(19) UA (11) 79 737 (13) C2

(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 2003032066, 26.07.2001

(24) Дата начала действия патента: 25.07.2007

(30) Приоритет: 10.08.2000 DE 100 41 671.3

(46) Дата публикации: 25.07.2007A61K 31/5517 20070101AFI20070118RHUA C07D 235/02 20070101ALI20070118RHUA C07D 263/30 20070101ALI20070115RMUA C07D 403/02 20070101ALI20070118RHUA C07D 487/04 20070101ALI20070115RMUA C07D 487/12 20070101ALI20070118RHUA C07D 243/10 20070101ALI20070118RHUA C07C 69/614 20070101ALI20070118BHUA

(86) Заявка PCT:
PCT/EP01/08661, 20010726

(72) Изобретатель:
Винтер Эрик, DE,
Шнайдер Маттиас, DE,
Тильстам Ульф, BE

(73) Патентовладелец:
ШЕРИНГ АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ, DE

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ИМИДАЗО[1, 2-C][2,3]БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ И ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ ПРИ ИХ ПОЛУЧЕНИИ

(57) Реферат:

В заявке описываются способ получения соединений общей формулы (1), а также ранее неизвестные соединения общих формул (5 и 6), которые представляют собой промежуточные продукты для получения предложенных в изобретении бензодиазепинов общей формулы (1).

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2007, N 11, 25.07.2007. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.

UA 79737 C2

UA 79737 C2

(19) UA (11) 79 737 (13) C2

(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL PROPERTY

(12) DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION

(21), (22) Application: 2003032066, 26.07.2001

(24) Effective date for property rights: 25.07.2007

(30) Priority: 10.08.2000 DE 100 41 671.3

(46) Publication date: 25.07.2007A61K 31/5517 20070101AFI20070118RHUA C07D 235/02 20070101ALI20070118RHUA C07D 263/30 20070101ALI20070115RMUA C07D 403/02 20070101ALI20070118RHUA C07D 487/04 20070101ALI20070115RMUA C07D 487/12 20070101ALI20070118RHUA C07D 243/10 20070101ALI20070118RHUA C07C 69/614 20070101ALI20070118BHUA

(86) PCT application:
PCT/EP01/08661, 20010726

(72) Inventor:
Winter Eric, DE,
Schneider Matthias, DE,
Tilstam Ulf, BE

(73) Proprietor:
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, DE

(54) METHOD FOR THE PRODUCTION OF IMIDAZO-(1,2-C)(2,3)-BENZODIAZEPINES AND INTERMEDIATES IN THE PRODUCTION THEREOF

(57) Abstract:

The invention relates to a method for the preparation of compound of formula (1). The invention further relates to the previously unknown compounds of formulas (5 and 6) as intermediates in the production of benzodiazepines of formula (1).

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2007, N 11, 25.07.2007. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

UA 79737 C2

UA 79737 C2

(19) **UA** (11) **79 737** (13) **C2**

(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
2003032066, 26.07.2001

(24) Дата набуття чинності: 25.07.2007

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 10.08.2000 DE 100 41 671.3

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 25.07.2007A61K 31/5517 20070101AFI20070118RHUA C07D 235/02 20070101ALI20070118RHUA C07D 263/30 20070101ALI20070115RMUA C07D 403/02 20070101ALI20070118RHUA C07D 487/04 20070101ALI20070115RMUA C07D 487/12 20070101ALI20070118RHUA C07D 243/10 20070101ALI20070118RHUA C07C 69/614 20070101ALI20070118BHUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору PCT:
PCT/EP01/08661, 20010726

(72) Винахідник(и):
Вінтер Ерік , DE,
Шнайдер Маттіас , DE,
Тільстам Ульф , BE

(73) Власник(и):
ШЕРІНГ АКЦІЄНГЕЗЕЛЬШАФТ, DE

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ІМІДАЗО[1,2-С][2,3]БЕНЗОДІАЗЕПІНІВ ТА ПРОМІЖНІ ПРОДУКТИ ПРИ ЇХ ОДЕРЖАННІ

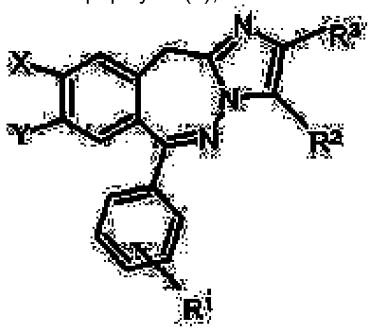
(57) Реферат:

У заявці описуються спосіб одержання сполук загальної формули (1), а також не відомі дотепер сполуки загальних формул (5 і 6), які являють собою проміжні продукти для одержання запропонованих у винаході бензодіазепінів загальної формули (1).

