислоты

Смесь метилового эфира 3-тиокарбамоилбензойной кислоты (7,8 г), 1,3-дихлор-2-пропанона (8,4 г) и NaHCO₃ (8,4 г) в 180 мл 1,4-диоксана нагревали при 60°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до 20°C, добавляли при перемешивании раствор NaOMe (5,4 г) в 200 мл MeOH и перемешивали в течение еще 0,5 ч. Затем смесь выливали в охлаждаемую льдом 2н. HCl (200 мл) и продукт экстрагировали AcOEt. Органический слой промывали соевым раствором, сушили и упаривали в вакууме. Остаток кристаллизовали из CH₂Cl₂/гексана, при этом получали метиловый эфир 3-(4-гидроксиметилтиазол-4-ил)бензойной кислоты (7,5 г) в виде кристаллов светло-коричневого цвета.

б) Метиловый эфир 3-[4-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)тиазол-2-ил]бензойной кислоты

Смесь 7,5 г соединения, полученного, как описано выше, дигидропирана (4,1 мл) и гидрата пара-толуолсульфоновой кислоты (0,19 г) в 50 мл AcOEt перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Раствор разбавляли AcOEt, промывали 5% раствором NaHCO₃ и соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и упаривали в вакууме. Полученное масло очищали хроматографией на силикагеле (элюэнт: AcOEt/гексан, 1:2), при этом получали метиловый эфир 3-[4-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)тиазол-2-ил]бензойной кислоты (9,6 г) в виде масла светло-желтого цвета.

в) трет-Бутиловый эфир 3-оксо-3-[3-[4-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)тиазол-2-ил]фенил]пропионовой кислоты

Соединение, полученное, как описано выше, (3,3 г) обрабатывали трет-бутилацетатом лития по общей методике Л (способ б), при этом получали трет-бутиловый эфир 3-оксо-3-[3-[4-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)тиазол-2-ил]фенил]пропионовой кислоты (3,25 г) в виде масла светло-желтого цвета. МС (ISP): 418,2 [M+H]⁺.

В следующих примерах описано получение 6-арил-2,2-диметил[1,3]диоксин-4-онов (общей формулы IV), которые используются в качестве структурных блоков при синтезе конечных соединений (схема Л).

Общая методика М

Получение 6-арил-2,2-диметил[1,3]диоксин-4-онов

Метод а

6-Арил-2,2-диметил[1,3]диоксин-4-оны получали из 3-арил-3-оксопропионовых кислот и каталитического количества конц. H₂SO₄ или трифторуксусной кислоты (ТФУ) в изопропенилацетате при 23°C, как описано в Chem. Pharm. Bull., 31, 1896 (1983).

Конечные продукты очищали хроматографией на колонке с силикагелем (элюэнт: гексан/AcOEt).

Метод б

6-Арил-2,2-диметил[1,3]диоксин-4-оны получали из трет-бутиловых эфиров 3-арил-3-

оксопропионовых кислот при обработке ангидридом трифторуксусной кислоты (АТФУ) в смеси ТФУ/ацетон при 23°C, как описано в Tetrahedron Lett., 39, 2253 (1998). При необходимости конечные продукты очищали хроматографией на колонке с силикагелем (элюент: гексан/АсОEt).

5 Пример М1

3-(2,2-Диметил-6-оксо-6Н-[1,3]диоксин-4-ил)бензонитрил

3-(3-Цианофенил)-3-оксопропионовую кислоту получали из 3-цианобензоилхлорида (828 мг, 5 ммоль) и бис(триметилсилил)малоната (2,56 мл, 10 ммоль) в присутствии n-BuLi (1,6 М раствор в гексане, 6,25 мл) в эфире при температуре от -60 до 0°C по общей методике Л (способ в2). Неочищенный материал (1,02 г) перемешивали в изопропенилацетате и ТФУ по общей методике М (способ а), при этом получали указанное в заголовке соединение (0,8 г) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. $t_{пл}$ 138°C (разл.). МС (EI): 229 (M⁺).

15 Метод М2

4-(2,2-Диметил-6-оксо-6Н-[1,3]диоксин-4-ил)пиридин-2-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутилового эфира 3-(2-цианопиридин-4-ил)-3-оксопропионовой кислоты (см. пример Н10) при перемешивании с АТФУ в ТФУ/ацетоне по общей методике М (способ б). Соединение получали в виде твердого вещества (3,30 г) коричневого цвета. $t_{пл}$ 132°C (разл.). МС (EI): 230 (M⁺).

20 Пример М3

6-(3-Имидазол-1-илфенил)-2,2-диметил[1,3]диоксин-4-он

Исходное соединение, гидрохлорид 3-(1Н-имидазол-1-ил)бензоилхлорида (CAS №108035-47-8), получали при обработке 3-(1Н-имидазол-1-ил)бензойной кислоты тионилхлоридом, SOCl₂, как описано в J. Med. Chem., 30, 1342 (1987).

Полученный продукт обрабатывали бис(триметилсилил)малонатом в присутствии Et₃N и LiBr в CH₃CN при 0°C по общей методике Л (способ в1). Неочищенный материал перемешивали в изопропенилацетате и конц. H₂SO₄ по общей методике М (способ а), при этом получали указанное в заголовке соединение в виде полутвердого вещества (617 мг) оранжевого цвета. МС (EI): 270 (M⁺).

30 Пример М4

6-(3-Иодфенил)-2,2-диметил[1,3]диоксин-4-он

3-(3-Иодфенил)-3-оксопропионовую кислоту получали при взаимодействии 3-иодбензоилхлорида (21,0 г, 78,8 ммоль) с бис(триметилсилил)малонатом (21,0 мл, 82,8 ммоль) в присутствии Et₃N (23 мл, 165,5 ммоль) и LiBr (7,54 г, 86,7 ммоль) в CH₃CN при 0°C по методике Л (способ в1). Неочищенный материал (21,9 г) перемешивали в изопропенилацетате и конц. H₂SO₄ по методике М (способ а), при этом получали указанное в заголовке соединение (9,6 г) в виде твердого вещества желтого цвета. $t_{пл}$ 79-80°C (разл.). МС (EI): 330 [M⁺].

40 Пример М5

2,2-Диметил-6-(3-оксазол-2-илфенил)[1,3]диоксин-4-он

3-(3-Оксазол-2-илфенил)-3-оксопропионовую кислоту получали из 3-оксазол-2-илбензоилхлорида, полученного по следующей последовательности реакций.

I) К раствору монометилового эфира изофталевой кислоты (5,83 г) в 150 мл ДМФА при -35°C добавляли 88% раствор 1-гидроксибензотриазола (7,83 г) и гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (9,78 г) и смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем в течение 10 мин по каплям добавляли раствор диметилацетальаминаоацетальдегида (4,53 мл) в 30 мл ДМФА. Смесь нагревали до 0°C в течение 2 ч, разбавляли H₂O и экстрагировали EtOAc. Органический слой тщательно промывали 5% раствором лимонной кислоты, насыщенным раствором NaHCO₃ и соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и упаривали в вакууме, при этом получали метиловый эфир 3-[N-(2,2-диметоксиэтил)аминокарбонил]бензойной кислоты (8,2 г) в виде масла.

II) К раствору полученного соединения (5,4 г) в 40 мл ТГФ добавляли 10 мл бн. HCl и

перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Затем полученную смесь распределяли между EtOAc и соевым раствором. Органический слой сушили и упаривали, при этом получали метиловый эфир 3-[N-(2-оксоэтил)аминокарбонил]бензойной кислоты (4,0 г) в виде масла.

III) Раствор полученного соединения (4,0 г) в 35 мл дихлорметана при 20°C добавляли к раствору иода (9,1 г) и трифенилфосфина (9,4 г) в 350 мл дихлорметана и полученный раствор коричневого цвета перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. Затем реакционную смесь последовательно промывали 0,1 М раствором тиосульфата натрия и H₂O, сушили над Na₂SO₄ и упаривали, при этом получали метиловый эфир 3-оксазол-2-илбензойной кислоты (1,05 г) в виде твердого вещества светло-коричневого цвета. *t*_{пл.} 64-70°C.

IV) Смесь полученного соединения (0,41 г), 4 мл EtOH и 2 мл 2н. KOH нагревали при 80 °C в течение 1,5 ч. Затем смесь разбавляли H₂O, промывали диэтиловым эфиром, водный слой подкисляли 3н. HCl и продукт экстрагировали EtOAc, при этом получали 3-оксазол-2-илбензойную кислоту (0,28 г) в виде твердого вещества светло-коричневого цвета. *t*_{пл.} 187-188°C.

V) Полученную карбоновую кислоту (4,2 г) нагревали в смеси с тионилхлоридом в толуоле и полученный хлорангидрид 3-оксазол-2-илбензойной кислоты непосредственно использовали на следующей стадии.

3-Оксазол-2-илбензоилхлорид (4,4 г) и бис(триметилсилил)малонат вводили в реакцию в этиловом эфире в присутствии *n*-BuLi при температуре от -60 до 0°C по общей методике Л (способ в2). Неочищенный продукт перемешивали в изопропонилацетате и конц. H₂SO₄ по методике М (способ а), при этом получали указанное в заголовке соединения (1,8 г) в виде кристаллов светло-желтого цвета. *t*_{пл.} 115-119°C (разл.). МС (EI): 271 [M⁺].

Пример М6

Этиловый эфир 5-[3-(2,2-диметил-6-оксо-6Н-[1,3]диоксин-4-ил)фенил]оксазол-4-карбоновой кислоты

Этиловый эфир 5-(3-карбоксиацетилфенил)оксазол-4-карбоновой кислоты получали из этилового эфира 5-(3-хлоркарбонилфенил)оксазол-4-карбоновой кислоты, полученного по следующей последовательности реакций.

I) Смесь моноаллилового эфира изофталевой кислоты (8,2 г), тионилхлорида (4,4 мл) и 0,1 мл ДМФА в 50 мл толуола нагревали при 90°C в течение 2 ч. Затем смесь упаривали в вакууме, при этом получали аллиловый эфир 3-хлоркарбонилбензойной кислоты (9,0 г) в виде масла светло-желтого цвета.

II) К раствору полученного соединения (9,0 г) и этилового эфира изоциануоксусной кислоты (4,4 мл) в 60 мл ТГФ при 0°C добавляли 14,0 мл Et₃N и перемешивали при 20°C в течение 2,5 ч. Затем смесь упаривали в вакууме, остаток распределяли между EtOAc и соевым раствором, органический слой сушили и упаривали в вакууме. Полученное масло очищали хроматографией на силикагеле (элюэнт: EtOAc/гексан), при этом получали этиловый эфир 5-(3-аллилкарбонилфенил)оксазол-4-карбоновой кислоты (6,9 г) в виде масла светло-желтого цвета.

III) Аллиловый эфир (6,9 г) расщепляли в присутствии палладиевого катализатора по общей методике Ж (способ б), при этом получали этиловый эфир 5-(3-карбоксифенил)оксазол-4-карбоновой кислоты (6,9 г) в виде кристаллов светло-коричневого цвета. *t*_{пл.} 190-192°C.

IV) Карбоновую кислоту (2,6 г) нагревали в смеси с тионилхлоридом в толуоле и полученный хлорангидрид карбоновой кислоты непосредственно использовали на следующей стадии.

Этиловый эфир 5-(3-хлоркарбонилфенил)оксазол-4-карбоновой кислоты (2,8 г) и бис(триметилсилил)малонат вводили в реакцию в эфире в присутствии *n*-BuLi при температуре от -60 до 0°C по общей методике Л (способ в2). Неочищенный продукт перемешивали в изопропонилацетате и конц. H₂SO₄ по общей методике М (способ а), при этом получали указанное в заголовке соединения (1,4 г) в виде кристаллов светло-желтого цвета. *t*_{пл.} 131-132°C (разл.). МС (EI): 343 [M⁺].

Пример M7

Метилловый эфир 2-[3-(2,2-диметил-6-оксо-6Н-[1,3]диоксин-4-ил)оксазол-4-карбоновой кислоты

Метилловый эфир 2-(3-карбоксиацетилфенил)оксазол-4-карбоновой кислоты получали из метилового эфира 2-(3-хлоркарбонилфенил)оксазол-4-карбоновой кислоты, полученного по

следующей последовательности реакций.
I) К раствору изофталевой кислоты (16,6 г) и 1,1,3,3-тетраметилгуанидина (27,7 мл) в 75 мл ДМСО при 0°C добавляли 18,6 мл аллилбромиды и смесь перемешивали при 20°C в течение 6 ч. Затем смесь разбавляли EtOAc, промывали 2н. HCl и солевым раствором, органический слой сушили и упаривали. Полученное масло (21,5 г) растворяли в 40 мл ДМСО, добавляли гидрат LiOH (2,8 г), 1 мл H₂O и нагревали при 60°C в течение 3 ч. Раствор разбавляли EtOAc и экстрагировали 5% раствором NaHCO₃. Водный слой подкисляли 25% раствором HCl и выпавший в осадок продукт экстрагировали EtOAc, при этом получали моноаллиловый эфир изофталевой кислоты (23,1 г) в виде кристаллов белого цвета.

II) К раствору полученного соединения (15,5 г) в 350 мл ДМФА при -35°C добавляли 88% раствор 1-гидроксibenзотриазола (15,4 г) и гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (19,2 г) и смесь перемешивали в течение 30 мин. К смеси при -50°C добавляли гидрохлорид метилового эфира L-серина (14,0 г), а затем в течение 2 мин добавляли раствор Et₃N (12,5 мл) в 50 мл ДМФА. Смесь нагревали до 20°C в течение 2 ч и перемешивали в течение 19 ч. Затем смесь разбавляли H₂O и экстрагировали EtOAc. Органический слой последовательно промывали 0,5н. HCl, насыщенным раствором NaHCO₃ и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и упаривали в вакууме, при этом получали аллиловый эфир (S)-3-[N-(1-метоксикарбонил-2-гидрокси)аминокарбонил] бензойной кислоты (20,6 г) в виде кристаллизующегося масла.

III) К раствору полученного соединения (20,6 г) в 0,4 л ТГФ добавляли внутреннюю соль гидроксида метоксикарбонилсульфамоилтриэтиламмония (17,6 г) и смесь перемешивали при 70°C в течение 1 ч. Смесь упаривали в вакууме, остаток очищали хроматографией (элюэнт: EtOAc/гексан, 1:1), при этом получали метилловый эфир (S)-2-(3-аллилкарбонилфенил)-4,5-дигидрооксазол-4-карбоновой кислоты (16,7 г) в виде масла желтого цвета.

IV) К раствору полученного соединения (14,7 г) в ацетонитриле/пиридине (75 мл:75 мл) при 0°C добавляли 14,4 мл CCl₄, а затем 15,0 мл DBU. Смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч, разбавляли EtOAc, промывали 2н. HCl и солевым раствором. Органический слой сушили и упаривали, при этом получали метилловый эфир 2-(3-аллилкарбонилфенил)оксазол-4-карбоновой кислоты (10,1 г) в виде кристаллов светло-коричневого цвета. t_{пл.} 104-107°C.

V) Аллиловый эфир (10,1 г) расщепляли в присутствии палладиевого катализатора по общей методике Ж (способ б), при этом получали метилловый эфир 2-(3-карбоксифенил)оксазол-4-карбоновой кислоты (7,0 г) в виде кристаллов светло-коричневого цвета. t_{пл.} 209-210°C (разл.).

VI) Полученное соединение (1,26 г) нагревали в присутствии тионилхлорида в толуоле и полученный хлорангидрид карбоновой кислоты непосредственно использовали на следующей стадии.

Метилловый эфир 2-(3-хлоркарбонилфенил)оксазол-4-карбоновой кислоты (1,35 г) и бис(триметилсилил)малонат вводили в реакцию в эфире в присутствии n-BuLi при температуре от -60 до 0°C по методике Л (способ в 2). Неочищенный продукт перемешивали в изопропилацетате и конц. H₂SO₄ по методике М (способ а), при этом получали указанное в заголовке соединения (1,4 г) в виде кристаллов светло-желтого цвета. t_{пл.} 141-142°C (разл.). МС (EI): 329 [M⁺].