UA 79737 C2

UA 79737 C2

Даний винахід стосується нового способу одержання імідазо[1,2-c][2,3]бензодіазепінів наведеної нижче загальної формули (1), а також нових проміжних продуктів, які одержують за цим способом,



(1)

у якій

R^1 означає водень, C_1-C_6алкіл, нітрогрупу, галоген, ціаногрупу, C_1-C_4алкоксигрупу, -CF_3, гідроксигрупу або C_1-C_6 балканоїлоксигрупу,

R^2 і R^3 мають ідентичні або різні значення і означають водень, галоген, C_1-C_6алкоксигрупу, гідроксигрупу, ціаногрупу, C_1-C_6 алканоїл, C_2-C_6алкініл, C_2-C_6 алкеніл, необов'язково заміщений галогеном, гідроксигрупою або C_1-C_6алкоксигрупою C_1-C_6алкіл, C_3-C_7циклоалкіл або необов'язково заміщений галогеном, C_1-C_4алкоксигрупою або C_1-C_4алкілом арил або гетероарил,

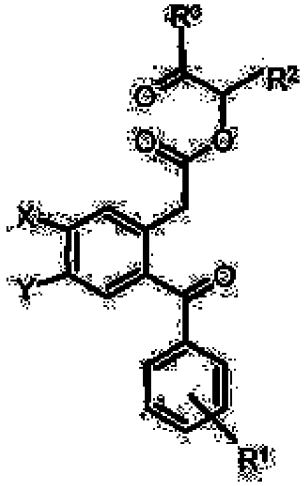
X означає водень або галоген,

Y означає C_1-C_6алкоксигрупу або

X і Y разом означають -O-$(CH_2)_n$-O-, де

n означає 1, 2 або 3.

Винахід стосується також нових проміжних продуктів для одержання сполук, які мають фармакологічну дію, - похідних фенілоцтової кислоти загальної формули 5



5

у якій

R^1 означає водень, C_1-C_6алкіл, нітрогрупу, галоген, ціаногрупу, C_1-C_4алкоксигрупу, -CF_3, гідроксигрупу або C_1-C_6алканоїлоксигрупу,

R^2 і R^3 мають ідентичні або різні значення і означають водень, галоген, C_1-C_6алкоксигрупу, гідроксигрупу, ціаногрупу, C_1-C_6алканоїл, C_2-C_6алкініл, C_2-C_6алкеніл, необов'язково заміщений галогеном, гідроксигрупою або C_1-C_6алкоксигрупою C_1-C_6алкіл, C_3-C_7циклоалкіл або необов'язково заміщений галогеном, C_1-C_4алкоксигрупою або C_1-C_4алкілом арил або гетероарил,

X означає водень або галоген,

Y означає C_1-C_6алкоксигрупу або

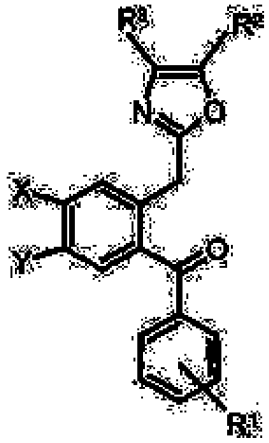
X і Y разом означають -O-$(CH_2)_n$-O-, де

n означає 1, 2 або 3,

і оксазольних похідних загальної формули 6

UA 79737 C2

UA 79737 C2



6

у якій

R^1 означає водень, C_1-C_6алкіл, нітрогрупу, галоген, ціаногрупу, C_1-C_4алкоксигрупу, $-CF_3$, гідроксигрупу або C_1-C_6алканоїлоксигрупу,

R^2 і R^3 мають ідентичні або різні значення і означають водень, галоген, C_1-C_6алкоксигрупу, гідроксигрупу, ціаногрупу, C_1-C_6алканоїл, C_2-C_6алкініл, C_2-C_6алкеніл, необов'язково заміщений галогеном, гідроксигрупою або C_1-C_6алкоксигрупою C_1-C_6алкіл, C_3-C_7циклоалкіл або необов'язково заміщений галогеном, C_1-C_4алкоксигрупою або C_1-C_4алкілом арил або гетероарил,

X означає водень або галоген,

Y означає C_1-C_6алкоксигрупу або

X і Y разом означають $-O(CH_2)_n-O-$, де

n означає 1, 2 або 3.

Радикали у вказаних загальних формулах мають наступні значення:

Під C_1-C_6алкілом мається на увазі відповідно прямоланцюговий або розгалужений алкіл, такий, наприклад, як метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил, пентил, ізопентил або гексил.

R^2 і R^3 при їх значенні C_2-C_6алкеніл містять відповідно принаймні один подвійний зв'язок, при цьому як приклад можна назвати вініл, пропеніл, бутен-1-іл, ізобутеніл, пентен-1-іл, 2,2-диметилбутен-1-іл, 3-метилбутен-1-іл або гексен-1-іл.

Якщо R^2 і R^3 означають C_1-C_6алкініл, то вони містять відповідно принаймні один потрійний зв'язок, при цьому як приклад можна назвати етиніл, пропініл, бутин-1-іл, бутин-2-іл, пентин-1-іл, пентин-2-іл, 3-метилбутин-1-іл або гексин-1-іл. Вищеописані алкенільні й алкінільні радикали необов'язково можуть бути також заміщені атомами галогену. У випадку галогенованого алкільного радикала останній може бути галогенований одно- або багатократно, разом з тим він може бути повністю галогенований, наприклад $-CF_3$.

Під галогеном як замісником вищевказаних радикалів маються на увазі відповідно фтор, хлор, бром і йод.

Якщо R^2 і R^3 означають арил або гетероарил, то вони можуть бути одно-, дво- або трикратно заміщені галогеном, C_1-C_4алкоксигрупою або C_1-C_4алкілом; при цьому можливі будь-які перестановки.

Арил і гетероарил можуть бути представлені у вигляді моно- або біциклу і містити в циклі 5-12, переважно 5-9 атомів, як арил можна назвати, наприклад, феніл, біфеніл, нафтил або іденіл, а як гетероарил, що містить 1-3 гетероатоми, таких, наприклад, як сірка, кисень і/або азот, можна назвати серед інших тієніл, фурил, піраніл, піроліл, піразоліл, піридил, піримідил, піридазиніл, оксазоліл, ізооксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, 1,3,4-оксадіазол-2-іл, 1,2,4-оксадіазол-5-іл, 1,2,4-оксадіазол-3-іл, хіноліл, ізохіноліл, бензо[1]тієніл і бензофураніл. Кращими є 2-тієніл, 3-тієніл, піридин-2-іл, піридин-3-іл, піридин-4-іл і феніл.

Якщо R^2 і R^3 означають C_3-C_7циклоалкіл, то під цим поняттям маються на увазі, наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил і циклогептил.

Як C_1-C_6алканоїл прийнятні відповідно прямоланцюгові або розгалужені аліфатичні карбоновокислотні залишки, такі, наприклад, як форміл, ацетил, пропіоніл, бутаноїл, ізопропілкарбоніл, капроїл, валероїл або триметилацетил.

Переважно R^1 означає водень, хлор, нітрогрупу або метоксигрупу; R^2 і R^3 означають водень, C_1-C_4алкіл або феніл; X і Y означають разом $-O-CH_2-O-$.

Способи одержання сполук загальної формули 1 описані в заявці [WO 97/28163].

В основу даного винаходу була покладена задача розробити новий спосіб синтезу сполук загальної формули 1. Об'єктом даного винаходу є також нові, не відомі дотепер проміжні продукти загальних формул 5 і 6, які одержують при здійсненні вказаного синтезу і які можуть використовуватися як такі або у вигляді похідних як вихідні матеріали для синтезу інших цільових молекул.

Вказану задачу вдається вирішити завдяки об'єкту винаходу, ознаки якого розкриті у формулі винаходу.

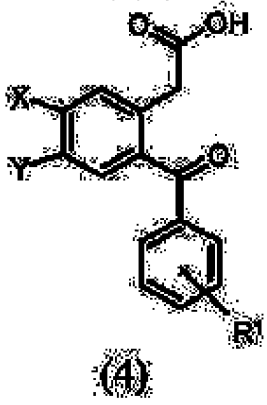
Запропонований у винаході спосіб відрізняється меншим числом проміжних стадій у порівнянні із синтезом, відомим з рівня техніки, помітним зниженням кількості операцій з очищення і підвищенням загального виходу

UA 79737 C2

UA 79737 C2

продуктів. Спосіб за винаходом дозволяє одержувати сполуки формули 1 у промисловому масштабі.

Відповідно до вищевикладеного об'єктом винаходу є спосіб одержання імідазо[1,2-c][2,3]бензодіазепінів загальної формули 1, у якій R^1, R^2 і R^3, а також X і Y мають вказані вище значення, з фенілоцтових кислот загальної формули 4



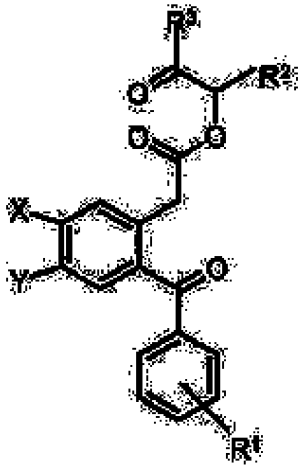
(4)

у якій X, Y і R^1 мають вказані вище значення, який здійснюється а) етерифікацією спиртом формули 5а



(5 а)

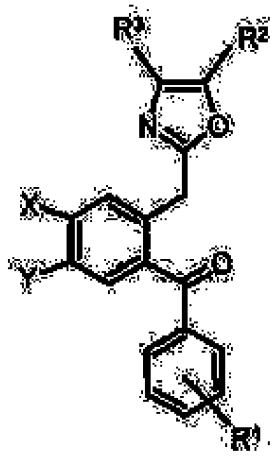
з одержанням ефіру фенілоцтової кислоти формули 5



(5)

у якій X, Y, R^1, R^2 і R^3 мають вказані вище значення,

б) реакцією конденсації з аміаком або донором аміаку з одержанням оксазолу загальної формули 6



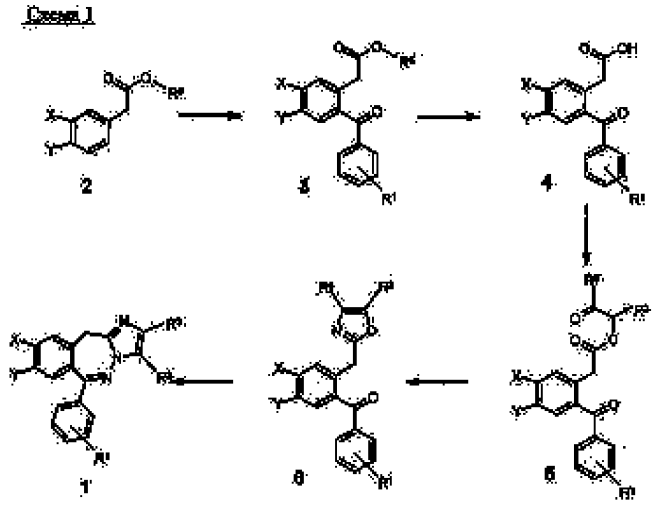
(6)

у якій X, Y, R^1, R^2 і R^3 мають вказані вище значення, і наступним гідразинолізом з одержанням у результаті сполук загальної формули 1.