Пример M8

Этиловый эфир 4-[3-(2,2-диметил-6-оксо-6Н-[1,3]диоксин-4-ил)фенил]тиазол-2-

карбоновой кислоты

Этиловый эфир 4-(3-карбоксиацетилфенил)тиазол-2-карбоновой кислоты получали из этилового эфира 4-(3-хлоркарбонилфенил)тиазол-2-карбоновой кислоты, полученного по следующей последовательности реакций.

5 I) Смесь 3-(2-бромацетил)бензойной кислоты (CAS №62423-73-8) (2,43 г) и этилового эфира тиооксаминовой кислоты [CAS №16982-21-1] (1,6 г) в 40 мл ТГФ нагревали при 60°C в течение 4 ч. Затем смесь распределяли между EtOAc и соевым раствором. Органический слой сушили и упаривали, остаток кристаллизовали из EtOA/гексана, при этом получали этиловый эфир 4-(3-карбоксифенил)тиазол-2-карбоновой
10 кислоты (2,2 г) в виде кристаллов грязно-белого цвета. $t_{пл}$ 225-228°C.

II) Полученное соединение (2,1 г) нагревали в присутствии тионилхлорида в толуоле и полученный хлорангидрид карбоновой кислоты непосредственно использовали на следующей стадии.

Этиловый эфир 4-(3-хлоркарбонилфенил)тиазол-2-карбоновой кислоты (2,24 г) и
15 бис(триметилсилил)малонат вводили в реакцию в эфире в присутствии $n\text{-BuLi}$ при температуре от -60°C до 0°C по методике Л (способ в2). Неочищенный продукт перемешивали в изопропилацетате и конц. H_2SO_4 по методике М (способ а), при этом получали указанное в заголовке соединение (2,7 г) в виде масла желтого цвета. МС (EI): 359 $[\text{M}^+]$.

20 Пример М9

2,2-Диметил-6-(3-[1,2,3]триазол-1-илфенил)[1,3]диоксин-4-он

Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутилового эфира 3-оксо-3-(3-[1,2,3]триазол-1-илфенил)пропионовой кислоты (см. пример Л13) при перемешивании с
25 АТФУ в ТФУ/ацетоне по общей методике М (способ б). Соединение получали в виде твердого вещества (7,80 г) бежевого цвета, $t_{пл}$ 144-147°C (разл.). МС (EI): 271 $[\text{M}^+]$.

Общая методика Н

трет-Бутиловые эфиры [2-(3-арил-3-оксопропиониламино)фенил]карбаминовых кислот получали при взаимодействии трет-бутилового эфира (2-аминофенил)карбаминовой
30 кислоты с этиловыми или трет-бутиловыми эфирами 3-арил-3-оксопропионовыми кислотами или 6-арил-2,2-диметил[1,3]диоксин-4-онами по следующей методике.

Смесь трет-бутилового эфира (2-аминофенил)карбаминовой кислоты (1,0-1,2 ммоль) и этилового или трет-бутилового эфира 3-арил-3-оксопропионовой кислоты или 6-арил-2,2-диметил[1,3]диоксин-4-она (1,0-1,5 ммоль) нагревали в толуоле (4-8 мл) при
35 температуре от 80 до 120°C до полного потребления минорного компонента (по данным ТСХ). Раствор охлаждали до 23°C, продукт обычно кристаллизовали (при отсутствии кристаллизации процесс инициировали добавлением гексана или эфира или реакцию смесь непосредственно разделяли хроматографией на колонке с силикагелем). Твердое вещество отделяли фильтрованием, промывали эфиром или смесью эфир/гексан и
40 высушивали в вакууме, при этом получали трет-бутиловые эфиры [2-(3-арил-3-оксопропиониламино)фенил]карбаминовых кислот, которые непосредственно использовали на следующей стадии или при необходимости очищали перекристаллизацией или хроматографией на колонке с силикагелем.

Пример Н1

45 трет-Бутиловый эфир (RS)-[5-морфолин-4-ил-2-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)[1,2,3]триазол-1-ил]фенил}пропиониламино)-4-трифторметилфенил]карбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутилового эфира (2-амино-5-морфолин-4-ил-4-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты (см. пример К1) (181 мг, 0,5
50 ммоль) и (RS)-3-оксо-3-{3-[5-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)[1,2,3]триазол-1-ил]фенил}пропионовой кислоты (см. пример Л5) (201 мг, 0,5 ммоль) по общей методике Л.

Соединение получали в виде аморфного вещества (223 мг) грязно-белого цвета. МС (ISP): 689 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример Н2

трет-Бутиловый эфир {2-[3-(2-цианопиридин-4-ил)-3-оксопропиониламино]-5-морфолин-4-ил-4-трифторметилфенил}карбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутилового эфира (2-амино-5-морфолин-4-ил-4-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты (см. пример К1) (181 мг, 0,5 ммоль) и трет-бутилового эфира 3-(2-цианопиридин-4-ил)-3-оксопропионовой кислоты (см. пример Л3) (123 мг, 0,5 ммоль) по общей методике Н. Соединение получали в виде твердого вещества (137 мг) грязно-белого цвета. $t_{пл}$ 128°C. МС (ISP): 534 [M+H]⁺.

Пример Н3

трет-Бутиловый эфир {2-[3-[3-(3-метилизоксазол-5-ил)фенил]-3-оксопропиониламино]-5-морфолин-4-ил-4-трифторметилфенил}карбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутилового эфира (2-амино-5-морфолин-4-ил-4-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты (см. пример К1) (181 мг, 0,5 ммоль) и трет-бутилового эфира 3-[3-(3-метилизоксазол-5-ил)фенил]-3-оксопропионовой кислоты (см. пример Л4) (151 мг, 0,5 ммоль) по общей методике Н. Соединение получали в виде аморфного вещества (117 мг) желтого цвета. МС (ISP): 589 [M+H]⁺.

Пример Н4

3-(3-Цианофенил)-N-(2-нитро-5-пиррол-1-илфенил)-3-оксопропионамид

Указанное в заголовке соединение получали из 2-нитро-4-пиррол-1-илфениламина (см. пример Д1) (203 мг, 1,0 ммоль) и 3-(2,2-диметил-6-оксо-6Н-[1,3]диоксин-4-ил)бензонитрила (см. пример М1) (309 мг, 1,1 ммоль) по общей методике Н. Соединение получали в виде твердого вещества (117 мг) коричневого цвета. $t_{пл}$ 206°C (разл.). МС (ISN): 373 [M-H]⁻.

Пример Н5

трет-Бутиловый эфир {2-[3-(3-цианофенил)-3-оксопропиониламино]-4-пиррол-1-илфенил}карбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутилового эфира (2-амино-4-пиррол-1-илфенол)карбаминовой кислоты (см. пример К2) (137 мг, 0,5 ммоль) и 3-(2,2-диметил-6-оксо-6Н-[1,3]диоксин-4-ил)бензонитрила (см. пример М1) (115 мг, 0,5 ммоль) по общей методике Н. Соединение получали в виде твердого вещества (139 мг) светло-красного цвета. МС (ISN): 443 [M-H]⁻.

Пример Н6

N-{5-[3-(2-Хлорфенил)-4-цианопиррол-1-ил]-2-нитрофенил}-3-(3-цианофенил)-3-оксопропионамид

Указанное в заголовке соединение получали из 1-(3-амино-4-нитрофенил)-4-(2-хлорфенил)-1Н-пиррол-3-карбонитрила (см. пример Д2) и 3-(2,2-диметил-6-оксо-6Н-[1,3]диоксин-4-ил)бензонитрила (см. пример М1) по общей методике Н. Соединение получали в виде твердого вещества (203 мг) оранжево-коричневого цвета. $t_{пл}$ 229-232°C. МС (ISN): 508 [M-H]⁻ и 510 [M+2-H]⁻.

Пример Н7

3-(3-Цианофенил)-N-[5-(3-циано-4-фенилпиррол-1-ил)-2-нитрофенил]-3-оксопропионамид

Указанное в заголовке соединение получали из 1-(3-амино-4-нитрофенил)-4-фенил-1Н-пиррол-3-карбонитрила (см. пример Д3) (254 мг, 0,835 ммоль) и 3-(2,2-диметил-6-оксо-6Н-[1,3]диоксин-4-ил)бензонитрила (см. пример М1) (210 мг, 0,919 ммоль) по общей методике Н. Соединение получали в виде твердого вещества (287 мг) оранжевого цвета. МС (ISN): 474 [M-H]⁻.

Пример Н8

3-(3-Иодфенил)-N-(2-нитро-4-пиррол-1-илфенил)-3-оксопропионамид

Указанное в заголовке соединение получали из 2-нитро-4-пиррол-1-илфениламина (см. пример Д1) (610 мг, 3 ммоль) и 6-(3-иодфенил)-2,2-диметил-[1,3]диоксин-4-она (см. пример М4) (1,49 г, 4,5 ммоль) по общей методике Н. Соединение получали в виде твердого вещества (876 мг) коричневого цвета. $t_{пл}$ 193-196°C. МС (ISN): 474 [M-H]⁻.

Пример Н9

3-(3-Цианофенил)-N-(4-иод-2-нитро-5-пиррол-1-илфенил)-3-оксопропионамид

Указанное в заголовке соединение получали из 4-иод-2-нитро-5-пиррол-1-илфениламина (см. пример Е2) (329 мг, 1,0 ммоль) и 3-(2,2-диметил-6-оксо-6Н-[1,3]диоксин-4-ил)бензонитрила (см. пример М1) (252 мг, 1,1 ммоль) по общей методике Н. Соединение получали в виде твердого вещества (436 мг) желтого цвета. $t_{пл}$. 183°C. МС (EI): 500 [M⁺].

Пример Н10

трет-Бутиловый эфир [2-[3-(3-цианофенил)-3-оксопропиониламино]-5-(2-метоксиэтокси)-4-пиррол-1-илфенил]карбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутилового эфира [2-амино-5-(2-метоксиэтокси)-4-пиррол-1-илфенил]карбаминовой кислоты (см. пример К3) (186 мг, 0,54 ммоль) и 3-(2,2-диметил-6-оксо-6Н-[1,3]диоксин-4-ил)бензонитрила (см. пример М1) (153 мг, 0,67 ммоль) по общей методике Н. Соединение получали в виде твердого вещества (179 мг) бежевого цвета. $t_{пл}$. 102-130°C. МС(EI): 518 [M⁺].

Пример Н11

3-(3-Цианофенил)-N-[5-(3-гидроксиметилпиррол-1-ил)-2-нитрофенил]-3-оксопропионамид

Указанное в заголовке соединение получали из [1-(3-амино-4-нитрофенил)-1Н-пиррол-3-ил]метанола (см. пример Е5) и 3-(2,2-диметил-6-оксо-6Н-[1,3]диоксин-4-ил)бензонитрила (см. пример М1) по общей методике Н. Соединение получали в виде твердого вещества (77 мг) оранжевого цвета. МС (ISN): 403 [M-H]⁻.

Пример Н12

3-(3-Цианофенил)-N-[2-нитро-5-(3-фенилпиррол-1-ил)фенил]-3-оксопропионамид

Указанное в заголовке соединение получали из 2-нитро-5-(3-фенилпиррол-1-ил)фениламина (см. пример Е6) и 3-(2,2-диметил-6-оксо-6Н-[1,3]диоксин-4-ил)бензонитрила (см. пример М1) по общей методике Н. Соединение получали в виде твердого вещества (267 мг) оранжевого цвета. МС (ISN): 449 [M-H]⁻.

Пример Н13

3-(3-Цианофенил)-N-[5-(3-метоксиметилпиррол-1-ил)-2-нитрофенил]-3-оксопропионамид

Указанное в заголовке соединение получали из 5-(3-метоксиметилпиррол-1-ил)-2-нитрофениламина (см. пример Е7) и 3-(2,2-диметил-6-оксо-6Н-[1,3]диоксин-4-ил)бензонитрила (см. пример М1) по общей методике Н. Соединение получали в виде твердого вещества (102 мг) желтого цвета. МС (ISN): 417 [M-H]⁻.

Пример Н14

3-(3-Цианофенил)-N-[5-(2-метоксиметилпиррол-1-ил)-2-нитрофенил]-3-оксопропионамид

Указанное в заголовке соединение получали из 5-(2-метоксиметилпиррол-1-ил)-2-нитрофениламина (см. пример Е8) и 3-(2,2-диметил-6-оксо-6Н-[1,3]диоксин-4-ил)бензонитрила (см. пример М1) по общей методике Н. Соединение получали в виде твердого вещества (620 мг) светло-коричневого цвета. МС (ISN): 417 [M-H]⁻.

Пример Н15

Метилловый эфир 1-{3-[3-(3-цианофенил)-3-оксопропиониламино]-4-нитрофенил}-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали из метилового эфира 1-(3-амино-4-нитрофенил)-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (см. пример Е9) и 3-(2,2-диметил-6-оксо-6Н-[1,3]диоксин-4-ил)бензонитрила (см. пример М1) по общей методике Н. Соединение получали в виде твердого вещества (840 мг) желтого цвета. $t_{пл}$. 161-170°C. МС (ISN): 431 [M-H]⁻.

Пример Н16

3-(3-Имидазол-1-илфенил)-N-(2-нитро-5-пиррол-1-илфенил)-3-оксопропионамид

Указанное в заголовке соединение получали из 2-нитро-4-пиррол-1-илфениламина (см. пример Д1) (163 мг, 0,8 ммоль) и 6-(3-имидазол-1-илфенил)-2,2-диметил[1,3]диоксин-4-она (см. пример М3) (261 мг, 1,0 ммоль) по общей методике Н. Соединение получали в виде твердого вещества (249 мг) темно-коричневого цвета. МС (ISP): 416 [M+H]⁺.

Пример Н17

трет-Бутиловый эфир {2-[3-(3-имидазол-1-илфенил)-3-оксопропиониламино]-4-пиррол-1-илфенил}карбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутилового эфира (2-амино-4-пиррол-1-илфенил)карбаминовой кислоты (см. пример К2) (1,37 г, 5,0 ммоль) и 6-(3-имидазол-1-илфенил)-2,2-диметил[1,3]диоксин-4-она (см. пример М3) (1,28 г, 4,75 ммоль) по общей методике Н. Соединение получали в виде пены (1,78 г) светло-коричневого цвета. МС (ISP): 486 [M+H]⁺.

Пример Н18

трет-Бутиловый эфир {2-[3-(3-цианофенил)-3-оксопропиониламино]-5-метокси-4-пиррол-1-илфенил}карбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутилового эфира (2-амино-5-метокси-4-пиррол-1-илфенил)карбаминовой кислоты (см. пример К4) (303 мг, 1,0 ммоль) и 3-(2,2-диметил-6-оксо-6Н-[1,3]диоксин-4-ил)бензонитрила (см. пример М1) (252 мг, 1,1 ммоль) по общей методике Н. Соединение получали в виде твердого вещества (257 мг) грязно-белого цвета. t_{пл.} 190°C. МС (ISP): 475 [M+H]⁺.

Пример Н19

трет-Бутиловый эфир {4-(2-трет-бутилпиррол-1-ил)-2-[3-(3-цианофенил)-3-оксопропиониламино]-5-метоксифенил}карбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутилового эфира [2-амино-4-(2-трет-бутилпиррол-1-ил)-5-метоксифенил]карбаминовой кислоты (см. пример К5) (89 мг, 0,25 ммоль) и 3-(2,2-диметил-6-оксо-6Н-[1,3]диоксин-4-ил)бензонитрила (см. пример М1) (63 мг, 0,275 ммоль) по общей методике Н. Соединение получали в виде твердого вещества (72 мг) грязно-белого цвета. t_{пл.} 172°C. МС (ISP): 531 [M+H]⁺.

Пример Н20

трет-Бутиловый эфир {2-[3-оксо-3-(3-[1,2,3]триазол-1-илфенил)пропиониламино]-4-пиррол-1-илфенил}карбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутилового эфира (2-амино-4-пиррол-1-илфенил)карбаминовой кислоты (см. пример К2) и этилового эфира 3-оксо-3-(3-[1,2,3]триазол-1-илфенил)пропионовой кислоты (см. пример Л2) по общей методике Н. Соединение получали в виде твердого вещества (140 мг) светло-желтого цвета. t_{пл.} 81-84°C. МС (ISP): 487 [M+H]⁺.