Імідазо[1,2-c][2,3]бензодіазепіни загальної формули 1 синтезують відповідно до схеми 1.

UA 79737 C2

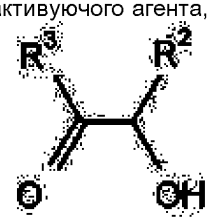
UA 79737 C2



Процес перетворення сполуки загальної формули 2 у сполуку загальної формули 3 здійснюють за допомогою відомого способу [див., наприклад, Journ. Chem. Soc, Perkin Trans. 1 (1991), стор.169-173] за реакцією Фріделя-Крафтса. Так, наприклад, сполуки загальної формули 2 піддають такій реакції в присутності кислот Л'юіса, таких, наприклад, як тетрахлорид олова, трихлорид алюмінію, тетрахлорид титану, і ацилювального агента, такого, наприклад, як бензоїлхлорид, ангідрид бензойної кислоти або якого-небудь іншого активованого похідного карбонової кислоти. Істотного підвищення виходу вдається досягти в тих випадках, коли до реакційної суміші додатково додають М,№=диметилацетамід. Як розчинники можуть служити галогеновані вуглеводні, такі, наприклад, як метиленхлорид або етиленхлорид або їх суміші. Реакцію проводять при температурах в інтервалі від -3О до +50°С, переважно, однак, в інтервалі від 0 до 25°С.

Процес перетворення сполуки загальної формули 3 у сполуку загальної формули 4 здійснюють за допомогою відомого способу, який використовується при реакції омилення. Так, наприклад, сполуку загальної формули 3 нагрівають у присутності основи, такої як гідроксид лужного металу, переважно гідроксиду натрію, у розчиннику, такому як нижчий, переважно первинним спиртом, або у воді або в їх сумішах. Реакцію проводять при температурах в інтервалі від 25 до 150°С, переважно, однак, в інтервалі від 70 до 110°С.

Процес перетворення сполуки загальної формули 4 у сполуку формули 5 здійснюють за допомогою відомого способу етерифікації. Так, наприклад, сполуку загальної формули 4 піддають такій реакції в присутності активуючого агента, такого як карбонілдіімідазол, і спирту формули 5а



(5а)

такого як 3-гідрокси-ц-бутанон. Як розчинники можуть служити галогеновані вуглеводні, такі, наприклад, як метиленхлорид або етиленхлорид, а також ТГФ і їх суміші. Реакцію проводять при температурах в інтервалі від -20 до +100°С, переважно, однак, в інтервалі від 0 до 25°С.

Для фахівців у даній галузі очевидно, що значення R^2 і R^3 у сполуках загальної формули 5 можуть змінюватися за стандартними методами. Так, зокрема, це можна здійснювати за рахунок використання при етерифікації інших спиртів, так само як і шляхом переетерифікації вже наявного складного ефіру. З урахуванням вищевикладеного R^2 і R^3 можуть означати водень, галоген, алкоксигрупу, гідроксигрупу, ціаногрупу, алканоїл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений галогеном, гідроксигрупою або алкоксигрупою алкіл, циклоалкіл або необов'язково заміщений арил або гетероарил.

При перетворенні сполуки загальної формули 5 у сполуку загальної формули 6 використовують відомий спосіб одержання оксазолів, який здійснюють реакцією конденсації двох карбонільних груп з аміаком. Так, зокрема, сполуку загальної формули 5 піддають взаємодії з ацетатом амонію, аміаком, розчином аміаку або з яким-небудь іншим донором аміаку, таким, наприклад, як ацетамід або формамід, у присутності оцтової кислоти. Як розчинники можуть служити галогеновані вуглеводні, такі, наприклад, як метиленхлорид або етиленхлорид, органічні кислоти, такі, наприклад, як мурашина кислота або оцтова кислота, нижчі спирти, такі, наприклад, як метанол або етанол, а також етиленгліколь і їх суміші. Реакцію проводять при температурах в інтервалі від 0 до 150°С, переважно, однак, в інтервалі від 50 до 100°С.

Процес перетворення сполуки загальної формули 6 у сполуку загальної формули 1 здійснюють за допомогою відомого способу шляхом гідразинолізу, відповідно утворення гідразону. Так, зокрема, сполуку загальної формули 6 піддають обмінній реакції з гідразином або гідратом гідразину. Як розчинники можуть служити галогеновані вуглеводні, такі, наприклад, як метиленхлорид або етиленхлорид, органічні кислоти, такі, наприклад, як мурашина кислота або оцтова кислота, нижчі спирти, такі, наприклад, як метанол або етанол, а також етиленгліколь і їх суміші. Реакцію проводять при температурах в інтервалі від 0 до 200°С, переважно, однак, в інтервалі від 80 до 120°С. Реакцію можна проводити в автоклаві.

UA 79737 C2

UA 79737 C2

Процес перетворення сполуки загальної формули 5 у сполуку загальної формули 1 також здійснюють за так званим методом одержання в одному апараті. Так, зокрема, сполуку загальної формули 5 піддають взаємодії з ацетатом амонію, аміаком, розчином аміаку або з яким-небудь іншим донором аміаку, таким, наприклад, як ацетамід або формамід, у присутності оцтової кислоти. Як розчинники можуть служити галогеновані вуглеводні, такі, наприклад, як метиленхлорид або етиленхлорид, органічні кислоти, такі, наприклад, як мурашина кислота або оцтова кислота, нижчі спирти, такі, наприклад, як метанол або етанол, а також етиленгліколь і їх суміші. Реакцію проводять при температурах в інтервалі від 0 до 150°С, переважно, однак, в інтервалі від 50 до 100°С. Після завершенні реакції до реакційної суміші додають гідразин або гідрат гідразину. Реакцію проводять при температурах в інтервалі від 0 до 200°С, переважно, однак, в інтервалі від 80 до 120°С. Реакцію можна проводити в автоклаві.

Якщо в описі не вказується, яким способом одержують вихідні сполуки, то це означає, що вони або відомі, або їх можна одержувати за відомими або описаними у даній заявці методами.

Нижче запропонований у винаході спосіб більш докладно пояснюється на прикладах.

Приклади

Метиловий ефір 2-бензоїл-4,5-(метилендіокси)фенілоцтової кислоти (сполука 3)

79мл тетрахлориду олова і 25мл N,N'-диметилацетаміду в 270мл метиленхлориду змішують при кімнатній температурі з 39мл бензоїлхлориду. Потім до цієї суміші при 0°С додають по краплях 44г метилового ефіру 4,5-(метилендіокси)фенілоцтової кислоти (2) і розчин протягом 12год перемішують при кімнатній температурі. Для наступної переробки додають при -15°С 660мл води і водну фазу екстрагують метиленхлоридом. Об'єднані органічні фракції промивають 6н. водним NaOH і досуха концентрують за допомогою роторного випарника. Сирий продукт 3 (74г) кристалізують з етанолу.

^{1}Н-ЯМР ($CDCl_3$): δ = 3,61 (s, 3H, OMe), 3,80 (s, 2H, бензил. CH_2), 6,03 (s, 2H, OCH_20), 6,84 і 6,88 (2s по 1H, 3- і 6-Н арил), 7,43-7,80 (m, 5H, PhCO).

$T_{пл}$ 74-76°С.

Аналіз спалюванням:

розр.: С 68,45 Н 4,73;

виявл.: С 68,53 Н4,59.

Аналогічним шляхом одержують наступні сполуки:

метиловий ефір 2-(4-хлорбензоїл)-4,5-(метилендіокси)фенілоцтової кислоти,

метиловий ефір 2-(4-нітробензоїл)-4,5-(метилендіокси)фенілоцтової кислоти,

метиловий ефір 2-(4-метоксибензоїл)-4,5-(метилендіокси)фенілоцтової кислоти,

метиловий ефір 2-(4-метилбензоїл)-4,5-(метилендіокси)фенілоцтової кислоти,

метиловий ефір 2-(4-ціанобензоїл)-4,5-(метилендіокси)фенілоцтової кислоти.

2-бензоїл-4,5-(метилендіокси)фенілоцтова кислота (сполука 4)

Суспензію з 10г сполуки 2 у 50 мл 1н. водного NaOH протягом 2 год нагрівають зі зворотним холодильником. Потім додають 10 мл 1н. водної сірчаної кислоти, тверду речовину, яка випала в осад, відфільтровують і промивають водою. Отриманий продукт 4 (8,3 г) сушать під вакуумом і без подальшого очищення використовують на наступній стадії.

^{1}Н-ЯМР (ДМСО): δ = 3,68 (s, 2H, бензил. CH_2), 6,12 (s, 2H, OCH_2O), 6,86 і 7,03 (2s по 1H, 3- і 6-Н арил), 7,50-7,73 (m, 5H, PhCO), 12,18 (шир. s, 1H, COOH).

$t_{пл}$ 185-189°С.

Аналіз спалюванням:

розр.: С 67,60 Н 4,25;

виявл.: С 67,66 Н 4,20.

Аналогічним шляхом одержують наступні сполуки: 2-(4-хлорбензоїл)-4,5-(метилендіокси)фенілоцтову кислоту, 2-(4-нітробензоїл)-4,5-(метилендіокси)фенілоцтову кислоту, 2-(4-метоксибензоїл)-4,5-(метилендіокси)фенілоцтову кислоту, 2-(4-метилбензоїл)-4,5-(метилендіокси)фенілоцтову кислоту, 2-(4-ціанобензоїл)-4,5-(метилендіокси)фенілоцтову кислоту.

3-оксобут-2-иловий ефір 2-бензоїл-4,5-(метилендіокси)фенілоцтової кислоти (сполука 5).