Пример Н21

трет-Бутиловый эфир {5-цианометил-2-[3-(3-имидазол-1-илфенил)-3-оксопропиониламино]-4-иодфенил}карбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутилового эфира (2-амино-5-цианометил-4-иодфенил)карбаминовой кислоты (см. пример К6) (363 мг, 0,973 ммоль) и 6-(3-имидазол-1-илфенил)-2,2-диметил[1,3]диоксин-4-она (см. пример М3) (411 мг, 1,52 ммоль) по общей методике Н. Соединение получали в виде масла (523 мг) желтого цвета. МС (ISP): 586,0 [M+H]⁺.

Пример Н22

трет-Бутиловый эфир {2-[3-[3-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)фенил]-3-оксопропиониламино]-5-морфолин-4-ил-4-трифторметилфенил}карбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутилового эфира (2-амино-5-морфолин-4-ил-4-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты (см. пример К1) (181 мг, 0,5 ммоль) и трет-бутилового эфира 3-[3-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)фенил]-3-оксопропионовой кислоты (см. пример Л7) (150 мг, 0,5 ммоль) по общей методике Н. Соединение получали в виде аморфного вещества (114 мг) желтого цвета. МС (ISN): 586,0 [M-H]⁻.

Пример Н23

трет-Бутиловый эфир (RS)-{5-морфолин-4-ил-2-[3-оксо-3-[3-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)изоксазол-5-ил]фенил]пропиониламино]-4-трифторметилфенил}карбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутилового эфира (2-амино-5-

морфолин-4-ил-4-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты (см. пример K1) (181 мг, 0,5 ммоль) и трет-бутилового эфира (RS)-3-оксо-3-{3-[3-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)изоксазол-5-ил]фенил}пропионовой кислоты (см. пример Л10) (201 мг, 0,5 ммоль) по общей методике Н. Соединение получали в виде аморфного вещества (57 мг) желтого цвета МС (ISP): 689,0 [M+H]⁺.

Пример H24

трет-Бутиловый эфир {2-[3-[3-(5-диметиламинометил[1,2,3]триазол-1-ил)фенил]-3-оксопропиониламино]-5-морфолин-4-ил-4-трифторметилфенил}карбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутилового эфира (2-амино-5-морфолин-4-ил-4-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты (см. пример K1) (181 мг, 0,5 ммоль) и трет-бутилового эфира 3-[3-(5-диметиламинометил[1,2,3]триазол-1-ил)фенил]-3-оксопропионовой кислоты (см. пример Л8) (172 мг, 0,5 ммоль) по общей методике Н. Соединение получали в виде аморфного вещества (179 мг) желтого цвета. МС (ISN): 630 [M-H]⁻.

Пример H25

трет-Бутиловый эфир {2-[3-[3-(3-метилизоксазол-5-ил)фенил]-3-оксопропиониламино]-5-тиоморфолин-4-ил-4-трифторметилфенил}карбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутилового эфира (2-амино-5-тиоморфолин-4-ил-4-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты (см. пример K7) (189 мг, 0,5 ммоль) и трет-бутилового эфира 3-[3-(3-метилизоксазол-5-ил)фенил]-3-оксопропионовой кислоты (см. пример Л4) (170 мг, 0,56 ммоль) по общей методике Н. Соединение получали в виде твердого вещества (302 мг) желтого цвета. МС (ISN): 603,0 [M-H]⁻.

Пример H26

трет-Бутиловый эфир {2-[3-(2-цианопиридин-4-ил)-3-оксопропиониламино]-5-тиоморфолин-4-ил-4-трифторметилфенил}карбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутилового эфира (2-амино-5-тиоморфолин-4-ил-4-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты (см. пример K7) (189 мг, 0,5 ммоль) и трет-бутилового эфира 3-(2-цианопиридин-4-ил)-3-оксопропионовой кислоты (см. пример Л3) (150 мг, 0,61 ммоль) по общей методике Н. Соединение получали в виде твердого вещества (273 мг) желтого цвета. t_{пл.} 53-55°C. МС (ISN): 548,1 [M-H]⁻.

Пример H27

трет-Бутиловый эфир (RS)-[5-(1,1-диоксо-1H-6-тиоморфолин-4-ил)-2-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)[1,2,3]триазол-1-ил]фенил}пропиониламино)-4-трифторметилфенил]карбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутилового эфира [2-амино-5-(1,1-диоксо-1H-6-тиоморфолин-4-ил)-4-трифторметилфенил]карбаминовой кислоты (см. пример K8) и трет-бутилового эфира (RS)-3-оксо-3-{3-[3-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)изоксазол-5-ил]фенил}пропионовой кислоты (см. пример Л10) по общей методике Н. Соединение получали в виде пены (235 мг) светло-желтого цвета. МС (ISP): 737,2 [M+H]⁺.

Пример H28

трет-Бутиловый эфир {2-[3-(2-цианопиридин-4-ил)-3-оксопропиониламино]-5-метокси-4-трифторметилфенил}карбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутилового эфира (2-амино-5-метокси-4-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты (см. пример K9) (306 мг, 1,0 ммоль) и трет-бутилового эфира 3-(2-цианопиридин-4-ил)-3-оксопропионовой кислоты (см. пример Л3) (246 мг, 1,0 ммоль) по общей методике Н. Соединение получали в виде твердого вещества (333 мг) желтого цвета. t_{пл.} 92-119°C. МС (ISP): 479 [M+H]⁺.

Пример H29

трет-Бутиловый эфир {5-метокси-2-[3-[3-(3-метилизоксазол-5-ил)фенил]-3-оксопропиониламино]-4-трифторметилфенил}карбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутилового эфира (2-амино-5-

метокси-4-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты (см. пример K9) (306 мг, 1,0 ммоль) и трет-бутилового эфира 3-[3-(3-метилизоксазол-5-ил)фенил]-3-оксопропионовой кислоты (см. пример Л4) (301 мг, 1,0 ммоль) по общей методике Н. Соединение получали в виде твердого вещества (301 мг) грязно-белого цвета. $t_{пл}$. 176°C. МС (ISP): 534 [M+H]⁺.

5 Пример H30

трет-Бутиловый эфир (RS)-[5-метокси-2-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)][1,2,3]триазол-1-ил}фенил)пропиониламино)-4-трифторметилфенил]карбаминовой кислоты

10 Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутилового эфира (2-амино-5-метокси-4-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты (см. пример K9) (306 мг, 1,0 ммоль) и трет-бутилового эфира (RS)-3-оксо-3-{3-[5-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)][1,2,3]триазол-1-ил}фенил)пропионовой кислоты (см. пример Л5) (401 мг, 1,0 ммоль) по общей методике Н. Соединение получали в виде аморфного вещества (446 мг) желтого цвета. МС (ISN): 632 [M-H]⁻.

15 Пример H31

трет-Бутиловый эфир (RS)-[5-морфолин-4-ил-2-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)изоксазол-5-ил]фенил}пропиониламино)-4-трифторметилфенил]карбаминовой кислоты

20 Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутилового эфира (2-амино-5-морфолин-4-ил-4-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты (см. пример K1) и трет-бутилового эфира (RS)-3-оксо-3-{3-[5-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)изоксазол-5-ил]фенил}пропионовой кислоты (см. пример Л11) по общей методике Н. Соединение получали в виде пены (774 мг) светло-желтого цвета. МС (ISN): 687,2 [M-H]⁻.

Пример H32

25 трет-Бутиловый эфир {5-морфолин-4-ил-2-[3-оксо-3-(3-пиразол-1-илфенил)пропиониламино]-4-трифторметилфенил}карбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутилового эфира (2-амино-5-морфолин-4-ил-4-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты (см. пример K1) (361 мг, 1,0 ммоль) и трет-бутилового эфира 3-оксо-3-(3-пиразол-1-илфенил)пропионовой кислоты (см. пример Л12) (286 мг, 1,0 ммоль) по общей методике Н. Соединение получали в виде аморфного вещества (367 мг) светло-желтого цвета. МС (ISN): 572 [M-H]⁻.

Пример H33

30 трет-Бутиловый эфир {5-морфолин-4-ил-2-[3-оксо-3-(3-[1,2,4]триазол-4-илфенил)пропиониламино]-4-трифторметилфенил}карбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутилового эфира (2-амино-5-морфолин-4-ил-4-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты (см. пример K1) (434 мг, 1,2 ммоль) и трет-бутилового эфира 3-оксо-3-(3-[1,2,4]триазол-4-илфенил)пропионовой кислоты [CAS No.335255-97-5] (259 мг, 1,0 ммоль) по общей методике Н. Соединение получали в виде твердого вещества (372 мг) грязно-белого цвета. $t_{пл}$. 151-160°C. МС (ISP): 457,4 [M+H]⁺.

Пример H34

трет-Бутиловый эфир (RS)-[5-фтор-2-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)][1,2,3]триазол-1-ил}фенил)пропиониламино)-4-трифторметилфенил]карбаминовой кислоты

45 Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутилового эфира (2-амино-5-фтор-4-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты (см. пример K10) (294 мг, 1,0 ммоль) и трет-бутилового эфира (RS)-3-оксо-3-{3-[5-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)][1,2,3]триазол-1-ил}фенил)пропионовой кислоты (см. пример Л5) (442 мг, 1,1 ммоль) по общей методике Н. Соединение (509 мг) получали в виде твердого вещества оранжевого цвета, $t_{пл}$. 42-45°C. МС (ISN): 620,1 [M-H]⁻.

50 Пример H35

трет-Бутиловый эфир (RS)-{5-этокси-2-[3-оксо-3-{3-[5-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)][1,2,3]триазол-1-ил}фенил]пропиониламино]-4-трифторметилфенил}

карбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутилового эфира (2-амино-5-этокси-4-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты (см. пример K11) (641 мг, 2,0 ммоль) и трет-бутилового эфира (RS)-3-оксо-3-{3-[5-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)[1,2,3] триазол-1-ил]фенил}пропионовой кислоты (см. пример Л5) (803 мг, 2,0 ммоль) по общей методике Н. Соединение получали в виде аморфного вещества (916 мг) желтого цвета. МС (ISN): 646 [M-H]⁻.

Пример H36

трет-Бутиловый эфир {2-[3-(2-цианопиридин-4-ил)-3-оксопропиониламино]-5-этокси-4-трифторметилфенил}карбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутилового эфира (2-амино-5-этокси-4-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты (см. пример K11) (160 мг, 0,5 ммоль) и трет-бутилового эфира 3-(2-цианопиридин-4-ил)-3-оксопропионовой кислоты (см. пример Л3) (123 мг, 0,5 ммоль) по общей методике Н. Соединение получали в виде твердого вещества (159 мг) желтого цвета. $t_{пл}$. 51°C. МС (ISN): 491 [M-H]⁻.

Пример H37

трет-Бутиловый эфир {5-этокси-2-[3-оксо-3-(3-[1,2,3]триазол-1-илфенил)пропиониламино]-4-трифторметилфенил}карбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутилового эфира (2-амино-5-этокси-4-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты (см. пример K11) (240 мг, 0,75 ммоль) и 2,2-диметил-6-(3-[1,2,3]триазол-1-илфенил)[1,3]диоксин-4-она (см. пример М9), (215 мг, 0,75 ммоль) по общей методике Н. Соединение получали в виде твердого вещества (245 мг) грязно-белого цвета. $t_{пл}$. 175°C. МС (ISN): 532 [M-H]⁻.

Пример H38

трет-Бутиловый эфир {5-метокси-2-[3-оксо-3-(3-[1,2,3]триазол-1-илфенил)пропиониламино]-4-трифторметилфенил}карбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутилового эфира (2-амино-5-метокси-4-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты (см. пример K9) (306 мг, 1,0 ммоль) и 2,2-диметил-6-(3-[1,2,3]триазол-1-илфенил)[1,3]диоксин-4-она (см. пример М9), (271 мг, 1,0 ммоль) по общей методике Н. Соединение получали в виде твердого вещества (394 мг) желтого цвета. МС (ISN): 518,1 [M-H]⁻.

Пример H39

трет-Бутиловый эфир {2-[3-(2-цианопиридин-4-ил)-3-оксопропиониламино]-5-метил-4-трифторметилфенил}карбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутилового эфира (2-амино-5-метил-4-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты (см. пример K15) и трет-бутилового эфира 3-(2-цианопиридин-4-ил)-3-оксопропионовой кислоты (см. пример Л3) по общей методике Н. Соединение получали в виде твердого вещества (250 мг) светло-желтого цвета, $t_{пл}$. 181°C (разл.). МС (ISN): 461,2 [M-H]⁻.

Пример H40

трет-Бутиловый эфир {5-циано-2-[3-(3-цианофенил)-3-оксопропиониламино]-4-морфолинил-4-илфенил}карбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутилового эфира (2-амино-4-циано-5-морфолин-4-илфенил)карбаминовой кислоты (см. пример K12) (318 мг, 1,0 ммоль) и трет-бутилового эфира 3-(3-цианофенил)-3-оксопропионовой кислоты (см. пример Л2) (245 мг, 1,0 ммоль) по общей методике Н. Соединение получали в виде пены (290 мг, 59%) светло-коричневого цвета. МС (ISP): 490,3 [M+H]⁺.

Пример H41

трет-Бутиловый эфир (RS)-[4-циано-5-морфолин-4-ил-2-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)[1,2,3]триазол-1-ил]фенил}пропиониламино)фенил]карбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутилового эфира (2-амино-4-циано-5-морфолин-4-илфенил)карбаминовой кислоты (см. пример K12) (318 мг, 1,0 ммоль)

и трет-бутилового эфира (RS)-3-оксо-3-{3-[5-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)[1,2,3] триазол-1-ил]фенил}пропионовой кислоты (см. пример Л5) (402 мг, 1,0 ммоль) по общей методике Н. Соединение получали в виде пены (370 мг, 57%) светло-коричневого цвета. МС (ISP): 644,2 [M-H]⁻.

5 Пример H42

трет-Бутиловый эфир (4-циано-2-{3-[3-(3-метилизоксазол-5-ил)фенил]-3-оксопропиониламино}-5-морфолин-4-илфенил)карбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутилового эфира (2-амино-4-циано-5-морфолин-4-илфенил)карбаминовой кислоты (см. пример K12) (318 мг, 1,0 ммоль) и трет-бутилового эфира 3-[3-(3-метилизоксазол-5-ил)фенил]-3-оксопропионовой кислоты (см. пример Л4) (301 мг, 1,0 ммоль) по общей методике Н. Соединение получали в виде пены (400 мг, 75%) светло-коричневого цвета. МС (ISP): 544,3 [M-H]⁻.

15 Пример H43

трет-Бутиловый эфир (4-циано-2-{3-[3-(3-метилизоксазол-5-ил)фенил]-3-оксопропиониламино}-5-тиоморфолин-4-илфенил)карбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутилового эфира (2-амино-4-циано-5-тиоморфолин-4-илфенил)карбаминовой кислоты (см. пример K13) (334 мг, 1,0 ммоль) и трет-бутилового эфира 3-[3-(3-метилизоксазол-5-ил)фенил]-3-оксопропионовой кислоты (см. пример Л4) (301 мг, 1,0 ммоль) по общей методике Н. Соединение получали в виде пены (440 мг, 78%) светло-коричневого цвета. МС (ISP): 562,3 [M+H]⁺.

20 Пример H44

трет-Бутиловый эфир (RS)-[5-хлор-2-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)[1,2,3]триазол-1-ил]фенил}пропиониламино)-4-трифторметилфенил]карбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутилового эфира (2-амино-5-хлор-4-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты (см. пример K14) (774 мг, 2,49 ммоль) и трет-бутилового эфира (RS)-3-оксо-3-{3-[5-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)[1,2,3]триазол-1-ил]фенил}пропионовой кислоты (см. пример Л5) (1,0 г, 2,49 ммоль) по общей методике Н. Соединение получали в виде пены (790 мг, 50%) светло-желтого цвета. МС (ISP): 635,9 [M-H]⁻.

30 Пример H45

трет-Бутиловый эфир (5-хлор-2-{3-[3-(3-метилизоксазол-5-ил)фенил]-3-оксопропиониламино}-4-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутилового эфира (2-амино-5-хлор-4-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты (см. пример K14) (311 мг, 1,0 ммоль) и трет-бутилового эфира 3-[3-(3-метилизоксазол-5-ил)фенил]-3-оксопропионовой кислоты (см. пример Л4) (301 мг, 1,0 ммоль) по общей методике Н. Соединение получали в виде твердого вещества (210 мг, 39%) грязно-белого цвета, t_{пл.} 172°C. МС (ISP): 536,1 [M-H]⁻.