50г сполуки 4, 19г 3-гідрокси-2-бутанону і 32г 1Ч,1ч['-карбонілдіімідазолу розчиняють при кімнатній температурі в 500 мл метиленхлориду і перемішують протягом 3 днів. Для наступної переробки змішують з 200 мл повністю демінералізованої води і потім екстрагують метиленхлоридом. Об'єднані органічні фракції концентрують за допомогою роторного випарника. Сирий продукт двократно кристалізують з метанолу й у результаті одержують 45 г сполуки 5.

^{1}Н-ЯМР ($CDCl_3$): δ = 1,32 (d, 3H, J= 6.9, CH_3C-O), 2,11 (s, 3H, CH_3C=O), 3,88 (s, 2H, бензил. CH_2), 5,03 (q, 1H, J= 6.9, CH-O), 6,04 (s, 2H, OCH_2O), 6,87 і 6,90 (2 s a 1H, 3- і 6-Н арил), 7,42-7,74 (m, 5H, PhCO).

$t_{пл}$ 81-83°С.

Аналіз спалюванням:

розр.: С 67,60 Н 5,12;

UA 79737 C2

UA 79737 C2

виявл.: C 67,83 H 5,04.

Аналогічним шляхом одержують наступні сполуки:
3-оксобут-2-иловий ефір 2-(4-хлорбензоїл)-4,5-(метилендіокси)фенілоцтової кислоти,
3-оксобут-2-иловий ефір 2-(4-нітробензоїл)-4,5-(метилендіокси)фенілоцтової кислоти,
3 -оксобут-2-иловий ефір 2-(4-метоксибензоїл)-4,5 -(метилендіокси)фенілоцтової кислоти,
4-оксогекс-3-иловий ефір 2-бензоїл-4,5-(метилендіокси)фенілоцтової кислоти,
2-оксо-1,2-дифенілет-1 -иловий ефір 2-бензоїл-4,5-(метилендіокси)фенілоцтової кислоти.
2-бензоїл-4,5-(метилендіокси)бензил-4,5-диметилоксазол (сполука 6)

До 10г сполуки 5 і 19г ацетату амонію в 200мл 1,2-дихлоретану додають 14мл концентрованої оцтової кислоти і суміш протягом 6 год нагрівають зі зворотним холодильником. Потім додають 100мл 1н. водного NaOH і екстрагують метиленхлоридом. Об'єднані органічні екстракти упарюють за допомогою роторного випарника і сирий продукт фільтрують через силікагель (гексан:етиловий ефір оцтової кислоти в співвідношенні від 9:1 до 8:2). У результаті одержують 6,9г чистої сполуки 6 (в'язке масло).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$): δ = 1,94 і 2,03 (2 s a 3H, 2 CH_3), 4,13 (s, 2H, бензил. CH_2), 6,01 (s, 2H, OCH_2O), 6,83 і 6,86 (2 s a 1H, 3- і 6-H арил), 7,41-7,80 (m, 5H, PhCO).

Аналіз спалюванням:
розр.: C 71,63 H 5,11 N 4,18;
виявл.: C 71,47 H 5,04 N 3,94.

Аналогічний шляхом одержують наступні сполуки:
2-(4-хлорбензоїл)-4,5-(метилендіокси)бензил-4,5-диметилоксазол,
2-(4-нітробензоїл)-4,5-(метилендіокси)бензил-4,5-диметилоксазол,
2-(4-метоксибензоїл)-4,5-(метилендіокси)бензил-4,5-диметилоксазол,
2-бензоїл-4,5-(метилендіокси)бензил-4,5-діетилоксазол,
2-бензоїл-4,5-(метилендіокси)бензил-4,5-дифенілоксазол.
2,3-диметил-6-феніл-(12H)-[1,3]діоксоло[4,5-h]імідазо[1,2-c][2,3]бензодіазепін (сполука 1)

В автоклаві до 2г сполуки 6, розчинених у 18мл етиленгліколю і 2мл концентрованої оцтової кислоти, додають 0,5мл гідрату гідразину. Після цього протягом 12 год нагрівають до 120 °C і потім реакційну суміш змішують при кімнатній температурі з 2н. водним NaOH. Далі кілька разів екстрагують етиловим ефіром оцтової кислоти й об'єднані органічні фази концентрують досуха за допомогою роторного випарника. На завершення сирий продукт очищають хроматографією на колонці (гексан:етиловий ефір оцтової кислоти в співвідношенні від 9:1 до 8:2). Вихід чистої сполуки 1 становить 1,2г.

^{1}H-ЯМР (ДМСО): δ = 2,01 і 2,20 (2 s a 3H, 2 CH_3), 3,82 (шир. s, 2H, бензил. CH_2), 6,08 (s, 2H, OCH_2O), 6,55 і 7,15 (2 s a 1H, 2 арил-H), 7,48-7,72 (m, 5H, PhCO).

$t_{пл}$:177°C.

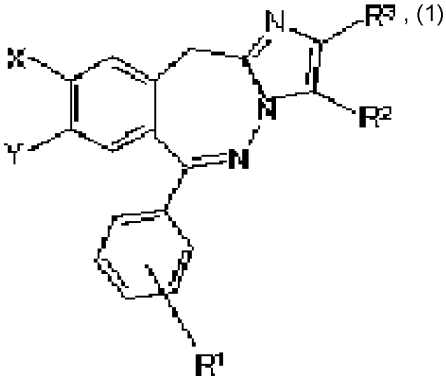
Аналіз спалюванням:
розр.: C 72,49 H 5,18 N 12,88;
виявл.: C 72,33 H 5,31 N 12,46.

Аналогічним шляхом одержують наступні сполуки:
2,3-диметил-6-(4-хлорфеніл)-(12H)-[1,3]діоксоло[4,5-b]імідазо[1,2-c][2,3]бензодіазепін,
2,3-диметил-6-(4-нітрофеніл)-(12H)-[1,3]діоксоло[4,5-b]імідазо[1,2-c][2,3]бензодіазепін,
2,3-диметил-6-(4-метоксифеніл)-(12H)-[1,3]діоксоло[4,5-1i]імідазо[1,2-c][2,3]бензодіазепін,
2,3-діетил-6-феніл-(12H)-[1,3]діоксоло[4,5-b]імідазо[1,2-c][2,3]бензодіазепін,
2,3-дифеніл-6-феніл-(12H)-[1,3]діоксоло[4,5-b]імідазо[1,2-c][2,3]бензодіазепін.

Формула винаходу

1. Спосіб одержання імідазо[1,2-c][2,3]бензодіазепінів загальної формули 1

UA 79737 C2
UA 79737 C2



, (1)

у якій

R^1 означає водень, C_1-C_6алкіл, нітрогрупу, галоген, ціаногрупу, C_1-C_4алкоксигрупу, $-CF_3$, гідроксигрупу або C_1-C_6алканоїлоксигрупу,

R^2 і R^3 мають ідентичні або різні значення і означають водень, галоген, C_1-C_6алкоксигрупу, гідроксигрупу, ціаногрупу, C_1-C_6алканоїл, C_2-C_6алкініл, C_2-C_6алкеніл, необов'язково заміщений галогеном, гідроксигрупою або C_1-C_6алкоксигрупою C_1-C_6алкіл, C_3-C_7циклоалкіл або необов'язково заміщений галогеном, C_1-C_4алкоксигрупою або C_1-C_4алкілом арил або гетероарил,

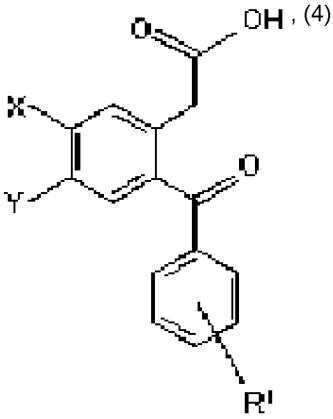
X означає водень або галоген,

Y означає C_1-C_6алкоксигрупу або

X і Y разом означають $-O-(CH_2)_n-O-$, де

n означає 1, 2 або 3,

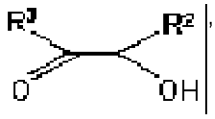
з фенілоцтових кислот загальної формули 4



, (4)

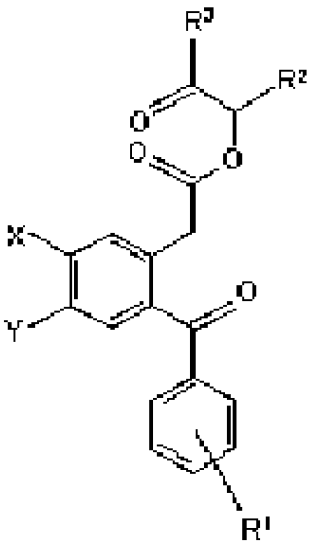
у якій X, Y і R^1 мають вказані вище значення, який полягає в тому, що здійснюють

а) етерифікацію спиртом формули 5а



, (5а)

з одержанням ефіру фенілоцтової кислоти формули 5



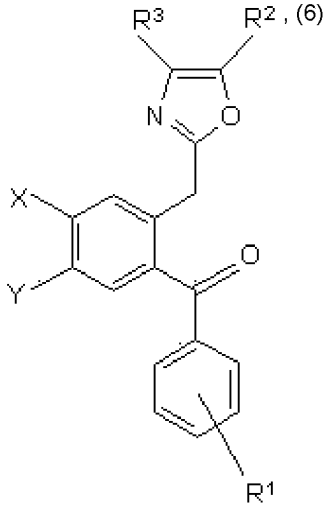
, (5)

UA 79737 C2

UA 79737 C2

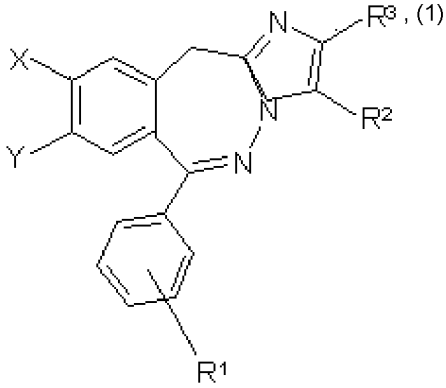
у якій X, Y, R^1, R^2 і R^3 мають вказані вище значення,

б) реакцію конденсації з аміаком або донором аміаку з одержанням оксазолу загальної формули 6



, (6)

у якій X, Y, R^1, R^2 і R^3 мають вказані вище значення, і подальший гідразиноліз з одержанням у результаті сполук загальної формули 1



, (1)

у якій X, Y, R^1, R^2 і R^3 мають вказані вище значення.