35 Пример H46

трет-Бутиловый эфир (RS)-[5-метил-2-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)[1,2,3]триазол-1-ил]фенил}пропиониламино)-4-трифторметилфенил]карбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутилового эфира (2-амино-5-метил-4-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты (см. пример K15) (1,0 г, 3,44 ммоль) и трет-бутилового эфира (RS)-3-оксо-3-{3-[5-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)[1,2,3] триазол-1-ил]фенил}пропионовой кислоты (см. пример Л5) (1,38 г, 3,44 ммоль) по общей методике Н. Соединение получали в виде пены (910 мг, 43%) грязно-белого цвета. МС (ISP): 616,1 [M-H]⁻.

45 Пример H47

трет-Бутиловый эфир (5-метил-2-{3-[3-(3-метилизоксазол-5-ил)фенил]-3-оксопропиониламино}-4-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутилового эфира (2-амино-5-метил-4-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты (см. пример K15) (290 мг, 1,0 ммоль) и трет-бутилового эфира 3-[3-(3-метилизоксазол-5-ил)фенил]-3-оксопропионовой кислоты (см. пример Л4) (301 мг, 1,0 ммоль) по общей методике Н. Соединение получали в виде

твёрдого вещества (240 мг, 46%) белого цвета. МС (ISP): 516,2 [М-Н]⁺.

Пример H48

трет-Бутиловый эфир {5-хлор-2-[3-оксо-3-(3-[1,2,4]триазол-1-илфенил)пропиониламино]-4-трифторметилфенил}карбаминовой кислоты

5 Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутилового эфира (2-амино-5-хлор-4-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты (см. пример K14) (311 мг, 1,0 ммоль) и трет-бутилового эфира 3-оксо-3-(3-[1,2,4]триазол-1-илфенил)пропионовой кислоты (см. пример Л15) (287 мг, 1,0 ммоль) по общей методике Н. Соединение получали в виде пены (360 мг, 69%) белого цвета. МС (ISP): 522,0 [М-Н]⁺.

10 Пример H49

трет-Бутиловый эфир {5-хлор-2-[3-(3-имидазол-1-илфенил)-3-оксопропиониламино]-4-трифторметилфенил}карбаминовой кислоты

15 Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутилового эфира (2-амино-5-хлор-4-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты (см. пример K14) (311 мг, 1,0 ммоль) и трет-бутилового эфира 3-(3-имидазол-1-илфенил)-3-оксопропионовой кислоты (см. пример Л16) (286 мг, 1,0 ммоль) по общей методике Н. Соединение получали в виде пены (160 мг, 31%) светло-желтого цвета. МС (ISP): 521,0 [М-Н]⁺.

Пример H50

20 трет-Бутиловый эфир {5-хлор-2-[3-оксо-3-(3-[1,2,3]триазол-1-илфенил)пропиониламино]-4-трифторметилфенил}карбаминовой кислоты

25 Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутилового эфира (2-амино-5-хлор-4-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты (см. пример K14) (311 мг, 1,0 ммоль) и этилового эфира 3-оксо-3-(3-[1,2,3]триазол-1-илфенил)пропионовой кислоты (см. пример Л1) (259 мг, 1,0 ммоль) по общей методике Н. Соединение получали в виде масла (340 мг, 65%) светло-желтого цвета. МС (ISP): 522,0 [М-Н]⁺.

Пример H51

трет-Бутиловый эфир {5-метил-2-[3-оксо-3-(3-[1,2,4]триазол-1-илфенил)пропиониламино]-4-трифторметилфенил}карбаминовой кислоты

30 Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутилового эфира (2-амино-5-метил-4-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты (см. пример K15) (290 мг, 1,0 ммоль) и трет-бутилового эфира 3-оксо-3-(3-[1,2,4]триазол-1-илфенил)пропионовой кислоты (см. пример Л15) (287 мг, 1,0 ммоль) по общей методике Н. Соединение получали в виде пены (420 мг, 83%) белого цвета. МС (ISP): 502,1 [М-Н]⁺.

35 Пример 52

трет-Бутиловый эфир {5-метил-2-[3-(3-имидазол-1-илфенил)-3-оксопропиониламино]-4-трифторметилфенил}карбаминовой кислоты

40 Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутилового эфира (2-амино-5-метил-4-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты (см. пример K15) (290 мг, 1,0 ммоль) и трет-бутилового эфира 3-(3-имидазол-1-илфенил)-3-оксопропионовой кислоты (см. пример Л16) (286 мг, 1,0 ммоль) по общей методике Н. Соединение получали в виде пены (380 мг, 76%) светло-желтого цвета. МС (ISP): 501,2 [М-Н]⁺.

Пример H53

45 трет-Бутиловый эфир {5-метил-2-[3-оксо-3-(3-[1,2,3]триазол-1-илфенил)пропиониламино]-4-трифторметилфенил}карбаминовой кислоты

50 Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутилового эфира (2-амино-5-метил-4-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты (см. пример K15) (290 мг, 1,0 ммоль) и этилового эфира 3-оксо-3-(3-[1,2,3]триазол-1-илфенил)пропионовой кислоты (см. пример Л1) (259 мг, 1,0 ммоль) по общей методике Н. Соединение получали в виде масла (300 мг, 60%) светло-желтого цвета. МС (ISP): 502,1 [М-Н]⁺.

Пример H54

трет-Бутиловый эфир {5-метил-2-[3-оксо-3-(3-пиразол-1-илфенил)пропиониламино]-4-трифторметилфенил}карбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутилового эфира (2-амино-5-

метил-4-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты (см. пример K15) (290 мг, 1,0 ммоль) и трет-бутилового эфира 3-оксо-3-(3-пирозол-1-илфенил)пропионовой кислоты (см. пример Л12) (286 мг, 1,0 ммоль) по общей методике Н. Соединение получали в виде твердого вещества (370 мг, 74%) белого цвета. $t_{пл}$. 172°C. МС (ISP): 503,3 [M+H]⁺.

5 Пример H55

трет-Бутиловый эфир (RS)-{5-хлор-2-[3-оксо-3-[3-[5-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)[1,2,4]триазол-1-ил]фенил]пропиониламино]-4-трифторметилфенил}карбаминовой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутилового эфира (2-амино-5-хлор-4-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты (см. пример K14) (900 мг, 2,90 ммоль) и трет-бутилового эфира (RS)-3-оксо-3-{3-[5-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)[1,2,4]триазол-1-ил]фенил}пропионовой кислоты (см. пример Л14) (1,16 г, 2,90 ммоль) по общей методике Н. Соединение получали в виде пены (790 мг, 43%) светло-желтого цвета. МС (ISP): 635,3 [M-H]⁻.

Общая методика О

15 Получение 4-арил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-онов

Раствор или суспензию трет-бутилового эфира {2-[3-арил-3-оксопропиониламино]фенил}карбаминовой кислоты (1,0 ммоль) в 5 мл CH₂Cl₂ [при необходимости добавляли анисол или 1,3-диметоксибензол (5-15 ммоль)] обрабатывали ТФУ (0,5-5,0 мл) при 0°C и перемешивали при 23°C до полного потребления исходного материала по данным ТСХ.

20 Затем реакционную смесь обрабатывали по способу а или б.

Способ а

Растворитель удаляли в вакууме, остаток обрабатывали небольшим количеством эфира и кристаллизовали. Твердое вещество перемешивали в насыщенном растворе NaHCO₃ или 1М растворе Na₂CO₃, отделяли фильтрованием, промывали H₂O и эфиром или смесью эфир/ТГФ/MeOH и высушивали, при этом получали указанное в заголовке соединение, которое при необходимости очищали перекристаллизацией из 1,4-диоксана или хроматографией на колонке с силикагелем (элюэнт: циклогексан/EtOAc или EtOAc/EtOH).

Способ б

30 Реакционную смесь разбавляли ДХМ или EtOAc, промывали насыщенным раствором NaHCO₃ или 1 М раствором Na₂CO₃, солевым раствором и сушили над MgSO₄ или Na₂SO₄. После удаления растворителя в вакууме получали продукт, который растирали в эфире или в смеси эфир/ТГФ/MeOH, при этом получали указанное в заголовке соединение, или при необходимости продукт очищали кристаллизацией из 1,4-диоксана или хроматографией на колонке с силикагелем (элюэнт: циклогексан/EtOAc или EtOAc/EtOH).

Пример 1

4-[3-(5-Гидроксиметил[1,2,3]триазол-1-ил)фенил]-7-морфолин-4-ил-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутилового эфира (RS)-{5-морфолин-4-ил-2-[3-оксо-3-[3-[5-(тетрагидропиран-2-илметил)[1,2,3]триазол-1-ил]фенил]пропиониламино]-4-трифторметилфенил}карбаминовой кислоты (см. пример Н1) при обработке ТФУ в CH₂Cl₂ по общей методике О. Соединение получали в виде твердого вещества (51 мг) грязно-белого цвета. $t_{пл}$. 200°C. МС (ISP): 487 [M+H]⁺.

Пример 2

45 4-(8-Морфолин-4-ил-4-оксо-7-трифторметил-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил)пиридин-2-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение получали из трет-бутилового эфира {2-[3-(2-цианопиридин-4-ил)-3-оксопропиониламино]-5-морфолин-4-ил-4-трифторметилфенил}карбаминовой кислоты (см. пример Н2) при обработке ТФУ в CH₂Cl₂ по общей методике О. Соединение получали в виде твердого вещества (11 мг) желтого цвета. $t_{пл}$. 220°C. МС (ISP): 416 [M+H]⁺.

Пример 3

4-[3-(3-Метилизоксазол-5-ил)фенил]-7-морфолин-4-ил-8-трифторметил-1,3-дигидробензо

[b][1,4]дiazепин-2-он

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (29 мг) грязно-белого цвета из трет-бутилового эфира (2-[3-(3-(3-метилизоксазол-5-ил)фенил]-3-оксопропиониламино)-5-морфолин-4-ил-4-трифторметилфенил]карбаминовой кислоты (см. пример Н3) при обработке ТФУ в CH_2Cl_2 по общей методике О. $t_{\text{пл.}}$ 170°C. МС (ISP): 471 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 4

3-(4-Оксо-7-пиррол-1-ил-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил)бензонитрил

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (1,51 г) желтого цвета из трет-бутилового эфира {2-[3-(3-цианофенил)-3-оксопропиониламино]-4-пиррол-1-илфенил}карбаминовой кислоты (см. пример Н5) при обработке ТФУ в CH_2Cl_2 по общей методике О.

В другом варианте указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (161 мг) оливкового цвета из (3-(3-цианофенил)-N-(2-нитро-5-пиррол-1-илфенил)-3-оксопропионида (см. пример Н4) восстановительной циклизацией в присутствии $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в EtOH при 70°C по общей методике К (способ б). $t_{\text{пл.}}$ 219°C. МС (EI): 326 $[\text{M}]^+$.

Пример 5

4-(2-Хлорфенил)-1-[2-(3-цианофенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-7-ил]-1Н-пиррол-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (164 мг) коричневого цвета из N-[5-[3-(2-хлорфенил)-4-цианопиррол-1-ил]-2-нитрофенил]-3-(3-цианофенил)-3-оксопропионида (см. пример Н6) восстановительной циклизацией в присутствии Fe/HOAc в ТГФ/ H_2O при 80°C по общей методике К (способ г). $t_{\text{пл.}}$ 252°C (разл.). МС (EI): 461 $[\text{M}]^+$ и 463 $[\text{M}+2]^+$.

Пример 6

1-[2-(3-Цианофенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-7-ил]-4-фенил-1Н-пиррол-3-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (206 мг) коричневого цвета из 3-(3-цианофенил)-N-[5-(3-циано-4-фенилпиррол-1-ил)-2-нитрофенил]-3-оксопропионида (см. пример Н7) восстановительной циклизацией в присутствии Fe/HOAc в ТГФ/ H_2O при 80°C по общей методике К (способ б). $t_{\text{пл.}}$ 274°C (разл.). МС (EI): 427 $[\text{M}]^+$.

Пример 7

4-(3-Иодфенил)-8-пиррол-1-ил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (624 мг) оливкового цвета из 3-(3-иодфенил)-N-(2-нитро-4-пиррол-1-илфенил)-3-оксопропионида (см. пример Н8) восстановительной циклизацией в присутствии $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в EtOH при 70 °C по общей методике К (способ б). $t_{\text{пл.}}$ 215-217°C (разл.). МС (EI): 427 $[\text{M}]^+$.

Пример 8

3-(4-Оксо-7-пиррол-1-ил-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил)бензамид

Смесь 4-(3-иодфенил)-8-пиррол-1-ил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-она (см. пример 7) (214 мг, 0,5 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (4 мг, 3 мол.%), PPh_3 (8 мг, 8 мол.%) и HDMS (0,52 мл, 2,5 ммоль) в ДМФА (2 мл) перемешивали в атмосфере CO при 60°C в течение 4 ч. Смесь переносили в EtOAc, промывали 1н. HCl, насыщенным раствором NaHCO_3 , соевым раствором и сушили над MgSO_4 . После удаления растворителя в вакууме получали твердое вещество темно-коричневого цвета, которое очищали хроматографией на колонке с силикагелем (элюент: EtOAc/MeOH, 95:5), при этом получали твердое вещество (97 мг) желто-коричневого цвета. $t_{\text{пл.}}$ 238-239°C (разл.). МС (EI): 344 $[\text{M}]^+$.

Пример 9

3-(8-Иод-4-оксо-7-пиррол-1-ил-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил)бензонитрил

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (344 мг) желтого

цвета из 3-(3-цианофенил)-N-(4-иод-2-нитро-5-пиррол-1-илфенил)-3-оксопропионамида (см. пример Н9) восстановительной циклизацией в присутствии $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в EtOH при 70 °С по общей методике К (способ б). $t_{\text{пл.}}$ 215°С. МС (EI): 452 [M]⁺.

Пример 10

5 3-[8-(2-Метоксиэтокси)-4-оксо-7-пиррол-1-ил-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил]бензонитрил

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (22 мг) бежевого цвета из трет-бутилового эфира [2-[3-(3-цианофенил)-3-оксопропиониламино]-5-(2-метоксиэтокси)-4-пиррол-1-илфенил]карбаминовой кислоты (см. пример Н10) при
10 обработке ТФУ в CH_2Cl_2 по общей методике О. $t_{\text{пл.}}$ 189-195°С. МС (EI): 400 [M]⁺.

Пример 11

3-[7-(3-Гидроксиметилпиррол-1-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]diazепин-2-ил]бензонитрил

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (18 мг) коричневого цвета из 3-(3-цианофенил)-N-[5-(3-гидроксиметилпиррол-1-ил)-2-нитрофенил]-3-оксопропионамида (см. пример Н11) восстановительной циклизацией в присутствии Fe/НОАс в ТГФ/Н₂О при 60°С по общей методике К (способ г). МС (EI): 356 [M]⁺.

Пример 12

20 3-[4-Оксо-7-(3-фенилпиррол-1-ил)-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]diazепин-2-ил]бензонитрил

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (11 мг) желтого цвета из 3-(3-цианофенил)-N-[2-нитро-5-(3-фенилпиррол-1-ил)фенил]-3-оксопропионамида (см. пример Н12) восстановительной циклизацией в присутствии Fe/НОАс в ТГФ/Н₂О при 80 °С по общей методике К (способ г). МС (EI): 402 [M]⁺.

25 Пример 13

3-[7-(3-Метоксиметилпиррол-1-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,5]diazепин-2-ил]бензонитрил

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (62 мг) коричневого цвета из 3-(3-цианофенил)-N-[5-(3-метоксиметилпиррол-1-ил)-2-нитрофенил]-3-оксопропионамида (см. пример Н13) восстановительной циклизацией в присутствии Fe/НОАс в ТГФ/Н₂О при 80°С по общей методике К (способ г). МС (EI): 370 [M]⁺.

Пример 14

35 3-[7-(2-Метоксиметилпиррол-1-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,5]diazепин-2-ил]бензонитрил

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (178 ммг) коричневого цвета из 3-(3-цианофенил)-N-[5-(2-метоксиметилпиррол-1-ил)-2-нитрофенил]-3-оксопропионамида (см. пример Н14) восстановительной циклизацией в присутствии Fe/НОАс в ТГФ/Н₂О при 80°С по общей методике К (способ г). $t_{\text{пл.}}$ >197°С (разл.). МС (EI):
40 370 [M]⁺.

Пример 15

Метилловый эфир 1-[2-(3-цианофенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]diazепин-7-ил]-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (323 мг) коричневого цвета из метилового эфира 1-{3-[3-(3-цианофенил)-3-оксопропиониламино]-4-нитрофенил}-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (см. пример Н15) восстановительной циклизацией в присутствии Fe/НОАс в ТГФ/Н₂О при 80°С по общей методике К (способ г). $t_{\text{пл.}}$ >207°С (разл.). МС (EI): 384 [M]⁺.

Пример 16

50 4-(3-Имидазол-1-илфенил)-8-пиррол-1-ил-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (1,03 г) желтого цвета из трет-бутилового эфира {2-[3-(3-имидазол-1-илфенил)-3-оксопропиониламино]-4-пиррол-1-илфенил}карбаминовой кислоты (см. пример Н17) при обработке ТФУ в

CH₂Cl₂ по общей методике О.

В другом варианте указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (100 мг) коричневого цвета из 3-(3-имидазол-1-илфенил)-N-(2-нитро-5-пиррол-1-илфенил)-3-оксопропионида (см. пример Н16) восстановительной циклизацией в присутствии Fe/HOAc в ТГФ/H₂O при 60°C по общей методике К (способ г). t_{пл.} 290°C. МС (EI): 367 [M]⁺.

Пример 17

3-(8-Метокси-4-оксо-7-пиррол-1-ил-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил)бензонитрил

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (10 мг) желтого цвета из трет-бутилового эфира {2-[3-(3-цианофенил)-3-оксопропиониламино]-5-метокси-4-пиррол-1-илфенил} карбаминовой кислоты (см. пример Н18) при обработке ТФУ в CH₂Cl₂ по общей методике О. МС (EI): 356 [M]⁺.

Пример 18

3-[7-(2-трет-Бутилпиррол-1-ил)-8-метокси-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,5]diazепин-2-ил]бензонитрил

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (22 мг) желтого цвета из трет-бутилового эфира {4-(2-трет-бутилпиррол-1-ил)-2-[3-(3-цианофенил)-3-оксопропиониламино]-5-метоксифенил}карбаминовой кислоты (см. пример Н19) при обработке ТФУ в CH₂Cl₂ по общей методике О. t_{пл.} >250°C. МС (EI): 412 [M]⁺.

Пример 19

Этиловый эфир 2-[3-(4-оксо-7-пиррол-1-ил-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]diazепин-2-ил)фенил]тиазол-4-карбоновой кислоты

Исходное соединение, 3-(4-оксо-7-пиррол-1-ил-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]diazепин-2-ил)тиобензамид, получали из 3-(4-оксо-7-пиррол-1-ил-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]diazепин-2-ил)бензонитрила (см. пример 4) по следующей методике: к раствору гексаметилдисилтиана (1,38 мл, 6,5 ммоль) в 1,3-диметил-2-имидазолидиноне (6 мл) добавляли при 23°C метоксид натрия (0,34 г, 6,3 ммоль). Смесь перемешивали в течение 15 мин и полученный раствор голубого цвета добавляли к раствору 3-(4-оксо-7-пиррол-1-ил-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]diazепин-2-ил)бензонитрила (см. пример 4) (0,98 г, 3 ммоль) в 1,3-диметил-2-имидазолидиноне (9 мл). Смесь перемешивали при 23°C в течение 3 ч, а затем выливали в H₂O (200 мл). Смесь экстрагировали EtOAc, органический слой сушили над Na₂SO₄ и упаривали в вакууме. Полученное масло перемешивали в течение 0,5 ч с H₂O (150 мл), полученный осадок отделяли фильтрованием и сушили, при этом получали 3-(4-оксо-7-пиррол-1-ил-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]diazепин-2-ил)тиобензамид в виде твердого вещества (0,86 г) светло-желтого цвета. t_{пл.} 198-201°C (разл.). МС (ISN): 359,0 [M-H]⁻.

Смесь указанного исходного соединения (0,3 г, 0,84 ммоль) и этилового эфира бромпировиноградной кислоты (0,16 мл, 1,26 ммоль) в этаноле (4 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 20 мин. Раствор упаривали в вакууме и остаток растирали с EtOAc, при этом получали указанное в заголовке соединение (0,24 г) в виде твердого вещества светло-желтого цвета, t_{пл.} 198-201°C. МС (ISP): 455,2 [M-H]⁻.

Пример 20

4-[3-(4-Гидроксиметилтиазол-2-ил)фенил]-8-пиррол-1-ил-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он

К перемешиваемой суспензии этилового эфира 2-[3-(4-оксо-7-пиррол-1-ил-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]diazепин-2-ил)фенил]тиазол-4-карбоновой кислоты (см. пример 19) (0,34 г, 0,75 ммоль) в ТГФ (35 мл) добавляли при -20°C в течение 40 мин тремя порциями 3,5М раствор дигидридо-бис(2-метоксиэтокси)алюмината натрия в толуоле (0,94 мл, 3,3 ммоль). Перемешивание продолжали при -20°C в течение 20 мин и реакционную смесь выливали в охлажденный льдом 10% водный раствор уксусной кислоты. Продукт экстрагировали EtOAc, органический слой последовательно промывали водой,

насыщенным раствором Na_2CO_3 , соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и упаривали в вакууме. Остаток растирали с метанолом, при этом получали указанное в заголовке соединение (0,28 г) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. $t_{\text{пл.}}$ 238-240°C. МС (ISN): 413,1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

5 Пример 21

8-Пиррол-1-ил-4-(3-[1,2,3]триазол-1-илфенил)-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (36 мг) светло-желтого цвета из трет-бутилового эфира {2-[3-оксо-3-(3-[1,2,3]триазол-1-илфенил)пропиониламино]-4-пиррол-1-илфенил}карбаминовой кислоты (см. пример H20) при обработке ТФУ в CH_2Cl_2 по общей методике О. $t_{\text{пл.}}$ 206-209°C. МС (ISP): 369 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Пример 22

4-(3-Оксазол-2-илфенил)-8-пиррол-1-ил-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (83 мг) светло-желтого цвета из трет-бутилового эфира (2-амино-4-пиррол-1-илфенил)карбаминовой кислоты (см. пример K2) (137 мг) и 2,2-диметил-6-(3-оксазол-2-илфенил)[1,3]диоксин-4-она (см. пример M5) (271 мг) по общей методике Н. В полученном веществе удаляли защитные группы и циклизовали при обработке ТФУ в CH_2Cl_2 по общей методике О. $t_{\text{пл.}}$ 251-253°C. МС (ISP): 369,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Пример 23

20 Этиловый эфир 5-[3-(4-оксо-7-пиррол-1-ил-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]diazепин-2-ил)фенил]оксазол-4-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (63 мг) светло-желтого цвета из трет-бутилового эфира (2-амино-4-пиррол-1-илфенил)карбаминовой кислоты (см. пример K2) (164 мг) и этилового эфира 5-[3-(2,2-диметил-6-оксо-6Н-[1,3]диоксин-4-ил)фенил]оксазол-4-карбоновой кислоты (см. пример M6) (206 мг) по общей методике Н. В полученном веществе удаляли защитные группы и циклизовали при обработке ТФУ в CH_2Cl_2 по общей методике О. $t_{\text{пл.}}$ 222-224°C. МС (ISP): 441,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 Пример 24

30 (2-Гидроксиэтил)амид 5-[3-(4-оксо-7-пиррол-1-ил-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]diazепин-2-ил)фенил]оксазол-4-карбоновой кислоты

Раствор этилового эфира 5-[3-(4-оксо-7-пиррол-1-ил-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]diazепин-2-ил)фенил]оксазол-4-карбоновой кислоты (см. пример 23) (35 мг) в 2-аминоэтаноле (1 мл) перемешивали при 50°C в течение 4 ч. Смесь распределяли между H_2O и EtOAc. Органический слой сушили и упаривали в вакууме, остаток растирали с EtOAc, при этом получали указанное в заголовке соединенеие (20 мг) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. $t_{\text{пл.}}$ 228-230°C. МС (ISP): 456,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

35 Пример 25

40 Метилловый эфир 2-[3-(4-оксо-7-пиррол-1-ил-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]diazепин-2-ил)фенил]оксазол-4-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (770 мг) светло-желтого цвета из трет-бутилового эфира (2-амино-4-пиррол-1-илфенил)карбаминовой кислоты (см. пример K2) (684 мг) и метилового эфира 2-[3-(2,2-диметил-6-оксо-6Н-[1,3]диоксин-4-ил)фенил]оксазол-4-карбоновой кислоты (см. пример M7) (820 мг) по общей методике Н. В полученном веществе удаляли защитные группы и циклизовали при обработке ТФУ в CH_2Cl_2 по общей методике О. $t_{\text{пл.}}$ 240-245°C (разл.). МС (ISP): 433,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

45 Пример 26

4-[3-(4-Гидроксиметилотксазол-2-ил)фенил]-8-пиррол-1-ил-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он

50 К раствору метилового эфира 2-[3-(4-оксо-7-пиррол-1-ил-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]diazепин-2-ил)фенил]оксазол-4-карбоновой кислоты (см. пример 25) (88 мг, 0,2 ммоль) в ТГФ (1,5 мл) последовательно добавляли MeOH (0,012 мл) и боргидрид лития (6,5 мг, 0,3 ммоль). Смесь перемешивали при 40°C в течение 1 ч и затем распределяли между EtOAc

и 1н. HCl. Органический слой промывали соевым раствором, сушили и упаривали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексан, 1:2), при этом получали указанное в заголовке соединение (24 мг) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. $t_{пл}$. 240-242°C. МС (ISP): 399,4 [M+H]⁺.

5 Пример 27

Амид 2-[3-(4-оксо-7-пиррол-1-ил-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил)фенил]оксазол-4-карбоновой кислоты

Суспензию метилового эфира 2-[3-(4-оксо-7-пиррол-1-ил-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил)фенил]оксазол-4-карбоновой кислоты (см. пример 25) (44 мг) в 5н.

10 растворе (3 мл) NH₃ в MeOH перемешивали при 20°C в течение 3 сут. Нерастворимое вещество отделяли фильтрованием и раствор упаривали в вакууме. Остаток растирали с EtOAc, при этом получали указанное в заголовке соединение (22 мг) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. $t_{пл}$. 232-234°C. МС (ISP): 412,2 [M+H]⁺.

Пример 28

15 Этиловый эфир 4-[3-(4-оксо-7-пиррол-1-ил-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил)фенил]тиазол-2-карбоновой кислоты

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (0,85 мг) светло-желтого цвета из трет-бутилового эфира (2-амино-4-пиррол-1-илфенил)карбаминовой кислоты (см. пример K2) (1,9 г) и этилового эфира 5-[3-(2,2-диметил-6-оксо-6Н-[1,3]диоксин-4-ил)фенил]тиазол-2-карбоновой кислоты (см. пример M8) (2,5 г) по общей методике Н. В полученном веществе удаляли защитные группы и циклизовали при

20 обработке ТФУ в CH₂Cl₂ по общей методике О. $t_{пл}$. 213-215°C. МС (ISP): 457,2 [M+H]⁺.

Пример 29

25 4-[3-(3-Метилизоксазол-5-ил)фенил]-8-пиррол-1-ил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (92 мг) светло-желтого цвета из трет-бутилового эфира (2-амино-4-пиррол-1-илфенил)карбаминовой кислоты (см. пример K2) (191 мг) и трет-бутилового эфира 3-[3-(3-метилизоксазол-5-ил)фенил]-3-оксопропионовой кислоты (см. пример Л4) (211 мг) по общей методике Н. В

30 полученном веществе удаляли защитные группы и циклизовали при обработке ТФУ в CH₂Cl₂ по общей методике О. $t_{пл}$. 248-250°C. МС (ISP): 383,2 [M+H]⁺.

Пример 30

Амид 4-[3-(4-оксо-7-пиррол-1-ил-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил)фенил]тиазол-2-карбоновой кислоты

35 Образец этилового эфира 4-[3-(4-оксо-7-пиррол-1-ил-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил)фенил]тиазол-2-карбоновой кислоты (см. пример 28) (0,07 г) вводили в реакцию с аммиаком по методике, описанной в примере 27, при этом получали указанное в заголовке соединение (0,05 г) в виде твердого вещества светло-желтого цвета, $t_{пл}$. 267-269°C. МС (ISP): 428,4 [M+H]⁺.

40 Пример 31

Бис(2-гидроксиэтил)амид 2-[3-(4-оксо-7-пиррол-1-ил-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил)фенил]оксазол-4-карбоновой кислоты

45 Раствор метилового эфира 2-[3-(4-оксо-7-пиррол-1-ил-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил)фенил]оксазол-4-карбоновой кислоты (см. пример 25) (88 мг) в 2-(2-гидроксиэтиламино)этанол (2 мл) перемешивали при 50°C в течение 6 ч. Смесь распределяли между H₂O и EtOAc. Органический слой сушили и упаривали в вакууме, остаток растирали с EtOAc, при этом получали указанное в заголовке соединение (32 мг) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. МС (ISP): 500,4 [M+H]⁺.

50 Пример 32

(2-Гидроксиэтил)амид 4-[3-(4-оксо-7-пиррол-1-ил-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил)фенил]тиазол-2-карбоновой кислоты

Образец этилового эфира 4-[3-(4-оксо-7-пиррол-1-ил-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]

дiazепин-2-ил)фенил]тиазол-2-карбоновой кислоты (см. пример 28) (0,26 г) вводили в реакцию с 2-аминоэтанолом по методике, описанной в примере 34, при этом получали указанное в заголовке соединение (0,07 г) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. $t_{пл}$ 236-238°C. МС (ISP): 472,3 [M+H]⁺.

5 Пример 33

4-[3-(2-Гидроксиметилтиазол-4-ил)фенил]-8-пиррол-1-ил-1,3-дигидробензо[b][1,4] diaзепин-2-он

Образец этилового эфира 4-[3-(4-оксо-7-пиррол-1-ил-4,5-дигидро-3H-бензо[b][1,4] diaзепин-2-ил)фенил]тиазол-2-карбоновой кислоты (см. пример 28) (0,14 г) вводили в реакцию с дигидридо-бис(2-метоксиэтокси)алюминатом натрия по методике, описанной в примере 20, при этом получали указанное в заголовке соединение (0,03 г) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. $t_{пл}$ 185-190°C (разл.). МС (ISP): 415,2 [M+H]⁺.

10 Пример 34

(2-Гидроксиэтил)амид 2-[3-(4-оксо-7-пиррол-1-ил-4,5-дигидро-3H-бензо[b][1,4] diaзепин-2-ил)фенил]оксазол-4-карбоновой кислоты

Раствор метилового эфира 2-[3-(4-оксо-7-пиррол-1-ил-4,5-дигидро-3H-бензо[b][1,4] diaзепин-2-ил)фенил]оксазол-4-карбоновой кислоты (см. пример 25) (88 мг) в 2-аминоэтанол (2 мл) перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Смесь распределяли между EtOAc и H₂O, органический слой сушили и упаривали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексан, 1:1), очищенный продукт растирали с Et₂O, при этом получали указанное в заголовке соединение (20 мг) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. $t_{пл}$ 242-244°C. МС (ISP): 456,4 [M+H]⁺.