2. Спосіб за п. 1, у якому сполуки загальної формули 5 за реакцією одержання в одному апараті взаємодією з ацетатом амонію й аміаком або донором аміаку при температурі в інтервалі від 0 до 150°С в розчиннику або суміші розчинників, а потім взаємодією з гідразином при температурі в інтервалі від 0 до 200°С, необов'язково в автоклаві, перетворюють у сполуки загальної формули 1.

3. Спосіб за п. 1 або 2, при якому одержують сполуки:

2,3-диметил-6-феніл-(12Н)-[1,3]діоксоло[4,5-h]імідазо[1,2-c][2,3]бензодіазепіну,

2,3-диметил-6-(4-хлорфеніл)-(12Н)-[1,3]діоксоло[4,5-h]імідазо[1,2-c][2,3]бензодіазепіну,

2,3-диметил-6-(4-нітрофеніл)-(12Н)-[1,3]діоксоло[4,5-h]імідазо[1,2-c][2,3]бензодіазепіну,

2,3-диметил-6-(4-метоксифеніл)-(12Н)-[1,3]діоксоло[4,5-h]імідазо[1,2-c][2,3]бензодіазепіну,

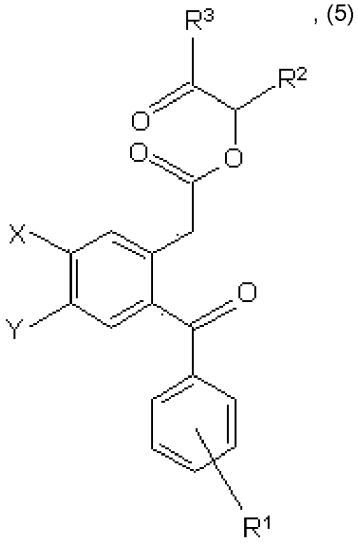
2,3-діетил-6-феніл-(12Н)-[1,3]діоксоло[4,5-h]імідазо[1,2-c][2,3]бензодіазепіну,

2,3-дифеніл-6-феніл-(12Н)-[1,3]діоксоло[4,5-h]імідазо[1,2-c][2,3]бензодіазепіну.

4. Ефіри фенілоцтових кислот загальної формули 5

UA 79737 C2

UA 79737 C2



, (5)

у якій

R^1 означає водень, C_1-C_6алкіл, нітрогрупу, галоген, ціаногрупу, C_1-C_4алкоксигрупу, -CF_3, гідроксигрупу або C_1-C_6алканоїлоксигрупу,

R^2 і R^3 мають ідентичні або різні значення і означають водень, галоген, C_1-C_6алкоксигрупу, гідроксигрупу, ціаногрупу, C_1-C_6алканоїл, C_2-C_6алкініл, C_2-C_6алкеніл, необов'язково заміщений галогеном, гідроксигрупою або C_1-C_6алкоксигрупою C_1-C_6алкіл, C_3-C_7циклоалкіл або необов'язково заміщений галогеном, C_1-C_4алкоксигрупою або C_1-C_4алкілом арил або гетероарил,

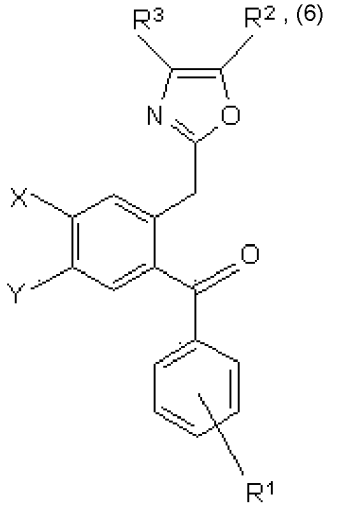
X означає водень або галоген,

Y означає C_1-C_6алкоксигрупу, або

X і Y разом означають -O-$(CH_2)_n$-O-, де

n означає 1, 2 або 3.

5. Оксазольні похідні загальної формули 6



, (6)

у якій

R^1 означає водень, C_1-C_6алкіл, нітрогрупу, галоген, ціаногрупу, C_1-C_4алкоксигрупу, -CF_3, гідроксигрупу або C_1-C_6алканоїлоксигрупу,

R^2 і R^3 мають ідентичні або різні значення і означають водень, галоген, C_1-C_6алкоксигрупу, гідроксигрупу, ціаногрупу, C_1-C_6алканоїл, C_2-C_6алкініл, C_2-C_6алкеніл, необов'язково заміщений галогеном, гідроксигрупою або C_1-C_6алкоксигрупою C_1-C_6алкіл, C_3-C_7циклоалкіл або необов'язково заміщений галогеном, C_1-C_4алкоксигрупою або C_1-C_4алкілом арил або гетероарил,

X означає водень або галоген,

Y означає C_1-C_6алкоксигрупу, або

X і Y разом означають -O-$(CH_2)_n$-O-, де

n означає 1, 2 або 3.

Офіційний бюлетень "Промислоава власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2007, N 11, 25.07.2007. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

UA 79737 C2

UA 79737 C2