20 Пример 35

4-[3-(4-(Диметиламинометил)тиазол-2-ил)фенил]-8-пиррол-1-ил-1,3-дигидробензо[b][1,4] diaзепин-2-он

Исходное соединение, 4-[3-(4-(хлорметил)тиазол-2-ил)фенил]-8-пиррол-1-ил-1,3-дигидробензо[b][1,4] diaзепин-2-он, получали по следующей методике: смесь 3-(4-оксо-7-пиррол-1-ил-4,5-дигидро-3H-бензо[b][1,4] diaзепин-2-ил)тиобензамида [полученного из 3-(4-оксо-7-пиррол-1-ил-4,5-дигидро-3H-бензо[b][1,4] diaзепин-2-ил)бензонитрила (см. пример 4), как описано в примере 19] (144 мг), 1,3-дихлор-2-пропанона (76 мг) и бикарбоната натрия (50 мг) в 1,4-диоксане (3 мл) нагревали при 60°C в течение 15 ч. Реакционную смесь охлаждали до 20°C и разбавляли H₂O (20 мл). Осадок собирали и сушили, при этом получали 4-[3-(4-(хлорметил)тиазол-2-ил)фенил]-8-пиррол-1-ил-1,3-дигидробензо[b][1,4] diaзепин-2-он (154 мг) в виде твердого вещества светло-коричневого цвета. МС (ISP): 427,4 [M+H]⁺.

Смесь указанного исходного соединения (88 мг, 0,2 ммоль) и иодида калия (10 мг, 0,06 ммоль) в 33% растворе диметиламина в метаноле (1 мл, 5,5 ммоль) нагревали при 40°C в течение 2 ч. Смесь упаривали в вакууме, остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/ацетон, 1:1), при этом получали указанное в заголовке соединение (31 мг) в виде твердого вещества светло-коричневого цвета. МС (ISP): 442,42 [M+H]⁺.

40 Пример 36

4-[3-(4-Морфолин-4-илметилтиазол-2-ил)фенил]-8-пиррол-1-ил-1,3-дигидробензо[b][1,4] diaзепин-2-он

Смесь 4-[3-(4-(хлорметил)тиазол-2-ил)фенил]-8-пиррол-1-ил-1,3-дигидробензо[b][1,4] diaзепин-2-она (см. пример 35) (65 мг, 0,15 ммоль), морфолина (0,11 мл, 1,2 ммоль) и иодида калия (5 мг, 0,03 ммоль) в метаноле (1 мл) нагревали при 40°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли H₂O, полученный осадок отделяли фильтрованием и очищали хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/метанол, 10:1), при этом получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества светло-коричневого цвета. МС (ISP): 484,3 [M+H]⁺.

50 Пример 37

[4-(3-Имидазол-1-илфенил)-8-иод-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[b][1,4] diaзепин-7-ил]

ацетонитрил

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (297 мг) светло-розового цвета из трет-бутилового эфира {5-цианометил-2-[3-(3-имидазол-1-илфенил)-3-оксопропиониламино]-4-иодфенил}карбаминовой кислоты (см. пример H21) (520 мг, 0,89 ммоль) при обработке ТФУ в CH_2Cl_2 по общей методике О. $t_{\text{пл.}}$ 243-245°C. МС (EI): 467 $[\text{M}^+]$.

Пример 38

4-[3-(2-Метил-2Н-пиразол-3-ил)фенил]-7-морфолин-4-ил-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (32 мг) грязно-белого цвета из трет-бутилового эфира 2-{3-[3-(2-метил-2Н-пиразол-3-ил)фенил]-3-оксопропиониламино}-5-морфолин-4-ил-4-трифторметилфенил}карбаминовой кислоты (см. пример H22) (100 мг, 0,17 ммоль) при обработке ТФУ в CH_2Cl_2 по общей методике О. $t_{\text{пл.}}$ 211°C. МС (ISP): 470 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 39

4-[3-(3-Гидроксиметилизоксазол-5-ил)фенил]-7-морфолин-4-ил-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (11 мг) грязно-белого цвета из трет-бутилового эфира (RS)-[5-морфолин-4-ил-2-(3-оксо-3-{3-[3-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)изоксазол-5-ил]фенил}пропиониламино)-4-трифторметилфенил]карбаминовой кислоты (см. пример H23) (57 мг, 0,08 ммоль) при обработке ТФУ в CH_2Cl_2 по общей методике О. $t_{\text{пл.}}$ 196°C. МС (ISP): 487 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 40

4-[3-(5-Диметиламинометил[1,2,3]триазол-1-ил)фенил]-7-морфолин-4-ил-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (37 мг) бежевого цвета из трет-бутилового эфира 2-{3-[3-(5-диметиламинометил[1,2,3]триазол-1-ил)фенил]-3-оксопропиониламино}-5-морфолин-4-ил-4-трифторметилфенил}карбаминовой кислоты (см. пример H24) (138 мг, 0,218 ммоль) при обработке ТФУ в CH_2Cl_2 по общей методике О. $t_{\text{пл.}}$ 180°C. МС (ISP): 514 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 41

4-[3-(3-Метилизоксазол-5-ил)фенил]-7-тиоморфолин-4-ил-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (80 мг) желтого цвета из трет-бутилового эфира 2-{3-[3-(3-метилизоксазол-5-ил)фенил]-3-оксопропиониламино}-5-тиоморфолин-4-ил-4-трифторметилфенил}карбаминовой кислоты (см. пример H25) (310 мг, 0,5 ммоль) при обработке ТФУ в CH_2Cl_2 по общей методике О. $t_{\text{пл.}}$ 230-233°C. МС (ISP): 487,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 42

4-(4-Оксо-8-тиоморфолин-4-ил-7-трифторметил-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил)пиридин-2-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (111 мг) желтого цвета из трет-бутилового эфира {2-[3-(2-цианопиридин-4-ил)-3-оксопропиониламино]-5-тиоморфолин-4-ил-4-трифторметилфенил}карбаминовой кислоты (см. пример H26) (265 мг, 0,5 ммоль) при обработке ТФУ в CH_2Cl_2 по общей методике О. $t_{\text{пл.}}$ 195-199°C. МС (EI): 431,1 $[\text{M}^+]$.

Пример 43

7-(1,1-Диоксо-1H-6-тиоморфолин-4-ил)-4-[3-(5-гидроксиметил[1,2,3]триазол-1-ил)фенил]-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (115 мг) светло-желтого цвета из трет-бутилового эфира (RS)-[5-(1,1-диоксо-1H-6-тиоморфолин-4-ил)-2-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)[1,2,3]триазол-1-ил]фенил}пропиониламино)-4-трифторметилфенил]карбаминовой кислоты (см. пример H27) при

обработке ТФУ в CH_2Cl_2 по общей методике О. $t_{\text{пл.}}$ 216°C (разл.). МС (ISP): 535,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 44

4-(8-Метокси-4-оксо-7-трифторметил-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил)пиридин-2-карбонитрил

5 Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (180 мг) желтого цвета из трет-бутилового эфира {2-[3-(2-цианопиридин-4-ил)-3-оксопропиониламино]-5-метокси-4-трифторметилфенил}карбаминовой кислоты (см. пример Н28) (293 мг, 0,61 ммоль) при обработке ТФУ в CH_2Cl_2 по общей методике О. $t_{\text{пл.}}$ 227°C. МС (EI): 360 $[\text{M}^+]$.

Пример 45

10 7-Метокси-4-[3-(3-метилизоксазол-5-ил)фенил]-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (96 мг) грязно-белого цвета из трет-бутилового эфира (5-метокси-2-{3-[3-(3-метилизоксазол-5-ил)фенил]-3-оксопропиониламино}-4-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты (см. 15 пример Н29) (254 мг, 0,48 ммоль) при обработке ТФУ в CH_2Cl_2 по общей методике О. $t_{\text{пл.}}$ 225°C. МС (ISP) 416 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 46

4-[3-(5-Гидроксиметил[1,2,3]триазол-1-ил)фенил]-7-метокси-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он

20 Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (134 мг) желтого цвета из трет-бутилового эфира (RS)-[5-метокси-2-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)[1,2,3]триазол-1-ил]фенил}пропиониламино)-4-трифторметилфенил]карбаминовой кислоты (см. пример Н30) (404 мг, 0,64 ммоль) при обработке ТФУ в CH_2Cl_2 по общей методике О. $t_{\text{пл.}}$ 225°C МС (ISP): 432 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 Пример 47

7-Метокси-4-[3-(5-пирролидин-1-илметил[1,2,3]триазол-1-ил)фенил]-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он

Указанное в заголовке соединение получали из 4-[3-(5-гидроксиметил[1,2,3]триазол-1-ил)фенил]-7-метокси-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-она (см. пример 30 46) (86 мг, 0,2 ммоль) при обработке SOCl_2 (0,044 мл, 0,6 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) при температуре от 23°C до температуры кипения растворителя в течение 15 мин, а затем упаривали досуха.

Неочищенный хлорид растворяли в ДМФА (2 мл) и перемешивали при 23°C в смеси с 35 каталитическим количеством NaI и пирролидином (0,17 мл, 2,0 ммоль) до полного превращения хлорида по данным ТСХ. Реакционную смесь переносили в EtOAc, промывали водой и соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 . После удаления растворителя в вакууме получали полутвердое вещество желтого цвета, которое очищали хроматографией на колонке с силикагелем, при этом получали твердое вещество (47 мг) 40 желтого цвета, $t_{\text{пл.}}$ 215°C. МС (ISP): 485 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 48

4-[3-(5-Гидроксиметилизоксазол-3-ил)фенил]-7-морфолин-4-ил-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (386 мг) белого 45 цвета из трет-бутилового эфира (R,S)-[5-морфолин-4-ил-2-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)изоксазол-3-ил]фенил}пропиониламино)-4-трифторметилфенил]карбаминовой кислоты (см. пример Н31) при обработке ТФУ в CH_2Cl_2 по общей методике О. $t_{\text{пл.}}$ 237-238°C. МС (ISP): 467,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 49

50 7-Морфолин-4-ил-4-(3-пиразол-1-илфенил)-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (146 мг) грязно-белого цвета из трет-бутилового эфира {5-морфолин-4-ил-2-[3-оксо-3-(3-пиразол-1-

илфенил)пропиониламино]-4-трифторметилфенил}карбаминовой кислоты (см. пример H32) (322 мг, 0,56 ммоль) при обработке ТФУ в CH_2Cl_2 по общей методике О. $t_{\text{пл.}}$ 166°C. МС (ISP): 456 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 50

5 7-Морфолин-4-ил-4-(3-[1,2,4]триазол-4-илфенил)-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (176 мг) желтого цвета из трет-бутилового эфира {5-морфолин-4-ил-2-[3-оксо-3-(3-[1,2,4]триазол-4-илфенил)пропиониламино]-4-трифторметилфенил}карбаминовой кислоты (см. пример H33) 10 (360 мг, 0,627 ммоль) при обработке ТФУ в CH_2Cl_2 по общей методике О. $t_{\text{пл.}}$ 233-236°C. МС (ISP): 457,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 51

15 7-Фтор-4-[3-(5-гидроксиметил[1,2,3]триазол-1-ил)фенил]-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (87 мг) светло-желтого цвета из трет-бутилового эфира (R,S)-[5-фтор-2-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)[1,2,3]триазол-1-ил]фенил}пропиониламино)-4-трифторметилфенил]карбаминовой кислоты (см. пример H34) (489 мг, 0,787 ммоль) при 20 обработке ТФУ в CH_2Cl_2 по общей методике О. $t_{\text{пл.}}$ 197-199°C. МС (ISN): 418,1 $[\text{M}-\text{H}]^+$.

Пример 52

25 7-Этоксид-4-[3-(5-гидроксиметил[1,2,3]триазол-1-ил)фенил]-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (360 мг) желтого цвета из трет-бутилового эфира (R,S)-[5-этоксид-2-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)[1,2,3]триазол-1-ил]фенил}пропиониламино)-4-трифторметилфенил]карбаминовой кислоты (см. пример H35) (876 мг, 1,35 ммоль) при обработке ТФУ в 30 CH_2Cl_2 по общей методике О. $t_{\text{пл.}}$ 214°C. МС (ISP): 446 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 53

35 4-(8-Этоксид-4-оксо-7-трифторметил-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]diazепин-2-ил)пиридин-2-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (28 мг) грязно-белого цвета из трет-бутилового эфира {2-[3-(2-цианопиридин-4-ил)-3-оксопропиониламино]-5-этоксид-4-трифторметилфенил}карбаминовой кислоты (см. пример H36) (133 мг, 0,27 ммоль) при обработке ТФУ в CH_2Cl_2 по общей методике О. $t_{\text{пл.}}$ 233°C. МС 40 (ISN): 373 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Пример 54

45 4-[3-(5-Циклопропиламинометил[1,2,3]триазол-1-ил)фенил]-7-этоксид-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (55 мг) желтого цвета из 7-этоксид-4-[3-(5-гидроксиметил[1,2,3]триазол-1-ил)фенил]-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-она (см. пример 52) (134 мг, 0,3 ммоль) при обработке 50 SOCl_2 (3 экв.) и циклопропиламино (10 экв.), как описано в примере 47. $t_{\text{пл.}}$ 80°C. МС (ISN): 483 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Пример 55

7-Этоксид-4-(3-{5-[(2,2,2-трифторэтиламино)метил][1,2,3]триазол-1-ил}фенил)-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (57 мг) грязно-белого цвета из 7-этоксид-4-[3-(5-гидроксиметил[1,2,3]триазол-1-ил)фенил]-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-она (см. пример 52) (134 мг, 0,3 ммоль) при обработке SOCl_2 (3 экв.) и 2,2-трифторэтиламино (20 экв.), как описано в 55 примере 47. $t_{\text{пл.}}$ 135°C. МС (ISP): 527 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 56

7-Этоксид-4-(3-[1,2,3]триазол-1-илфенил)-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дизазепин-2-он

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (148 мг) грязно-белого цвета из трет-бутилового эфира {5-этоксид-2-[3-оксо-3-(3-[1,2,3]триазол-1-илфенил)пропиониламино]-4-трифторметилфенил}карбаминовой кислоты (см. пример H37) (203 мг, 0,38 ммоль) при обработке ТФУ в CH_2Cl_2 по общей методике О. $t_{\text{пл.}}$ 215°C. МС (ISP): 416 [M+H]⁺.

Пример 57

7-Метоксид-4-(3-[1,2,3]триазол-1-илфенил)-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дизазепин-2-он

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (169 мг) светло-коричневого цвета из трет-бутилового эфира {5-метоксид-2-[3-оксо-3-(3-[1,2,3]триазол-1-илфенил)пропиониламино]-4-трифторметилфенил}карбаминовой кислоты (см. пример H38) (394 мг, 0,758 ммоль) при обработке ТФУ в CH_2Cl_2 по общей методике О. МС (ISN): 400,3 [M-H]⁻.

Пример 58

4-(8-Метил-4-оксо-7-трифторметил-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дизазепин-2-ил)пиридин-2-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (113 мг) светло-желтого цвета из трет-бутилового эфира {2-[3-(2-цианопиридин-4-ил)-3-оксопропиониламино]-5-метил-4-трифторметилфенил}карбаминовой кислоты (см. пример H39) при обработке ТФУ в CH_2Cl_2 по общей методике О. $t_{\text{пл.}}$ 235°C. МС (ISN): 343,0 [M-H]⁻.

Пример 59

2-(3-Цианофенил)-8-морфолин-4-ил-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дизазепин-7-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (130 мг, выход 61%) желтого цвета из трет-бутилового эфира {5-циано-2-[3-(3-цианофенил)-3-оксопропиониламино]-4-морфолин-4-илфенил}карбаминовой кислоты (см. пример H40) (0,28 г, 0,57 ммоль) при обработке ТФУ в CH_2Cl_2 по общей методике О. $t_{\text{пл.}}$ 259°C. МС (ISP): 372,2 [M+H]⁺.

Пример 60

2-[3-(5-Гидроксиметил[1,2,3]триазол-1-ил)фенил]-8-морфолин-4-ил-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дизазепин-7-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (152 мг, 61%) желтого цвета из трет-бутилового эфира (R,S)-[4-циано-5-морфолин-4-ил-2-(3-оксо-3-{3-[5-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)[1,2,3]триазол-1-ил]фенил}пропиониламино)фенил]карбаминовой кислоты (см. пример H41) (0,36 г, 0,56 ммоль) при обработке ТФУ в CH_2Cl_2 по общей методике О. $t_{\text{пл.}}$ 180°C. МС (ISP): 444,3 [M+H]⁺.

Пример 61

2-[3-(3-Метилизоксазол-5-ил)фенил]-8-морфолин-4-ил-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дизазепин-7-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (215 мг, 70%) светло-желтого цвета из трет-бутилового эфира (4-циано-2-{3-[3-(3-метилизоксазол-5-ил)фенил]-3-оксопропиониламино}-5-морфолин-4-илфенил)карбаминовой кислоты (см. пример H42) (0,39 г, 0,71 ммоль) при обработке ТФУ в CH_2Cl_2 по общей методике О. $t_{\text{пл.}}$ 252°C. МС (ISP): 428,5 [M+H]⁺.

Пример 62

2-[3-(3-Метилизоксазол-5-ил)фенил]-4-оксо-8-тиоморфолин-4-ил-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дизазепин-7-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (280 мг, 82%) светло-желтого цвета из трет-бутилового эфира (4-циано-2-{3-[3-(3-метилизоксазол-5-ил)фенил]-3-оксопропиониламино}-5-морфолин-4-илфенил)карбаминовой кислоты (см.

пример H42) (0,43 г, 0,77 ммоль) при обработке ТФУ в CH_2Cl_2 по общей методике
 О. $t_{\text{пл.}}$ 245°C. МС (ISP): 444,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 63

7-Хлор-4-[3-(5-гидроксиметил[1,2,3]триазол-1-ил)фенил]-8-трифторметил-1,3-
 5 дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (350 мг, 65%)
 грязно-белого цвета из трет-бутилового эфира (R,S)-[5-хлор-2-(3-оксо-3-{3-[5-
 (тетрагидропиран-2-илоксиметил)[1,2,3]триазол-1-ил]фенил}пропиониламино)-4-
 трифторметилфенил]карбаминовой кислоты (см. пример H44) (0,79 г, 1,24 ммоль) при
 10 обработке ТФУ в CH_2Cl_2 по общей методике О. $t_{\text{пл.}}$ 198°C. МС (ISP): 436,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 64

7-Хлор-4-[3-(5-гидроксиметил[1,2,4]триазол-1-ил)фенил]-8-трифторметил-1,3-
 дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (370 мг, 70%)
 15 светло-коричневого цвета из трет-бутилового эфира (R,S)-[5-хлор-2-(3-оксо-3-{3-[5-
 (тетрагидропиран-2-илоксиметил)[1,2,4]триазол-1-ил]фенил}пропиониламино)-4-
 трифторметилфенил]карбаминовой кислоты (см. пример H55) (0,78 г, 1,22 ммоль) при
 обработке ТФУ в CH_2Cl_2 по общей методике О. $t_{\text{пл.}}$ 212°C. МС (ISP): 436,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 65

20 7-Хлор-4-[3-(3-метилизоксазол-5-ил)фенил]-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]
 diaзепин-2-он

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (131 мг, 84%)
 грязно-белого цвета из трет-бутилового эфира (5-хлор-2-{3-[3-(3-метилизоксазол-5-
 ил)фенил]-3-оксопропиониламино}-4-трифторметилфенил]карбаминовой кислоты (см.
 25 пример H45) (0,20 г, 0,37 ммоль) при обработке ТФУ в CH_2Cl_2 по общей методике
 О. $t_{\text{пл.}}$ 252°C. МС (ISP): 418,1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Пример 66

7-Хлор-4-[3-(5-циклопропиламинометил[1,2,4]триазол-1-ил)фенил]-8-трифторметил-1,3-
 дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (135 мг, 57%)
 грязно-белого цвета из 7-хлор-4-[3-(5-гидроксиметил[1,2,3]триазол-1-ил)фенил]-8-
 трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-она (см. пример 63) (218 мг, 0,50
 ммоль) при взаимодействии с тионилхлоридом в дихлорметане с последующей обработкой
 35 соответствующего хлорида циклопропиламино в ДМФ, как описано в примере
 47. $t_{\text{пл.}}$ 191°C. МС (ISP): 475,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 67

7-Хлор-4-[3-(5-циклопропиламинометил[1,2,3]триазол-1-ил)фенил]-8-трифторметил-1,3-
 дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (130 мг, 55%)
 40 светло-желтого цвета из 7-хлор-4-[3-(5-гидроксиметил[1,2,3]триазол-1-ил)фенил]-8-
 трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-она (см. пример 63) (218 мг, 0,50
 ммоль) при взаимодействии с тионилхлоридом в дихлорметане с последующей обработкой
 соответствующего хлорида циклопропиламино в ДМФ, как описано в примере

45 47. $t_{\text{пл.}}$ 206°C. МС (ISP): 475,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 68

4-[3-(5-Гидроксиметил[1,2,3]триазол-1-ил)фенил]-7-метил-8-трифторметил-1,3-
 дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (400 мг, 66%)
 50 грязно-белого цвета из трет-бутилового эфира (RS)-[5-метил-2-(3-оксо-3-{3-[5-
 (тетрагидропиран-2-илоксиметил)[1,2,3]триазол-1-ил]фенил}пропиониламино)-4-
 трифторметилфенил]карбаминовой кислоты (см. пример H46) (0,90 г, 1,46 ммоль) при
 обработке ТФУ в CH_2Cl_2 по общей методике О. $t_{\text{пл.}}$ 215°C. МС (ISP): 416,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 69

4-[3-(5-Циклопропиламинометил[1,2,3]триазол-1-ил)фенил]-7-метил-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (155 мг, 68%) светло-желтого цвета из 4-[3-(5-гидроксиметил[1,2,3]триазол-1-ил)фенил]-7-метил-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-она (см. пример 68) (208 мг, 0,50 ммоль) при взаимодействии с тионилхлоридом в дихлорметане с последующей обработкой соответствующего хлорида циклопропиламино в ДМФА, как описано в примере 47. $t_{пл.}$ 181°C. МС (ISP): 455,3 [M+H]⁺.

Пример 70

7-Метил-4-[3-(3-метилизоксазол-5-ил)фенил]-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (157 мг, 88%) грязно-белого цвета из трет-бутилового эфира (5-метил-2-{3-[3-(3-метилизоксазол-5-ил)фенил]-3-оксoproпиониламино}-4-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты (см. пример H47) (0,23 г, 0,44 ммоль) при обработке ТФУ в CH₂Cl₂ по общей методике О. $t_{пл.}$ 240°C. МС (ISP): 398,1 [M-H]⁻.

Пример 71

7-Хлор-4-(3-[1,2,4]триазол-1-илфенил)-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (211 мг, 78%) светло-желтого цвета из трет-бутилового эфира {5-хлор-2-[3-оксо-3-(3-[1,2,4]триазол-1-илфенил)пропиониламино]-4-трифторметилфенил}карбаминовой кислоты (см. пример H48) (0,35 г, 0,67 ммоль) при обработке ТФУ в CH₂Cl₂ по общей методике О. $t_{пл.}$ 258°C. МС (ISP): 406,4 [M+H]⁺.

Пример 72

7-Хлор-4-(3-имидазол-1-илфенил)-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (55 мг, 47%) светло-желтого цвета из трет-бутилового эфира {5-хлор-2-[3-(3-имидазол-1-илфенил)-3-оксoproпиониламино]-4-трифторметилфенил}карбаминовой кислоты (см. пример H49) (0,15 г, 0,29 ммоль) при обработке ТФУ в CH₂Cl₂ по общей методике О. $t_{пл.}$ 225°C. МС (ISP): 405,4 [M+H]⁺.

Пример 73

7-Хлор-4-(3-[1,2,3]триазол-1-илфенил)-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (152 мг, 60%) светло-желтого цвета из трет-бутилового эфира {5-хлор-2-[3-оксо-3-(3-[1,2,3]триазол-1-илфенил)пропиониламино]-4-трифторметилфенил}карбаминовой кислоты (см. пример H50) (0,33 г, 0,63 ммоль) при обработке ТФУ в CH₂Cl₂ по общей методике О. $t_{пл.}$ 219°C. МС (ISP): 406,4 [M+H]⁺.

Пример 74

7-Метил-4-(3-[1,2,4]триазол-1-илфенил)-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (255 мг, 81%) грязно-белого цвета из трет-бутилового эфира {5-метил-2-[3-оксо-3-(3-[1,2,4]триазол-1-илфенил)пропиониламино]-4-трифторметилфенил}карбаминовой кислоты (см. пример H51) (0,41 г, 0,81 ммоль) при обработке ТФУ в CH₂Cl₂ по общей методике О. $t_{пл.}$ 241°C. МС (ISP): 386,3 [M+H]⁺.

Пример 75

4-(3-Имидазол-1-илфенил)-7-метил-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (249 мг, 88%) грязно-белого цвета из трет-бутилового эфира {2-[3-(3-имидазол-1-илфенил)-5-метил-3-оксопропиониламино]-4-трифторметилфенил}карбаминовой кислоты (см. пример H52) (0,37 г, 0,74 ммоль) при обработке ТФУ в CH_2Cl_2 по общей методике О. $t_{\text{пл.}}$ 212°C. МС (ISP):

385,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 76

7-Метил-4-(3-[1,2,3]триазол-1-илфенил)-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (143 мг, 64%) грязно-белого цвета из трет-бутилового эфира {5-метил-2-[3-оксо-3-(3-[1,2,3]триазол-1-илфенил)пропиониламино]-4-трифторметилфенил}карбаминовой кислоты (см. пример H53) (0,29 г, 0,58 ммоль) при обработке ТФУ в CH_2Cl_2 по общей методике О. $t_{\text{пл.}}$ 237°C. МС (ISP): 386,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 77

7-Метил-4-(3-пиразол-1-илфенил)-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он

Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества (182 мг, 66%) белого цвета из трет-бутилового эфира {5-метил-2-[3-оксо-3-(3-пиразол-1-илфенил)пропиониламино]-4-трифторметилфенил}карбаминовой кислоты (см. пример H54) (0,36 г, 0,72 ммоль) при обработке ТФУ в CH_2Cl_2 по общей методике О. $t_{\text{пл.}}$ 235°C. МС (ISP): 385,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 78

2-[3-(4-Оксо-7-пиррол-1-ил-4,5-дигидро-3H-бензо[b][1,4]diazепин-2-ил)фенил]оксазол-4-илметилловый эфир уксусной кислоты

а) 4-[3-(4-Хлорметиллоксазол-2-ил)фенил]-8-пиррол-1-ил-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он

Суспензию 4-[3-(4-гидроксиметиллоксазол-2-ил)фенил]-8-пиррол-1-ил-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-она (см. пример 26) (1,0 г) в CH_2Cl_2 (15 мл) и тионилхлориде (0,27 мл) перемешивали при температуре 40°C в течение 0,5 ч, а затем охлаждали на ледяной бане. Твердое вещество отделяли фильтрованием и промывали CH_2Cl_2 , при этом получали 4-[3-(4-хлорметиллоксазол-2-ил)фенил]-8-пиррол-1-ил-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он (1,0 г) в виде кристаллов желтого цвета.

б) 2-[3-(4-Оксо-7-пиррол-1-ил-4,5-дигидро-3H-бензо[b][1,4]diazепин-2-ил)фенил]оксазол-4-илметилловый эфир уксусной кислоты

Смесь 4-[3-(4-хлорметиллоксазол-2-ил)фенил]-8-пиррол-1-ил-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-она (146 мг), АсОК (52 мг) и KI (6 мг) в N,N-диметилформамиде (1 мл) нагревали при 100°C в течение 0,5 ч. Смесь охлаждали и разбавляли водой.

Образовавшийся осадок отделяли фильтрованием и очищали хроматографией на силикагеле (элюент: $\text{AcOEt}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 1:1 об./об.), при этом получали указанное в заголовке соединение (45 мг) в виде твердого вещества желтого цвета. $t_{\text{пл.}}$ 206-207°C. МС (ISP): 458,3 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

Пример 79

4-[3-(4-Метиламинометиллоксазол-2-ил)фенил]-8-пиррол-1-ил-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он

Смесь 4-[3-(4-хлорметиллоксазол-2-ил)фенил]-8-пиррол-1-ил-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-она (см. пример 78а) (125 мг) и иодида калия (5 мг) в 8 М растворе метиламина в этаноле (1,5 мл) перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Затем добавляли воду (20 мл), осадок отделяли фильтрованием и очищали хроматографией на силикагеле (элюент: MeOH). Продукт перемешивали в смеси с 20% водным раствором MeOH (10 мл), при этом pH 11 в смеси поддерживали добавлением 1н. NaOH. После отделения твердого вещества фильтрованием получали указанное в заголовке соединение (54 мг) в виде твердого вещества желтого цвета. $t_{\text{пл.}}$ 182-183°C. МС (ISP): 412,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 80

4-[3-(4-Диметиламинометилоксазол-2-ил)фенил]-8-пиррол-1-ил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Смесь 4-[3-(4-хлорметилоксазол-2-ил)фенил]-8-пиррол-1-ил-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-она (см. пример 78а) (125 мг) и KI (5 мг) в 5,6 М растворе диметиламина в EtOH (1,5 мл) перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Затем добавляли воду (20 мл), осадок отделяли фильтрованием и очищали хроматографией на силикагеле (элюент: MeOH). Продукт перемешивали в смеси с 20% водным раствором MeOH (10 мл), при этом pH 11 в смеси поддерживали добавлением 1н. NaOH. После отделения твердого вещества фильтрованием получали указанное в заголовке соединение (50 мг) в виде твердого вещества желтого цвета. $t_{пл}$ 172-175°C. МС (ISP): 426,5 [M+H]⁺.

Пример 81

4-[3-(4-Морфолин-4-илметилоксазол-2-ил)фенил]-8-пиррол-1-ил-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он

Смесь 4-[3-(4-хлорметилоксазол-2-ил)фенил]-8-пиррол-1-ил-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-она (см. пример 78а) (125 мг), морфолина (0,25 мл) и KI (5 мг) в EtOH (1 мл) перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Затем после охлаждения к раствору добавляли воду (20 мл), осадок отделяли фильтрованием и очищали хроматографией на силикагеле (элюент: MeOH). Продукт перемешивали в смеси с 20% водным раствором MeOH (10 мл), при этом pH 11 в смеси поддерживали добавлением 1н. NaOH. После отделения твердого вещества фильтрованием получали указанное в заголовке соединение (60 мг) в виде твердого вещества желтого цвета. $t_{пл}$ 166-167°C. МС (ISP): 468,3 [M+H]⁺.

Пример 82

4-(4-Оксо-7-пиррол-1-ил-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]diazепин-2-ил)пиридин-2-карбонитрил

Смесь трет-бутилового эфира (2-амино-4-пиррол-1-илфенил)карбаминовой кислоты (см. пример K2) (0,14 г) и трет-бутилового эфира 3-(2-цианопиридин-4-ил)-3-оксoproпионозой кислоты (см. пример L3) (0,14 г) в толуоле (1,5 мл) нагревали при 100°C в течение 4 ч, при этом образовывался тонкодисперсный осадок. Смесь охлаждали и осадок отделяли фильтрованием. Раствор полученного твердого вещества в CH₂Cl₂ (2,5 мл) и ТФУ (2,5 мл) перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч, а затем упаривали в вакууме. Маслообразный остаток растворяли в AcOEt, раствор промывали насыщенным раствором Na₂CO₃, соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и упаривали в вакууме. Твердое вещество растирали с CH₂Cl₂, при этом получали указанное в заголовке соединение (0,06 г) в виде кристаллов светло-желтого цвета. $t_{пл}$ 243-244°C. МС (ISN): 325,8 [M-H]⁻.

Пример 83

7-Метил-4-[3-(5-метилоксазол-4-ил)фенил]-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он

Смесь трет-бутилового эфира (2-амино-5-метил-4-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты (см. пример K15) (0,145 г) и трет-бутилового эфира 3-оксо-[3-[(5-метилоксазол-4-ил)фенил]пропионозой кислоты (см. пример L17) (0,26 г) в толуоле (1,5 мл) нагревали при 100°C в течение 8 ч. Смесь охлаждали и упаривали в вакууме. Остаток растворяли в смеси CH₂Cl₂ (2,5 мл) и ТФУ (2,5 мл), перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч, а затем упаривали в вакууме. Маслообразный остаток растворяли в AcOEt, раствор промывали насыщенным раствором NaHCO₃, соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и упаривали в вакууме. Твердое вещество кристаллизовали из CH₂Cl₂, при этом получали указанное в заголовке соединение (0,12 г) в виде кристаллов белого цвета. $t_{пл}$ 241-242°C. МС (ISP): 444,0 [M+H]⁺.

Пример 84

4-[3-(2-Гидроксиметил-5-метилтиазол-4-ил)фенил]-7-метил-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он

Смесь трет-бутилового эфира (2-амино-5-метил-4-трифторметилфенил)карбаминовой

кислоты (см. пример K15) (0,145 г) и трет-бутилового эфира 3-[3-[5-метил-2-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)тиазол-4-ил]фенил]-3-оксопропионовой кислоты (см. пример L18) (0,18 г) в толуоле (1,5 мл) нагревали при 100°C в течение 8 ч. Смесь охлаждали и упаривали в вакууме. Остаток растворяли в смеси CH₂Cl₂ (2,5 мл) и ТФУ (2,5 мл), перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч, а затем упаривали в вакууме.

Маслообразный остаток растворяли в AcOEt, раствор промывали насыщенным раствором NaHCO₃, соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и упаривали в вакууме. Твердое вещество растирали с CH₂Cl₂, при этом получали указанное в заголовке соединение (0,07 г) в виде кристаллов белого цвета. t_{пл.} 214-217°C. МС (ISN): 444,0 [M-H]⁺.

Пример 85

4-[3-(4-Гидроксиметилтиазол-2-ил)фенил]-7-метил-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он

Смесь трет-бутилового эфира (2-амино-5-метил-4-трифторметилфенил)карбаминовой кислоты (см. пример K15) (0,145 г) и трет-бутилового эфира 3-оксо-3-[3-[4-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)тиазол-2-ил]фенил]пропионовой кислоты (см. пример L19) (0,23 г) в толуоле (2 мл) нагревали при 100°C в течение 5 ч. Смесь охлаждали и упаривали в вакууме. Остаток растворяли в смеси CH₂Cl₂ (2 мл) и ТФУ (2 мл), перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч, а затем упаривали в вакууме. Маслообразный

остаток растворяли в AcOEt, раствор промывали насыщенным раствором NaHCO₃, соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и упаривали в вакууме. Остаток кристаллизовали из CH₂Cl₂/гексана, при этом получали указанное в заголовке соединение (0,04 г) в виде кристаллов светло-коричневого цвета. МС (ISP): 430,0 [M-H]⁺.

Пример I

Таблетки следующей композиции получали обычным способом:

	мг в одной таблетке
Активный ингредиент	100
Порошкообразная лактоза	95
Белый кукурузный крахмал	35
Поливинилпирролидон	8
Натрийкарбоксиметилкрахмал	10
Стеарат магния	2
Масса таблетки	250

Пример II

Таблетки следующей композиции получали обычным способом:

	мг в одной таблетке
Активный ингредиент	200
Порошкообразная лактоза	100
Белый кукурузный крахмал	64
Поливинилпирролидон	12
Натрийкарбоксиметилкрахмал	20
Стеарат магния	4
Масса таблетки	400

Пример III

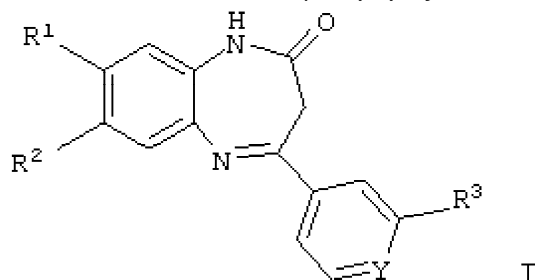
Капсулы следующей композиции получали обычным способом:

	мг в одной капсуле
Активный ингредиент	50
Кристаллическая лактоза	60
Микrokристаллическая целлюлоза	34
Тальк	5
Стеарат магния	1
Масса наполнителя капсулы	150

Активный ингредиент с соответствующим размером частиц, кристаллическую лактозу и микрокристаллическую целлюлозу перемешивали до гомогенного состояния, просеивали и затем примешивали тальк и стеарат магния. Полученной смесью заполняли твердые желатиновые капсулы соответствующего размера.

Формула изобретения

1. Соединения общей формулы



где R^1 означает циано, фтор(низш.)алкил, (низш.)алкокси, или пиррол-1-ил, незамещенный или содержащий от одного до трех заместителей, выбранных из группы, включающей фтор, хлор, циано, фенил, необязательно замещенный галогеном, $-(CH_2)_{1-4}$ -гидрокси, (низш.)алкил, $-(CH_2)_n$ -(низш.)алкокси, $-(CH_2)_n-C(O)O-R''$;

R^2 означает водород, если R^1 означает необязательно замещенный пиррол-1-ил, как указано выше, или R^2 означает галоген, (низш.)алкил, фтор(низш.)алкил, (низш.)алкокси, (низш.)алкокси(этокси) $_n$ (где n равно целому числу от 1 до 4), (низш.)алкоксиметил, морфолин-4-ил, 1-оксотiomорфолин-4-ил, 1,1 -диоксотiomорфолин-4-ил, тиоморфолин-4-ил;

Y означает $-CH=$ или $=N-$;

R^3 означает галоген, (низш.)алкил, циано, $-(CH_2)_n-C(O)-NR'R''$, или R^3 означает необязательно замещенный пятичленный ароматический гетероцикл, который может быть замещен группой, представляющей собой галоген, $-(CH_2)_n-NR'R''$, $-(CH_2)_n-C(O)-OR''$, $-(CH_2)_n-C(O)-NR'R''$, гидрокси, (низш.)алкокси или (низш.)алкил, необязательно замещенный гидрокси;

R' означает водород, (низш.)алкил, C_3-C_6 циклоалкил, фтор(низш.)алкил;

R'' означает водород, (низш.)алкил, C_3-C_6 циклоалкил, фтор(низш.)алкил или 3-гидрокси(низш.)алкил;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4,

и их фармацевтически приемлемые кислотнo-аддитивные соли.

2. Соединения по п.1, где R^1 означает трифторметил.

3. Соединения по п.2, где R^2 означает морфолин.

4. Соединения по пп.2 и 3, выбранные из группы, включающей

4-(8-морфолин-4-ил-4-оксо-7-трифторметил-4,5-дигидро-3H-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил)пиридин-2-карбонитрил,

4-[3-(3-метилизоксазол-5-ил)фенил]-7-морфолин-4-ил-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он,

4-[3-(2-метил-2H-пиразол-3-ил)фенил]-7-морфолин-4-ил-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он,

4-[3-(3-гидроксиметилизоксазол-5-ил)фенил]-7-морфолин-4-ил-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он и

4-[3-(5-гидроксиметилизоксазол-3-ил)фенил]-7-морфолин-4-ил-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он.

5. Соединения по п.2, где R^2 означает тиоморфолин.

6. Соединения по пп.2 и 5, выбранные из группы, включающей

4-[3-(3-метилизоксазол-5-ил)фенил]-7-тиоморфолин-4-ил-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]diazепин-2-он и

4-(4-оксо-8-тиоморфолин-4-ил-7-трифторметил-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил)пиридин-2-карбонитрил.

7. Соединения по п.2, где R² означает (низш.)алкокси.

8. Соединения по пп.2 и 7, причем соединения выбирают из группы, включающей

5 7-метокси-4-[3-(3-метилизоксазол-5-ил)фенил]-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он,

4-(8-этокси-4-оксо-7-трифторметил-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил)пиридин-2-карбонитрил,

10 4-[3-(5-циклопропиламинометил[1,2,3]триазол-1-ил)фенил]-7-этокси-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он,

7-этокси-4-(3-{5-[(2,2,2-трифторэтиламино)метил][1,2,3]триазол-1-ил}фенил)-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он,

7-этокси-4-(3-[1,2,3]триазол-1-илфенил)-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он и

15 7-метокси-4-(3-[1,2,3]триазол-1-илфенил)-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он.

9. Соединения по п.2, где R² означает (низш.)алкил или галоген.

10. Соединения по пп.2 и 9, выбранные из группы, включающей

20 4-(8-метил-4-оксо-7-трифторметил-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил)пиридин-2-карбонитрил,

7-хлор-4-[3-(3-метилизоксазол-5-ил)фенил]-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он,

7-хлор-4-[3-(5-циклопропиламинометил[1,2,3]триазол-1-ил)фенил]-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он,

25 4-[3-(5-циклопропиламинометил[1,2,3]триазол-1-ил)фенил]-7-метил-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он,

7-метил-4-[3-(3-метилизоксазол-5-ил)фенил]-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он,

30 7-хлор-4-(3-[1,2,4]триазол-1-илфенил)-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он,

7-хлор-4-(3-имидазол-1-илфенил)-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он,

7-хлор-4-(3-[1,2,3]триазол-1-илфенил)-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он,

35 7-метил-4-(3-[1,2,4]триазол-1-илфенил)-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он,

4-(3-имидазол-1-илфенил)-7-метил-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он,

40 7-метил-4-(3-[1,2,3]триазол-1-илфенил)-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он,

4-[3-(2-гидроксиметил-5-метилтиазол-4-ил)фенил]-7-метил-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он и

4-[3-(4-гидроксиметилтиазол-2-ил)фенил]-7-метил-8-трифторметил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он.

45 11. Соединения по п.1, где R¹ означает незамещенный пиррол-1-ил.

12. Соединения по п.11, где R² означает водород, галоген, (низш.)алкоксиэтокси или (низш.)алкокси.

13. Соединения по пп.11 и 12, причем соединения выбирают из группы, включающей

50 4-(3-иодфенил)-8-пиррол-1-ил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он,

4-(3-имидазол-1-илфенил)-8-пиррол-1-ил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он,

4-[3-(4-гидроксиметилтиазол-2-ил)фенил]-8-пиррол-1-ил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он,

8-пиррол-1-ил-4-(3-[1,2,3]триазол-1-илфенил)-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он,

4-(3-оксазол-2-илфенил)-8-пиррол-1-ил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он, этиловый эфир 5-[3-(4-оксо-7-пиррол-1-ил-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил)фенил]оксазол-4-карбоновой кислоты,

4-[3-(4-гидроксиметил-оксазол-2-ил)фенил]-8-пиррол-1-ил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он и

4-[3-(3-метилизоксазол-5-ил)фенил]-8-пиррол-1-ил-1,3-дигидробензо[b][1,4]дiazепин-2-он.

14. Соединения по п.1, где R¹ означает замещенный пиррол-1-ил.

15. Соединения по п.14, где R² означает водород или (низш.)алкокси.

16. Соединения по пп.14 и 15, выбранные из группы, включающей 4-(2-хлорфенил)-1-[2-(3-цианофенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-7-ил]-1Н-пиррол-3-карбонитрил,

3-[4-оксо-7-(3-фенилпиррол-1-ил)-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил]бензонитрил и

3-[7-(2-трет-бутилпиррол-1-ил)-8-метокси-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-бензо[b][1,4]дiazепин-2-ил]бензонитрил.

17. Соединения по п.1, где R¹ означает циано.

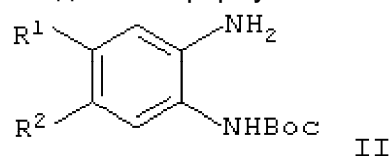
18. Соединения по п.1, где R² означает морфолин или тиоморфолин.

19. Соединения по п.1, где R³ означает циано или необязательно замещенный пятичленный ароматический гетероцикл.

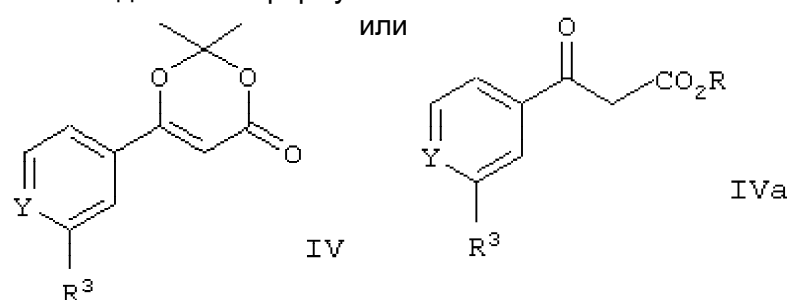
20. Лекарственное средство, являющееся антагонистом метаботропного глутаматного рецептора, содержащее одно или более соединений по одному из пп.1-19 и фармацевтически приемлемые эксципиенты.

21. Лекарственное средство по п.20 для лечения или профилактики болезни Альцгеймера.

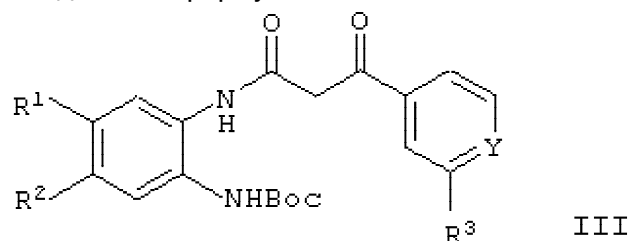
22. Способ получения соединений формулы I по п.1, заключающийся во взаимодействии соединения формулы II



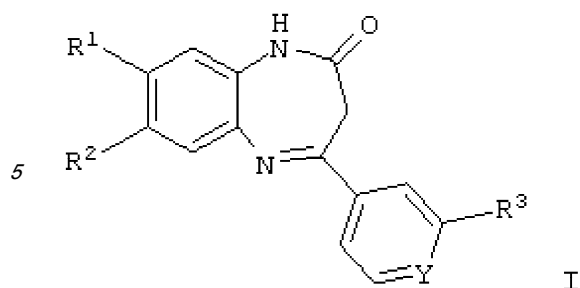
с соединением формулы IV или IVa



где R означает (низш.)алкил, предпочтительно этил или трет-бутил, с образованием соединения формулы III

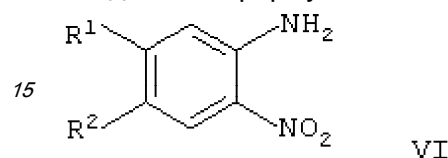


в котором сначала удаляют аминозащитную группу, а затем проводят циклизацию с образованием соединения формулы I

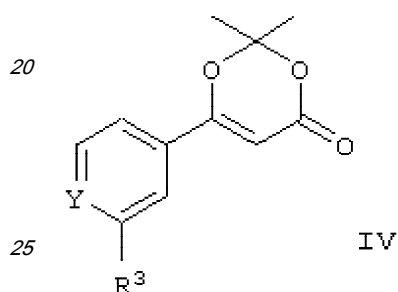


10 где R¹, R², R³ и Y имеют значения, указанные выше, с последующим при необходимости превращением полученного соединения в его фармацевтически приемлемую соль.

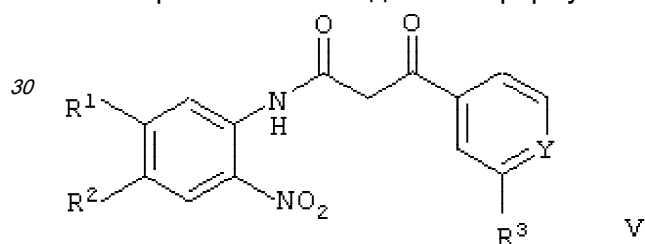
23. Способ получения соединений формулы I по п.1, заключающийся во взаимодействии соединения формулы VI



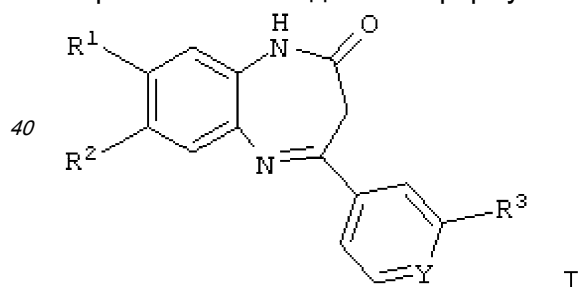
с соединением формулы IV



с образованием соединения формулы V



30 в котором сначала восстанавливают нитрогруппу, а затем проводят циклизацию с образованием соединения формулы I



40 где R¹, R², R³ и Y имеют значения, указанные выше, с последующим при необходимости превращением полученного соединения в его фармацевтически приемлемую кислотно-аддитивную соль.

24. Соединение по п.1, полученное по способу по п.22 или 23.

25. Соединение по п.1 для лечения или профилактики болезни Альцгеймера.

26. Применение одного или более соединений по п.1 и/или одной или более их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей для получения лекарственных средств, предназначенных для лечения или профилактики болезни Альцгеймера.